

УДК 57.053:577.112.7:577.112.8

1. ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ (ОАТ). МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, УЧАСТИЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР)

Л. П. Смирнов, И. В. Суховская, Е. В. Борвинская

Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск

Подсемейство транспортеров органических анионов (ОАТ), которое составляет примерно половину белков семейства SLC22, входящего в состав суперсемейства MFS-транспортеров, привлекает большое внимание исследователей в связи с активным участием в обмене эндогенных метаболитов, различных лекарственных средств, токсинов, молекул пищевого происхождения. Экспрессия генов, кодирующих ОАТ, наблюдается во многих органах, включая почки, печень, обонятельную слизистую, мозг, сетчатку глаза и плаценту. В настоящее время известно 10 ОАТ, из которых у человека найдено семь, а у грызунов восемь. ОАТ можно рассматривать как часть эволюционно-консервативной системы, защищающей высшие организмы от потенциально токсичных соединений, появляющихся в окружающей среде. Полипептидная цепь ОАТ состоит из 536–556 аминокислотных остатков. Характерной особенностью вторичной структуры молекулы, как и у других представителей суперсемейства MFS, является наличие 12 трансмембранных спиралей, внутриклеточная локализация N- и C-концевых участков молекулы, большая внеклеточная петля между 1 и 2 доменами и большая внутриклеточная петля, связывающая 6 и 7 домены. Ядерные рецепторы, такие как Hnf4 α и Hnf1 α , регулируют экспрессию ОАТ во взаимосвязи с ферментами I и II фаз биотрансформации (DME – drug metabolizing enzymes). Взаимосвязь между ОАТ и DME в тканях играет существенную роль с точки зрения образования и инактивации ключевых метаболитов, сигнальных молекул, разного рода токсинов. Согласно гипотезе дистанционного опознавания и сигнализации (Remote Sensing and Signaling Hypothesis), ОАТ участвуют в дистанционной межорганный коммуникации путем регуляции уровней сигнальных молекул и ключевых метаболитов в тканях и жидкостях. ОАТ также могут играть определенную роль в коммуникации между организмами путем транспорта небольших молекул через кишечник, плаценту, в грудное молоко и летучих молекул, обладающих сигнальными свойствами, через мочу.

Ключевые слова: ОАТ; переносчики органических анионов; филогения; межорганный коммуникация.

L. P. Smirnov, I. V. Sukhovskaya, E. V. Borvinskaya. ORGANIC ANION TRANSPORTERS. MOLECULAR DIVERSITY, STRUCTURE, CONTRIBUTION TO THE FUNCTIONING OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM IN ANIMALS (A REVIEW)

The organic anion transporter (OAT) subfamily, which constitutes roughly a half of the SLC22 transporter family and shares many structural characteristics with other MFS pro-

teins, has received a great deal of attention because of its role in handling of common drugs, toxins, and nutrients (vitamins, flavonoids). OAT coding genes are expressed in many tissues, including kidney, liver, olfactory mucosa, brain, retina, and placenta. We currently know of 10 OATs, 7 in humans and 8 in rodents. OATs can be regarded as a part of the evolutionarily conservative system that protects higher organisms against potentially toxic compounds encountered in the environment. OATs polypeptide chain consists of 536–556 amino acid residues. Like in other members of the MFS superfamily, a characteristic trait of the molecule secondary structure is 12 transmembrane helices and intracellular localization of the N- and C-termini of the molecule, a large extracellular loop between domains 1 and 2, and a large intracellular loop connecting domains 6 and 7. Nuclear receptors, such as Hnf4 α and Hnf1 α , appear to regulate the expression of OATs in conjunction with phase I and phase II drug metabolizing enzymes. According to the “Remote Sensing and Signaling Hypothesis,” OATs can be involved in remote interorgan communication by regulating the levels of signaling molecules and key metabolites in tissues and body fluids. OATs can also play a part in interorganismal communication by transporting small molecules via the intestine, placental barrier, into breast milk, as well as volatile odorants via urine.

Key words: OATs; organic anion transporters; phylogeny; interorgan communication.

В начале двухтысячных годов Международным союзом биохимии и молекулярной биологии (International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)) была принята система классификации транспортных белков, которая включает 9 суперсемейств [Chang et al., 2004]. Из них самым большим является суперсемейство вторичных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily), содержащее более 74 семейств [Saier et al., 1999; Reddy et al., 2012], исключительное функциональное разнообразие которых связано с фактической возможностью транспортировать любой тип небольших или среднего размера молекул, обладающих биологической активностью. Почти все белки, включенные в состав MFS, имеют общую топологию, которая включает 12 трансмембранных доменов, а N- и C-концевые участки транспортера фиксированы на цитоплазматической стороне мембраны [Chang et al., 2004].

В состав суперсемейства MFS входят белки семейства SLC22, которые осуществляют трансмембранный перенос «органических электролитов» – структурно различных соединений, имеющих отрицательный, положительный либо одновременно оба заряда (цвиттерионы) при физиологических значениях pH. К этой группе соединений относятся эндогенные субстраты, имеющие физиологическое значение, а также ксенобиотики, важные с точки зрения фармакологии и токсикологии [Pelis, Wright, 2014; Saier et al., 2014].

В семействе SLC22, в свою очередь, выделяют транспортеры органических анионов (OAT), катионов (OCT) и карнитин/цвиттерионов (OCTN). В настоящей работе дан анализ современного состояния исследований OAT, группы белков, которые составляют примерно

от одной трети до половины представителей семейства SLC22 [Nigam et al., 2015]. Обзор включает информацию о номенклатуре, тканевой локализации транспортеров, филогенетических связях в семействе OAT, структуре и транспортной функции OAT, участии OAT в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков, а также в дистанционной межорганной коммуникации путем регуляции уровней сигнальных молекул и ключевых метаболитов.

Номенклатура OAT

В настоящее время очевидным является факт, что OAT играют чрезвычайно важную роль в транспорте исключительно широкого круга соединений, включающих множество молекул эндогенного происхождения (гормоны, нутриенты, метаболиты) и клинически важных лекарственных препаратов. Трансмембранный перенос, осуществляемый OAT, происходит во множестве органов, включая почки, печень, мозг, глаза, кишечник [Van Wert et al., 2010]. Филогенетический анализ свидетельствует, что эволюция белков этого семейства началась более 450 млн лет назад. Они выявлены у бактерий, низших эукариот, растений и млекопитающих [Koepsell, Endou, 2004; Jacobsson et al., 2007]. Высказано предположение, что распространение и дивергенция семейства генов SLC22 у млекопитающих в процессе эволюционной радиации сыграли существенную роль в развитии адаптаций у этой группы животных [Zhu et al., 2015].

OAT можно рассматривать как часть эволюционно консервативной системы, защищающей высшие организмы от потенциально

Транспортеры органических анионов подсемейства OAT [по: Nigam et al., 2015]

OAT	Ген		Экспрессия	Установленные субстраты
	Человек	Мышь		
OAT1	<i>SLC22A6</i>	<i>Slc22a6</i>	Почки, сосудистое сплетение мозга	Низкомолекулярные ксенобиотики, циклические нуклеотиды, простагландин E ₂ , <i>p</i> -аминогиппуровая кислота, индоксил сульфат, соединения ртути
OAT2	<i>SLC22A7</i>	<i>Slc22a7</i>	Печень, почки	Антивирусные препараты, цГМФ, простагландин E ₂ , салицилаты
OAT3	<i>SLC22A8</i>	<i>Slc22a8</i>	Почки, эпителий мозга, сосудистое сплетение мозга, сетчатка глаза, семенники	Низкомолекулярные ксенобиотики, конъюгаты половых гормонов, карнитин, простагландин E ₂ , витамины, метаболиты растений
OAT4	<i>SLC22A11</i>		Плацента, почки, мозг	Эстрон сульфат, дегидроэпиандростерон сульфат, простагландин E ₂ , ураты, охратоксин А
OAT5		<i>Slc22a19</i>	Почки	Эстрон сульфат, дегидроэпиандростерон сульфат, простагландин E ₂ , охратоксин А
OAT6	<i>SLC22A20</i>	<i>Slc22a20</i>	Назальная слизистая, семенники, печень	Эстрон сульфат, одоранты
OAT7	<i>SLC22A9</i>		Печень	Эстрон сульфат, дегидроэпиандростерон сульфат
OAT8		<i>Slc22a9</i> (крыса)	Почки	Эстрон сульфат, дегидроэпиандростерон сульфат, охратоксин А
OAT9		<i>Slc22a27</i>	Печень	Ксенобиотики, эстрон сульфат, охратоксин А, карнитин
OAT10	<i>SLC22A13</i>	<i>Slc22a13</i>	Почки, мозг, тонкий и толстый кишечник	Никотин, ураты

токсичных соединений, появляющихся в окружающей среде [Burckhardt, 2012]. OAT также играют важную роль в обмене между жидкостными компартментами тела (кровь-центральная нервная система, кровь-моча, кишечник-кровь, кровь-желчь, кровь-плацента и др.) [Nigam et al., 2015]. В настоящее время показано присутствие OAT почти во всех типах эпителиальных клеток, а также в эндотелии и других клетках.

По современным представлениям, в составе OAT, обнаруженных у человека и лабораторных млекопитающих (крыс, мышей), числится 10 трансмембранных белков [Nigam et al., 2015]. У человека найдено семь OAT из десяти (OAT1, 2, 3, 4, 6, 7, 10), а у грызунов восемь (OAT1, 2, 3, 5, 6, 8, 9 и 10).

OAT-транспортеры обозначаются либо в соответствии с порядком идентификации – OAT1–10, либо по номенклатуре соответствующих белку генов, например, OAT1 – это *SLC22A6* у человека и *Slc22a6* у мыши (табл.). Найгем с соавторами [Nigam et al., 2015] отмечают, что современные номенклатура и обозначение OAT человека и грызунов крайне запутанны и требуют ревизии в свете появляющихся новых данных по расшифровке аминокислотных последовательностей этих белков у других видов. Кроме того, помимо транспорта именно органических анионов некоторые транспортеры,

такие как OAT1 и близкородственный OAT3, осуществляют транспорт также некоторых метаболитов и лекарственных препаратов, являющихся органическими катионами и цвиттер-ионами [Ahn et al., 2009; Vallon et al., 2012]. Это накладывает некоторые ограничения на использование номенклатуры, основанной на функциональных свойствах этих белков. Тем не менее название OAT можно считать достаточным для описания этой группы транспортеров [Nigam et al., 2015]. В тексте данной работы мы будем обозначать эти транспортеры только заглавными буквами, а в случае, если белок выделен не у человека, использовать приставку из строчных букв, например, OAT крысы как rOAT.

Тканевая локализация OAT

OAT1 (*SLC22A6*) экспрессируется в основном в почках и локализуется на базолатеральных мембранах клеток ренальных проксимальных трубочек (RPT) [Hosoyamada et al., 1999].

OAT2 (*SLC22A7*) обнаружен в синусоидальных мембранах гепатоцитов [Simonson et al., 1994], а также в почках, где локализация транспортеров имеет видовую специфику. Например, у человека OAT2 найден в базолатеральных мембранах клеток RPT [Enomoto et al., 2002], а у крыс – в полостных мембранах RPT [Brzica et al., 2009].

Высокий уровень экспрессии OAT3 (*SLC22A8*) у человека показан в базолатеральных мембранах RPT [Motohashi et al., 2002]. Этот транспортер также выявлен в мозге, скелетной мускулатуре [Cha et al., 2001] и тканях надпочечников [Asif et al., 2005].

OAT4 (*SLC22A11*) обнаружен в почках, плаценте [Cha et al., 2000] и тканях надпочечников [Asif et al., 2005]. В почках OAT4 встроены в полостные мембраны клеток RPT, где он экспрессируется совместно с OAT1 и OAT3 [Ekaratanawong et al., 2004].

OAT5 является примером неточной номенклатуры, так как под этим названием описано два отдельных транспортера, гены которых *SLC22A10* и *Slc22a19* не являются ортологами [Jacobsson et al., 2007; Klein et al., 2010], так как mOAT5 мышей является гомологом OAT8 грызунов. Установлено, что OAT5 человека (*SLC22A10*) экспрессируется исключительно в клетках печени [Sun et al., 2001].

OAT6 (*SLCA20*) сначала был описан у мыши [Monte et al., 2004], затем обнаружен у человека [Jacobsson et al., 2007], хотя функциональные свойства hOAT6 не установлены. Показан высокий уровень экспрессии mOAT6 в назальном эпителии и более слабый в семенниках [Monte et al., 2004; Schnabolk et al., 2006; Thiebaud et al., 2011]. Интересно, что этот транспортер может взаимодействовать с летучими пахучими соединениями (эфирами пропионовой и масляной кислот), которые накапливаются у животных с нокаутом по OAT1 [Kaler et al., 2006]. Однако роль OAT6 в функционировании обонятельных клеток остается неизвестной. В семенниках существенный уровень экспрессии обнаружен в клетках Сертоли, создающих барьер между семенниками и кровью, что указывает на участие OAT6 в барьерных функциях этих эпителиальных клеток [Schnabolk et al., 2010].

OAT7 (*SLC22A9*) является, вероятно, транспортером, специфичным для печени, и локализован на синусоидальных мембранах гепатоцитов [Sun et al., 2001]. Номенклатура этого транспортера, как и ряда других, представляет собой пример неточности, потому что OAT7 обнаружен у человека, а его ортологи найдены у приматов, а не у грызунов [Nigam et al., 2015].

OAT8 (*Slc22a9*) найден у крыс и имеет еще одно название – *Ust1r/Slc22a9* [Yokoyama et al., 2008]. Сравнение последовательностей показало, что rOAT8 является гомологом белков крысы и мыши, ранее обозначенных как OAT5 (*Slc22a19*) [Yokoyama et al., 2008]. Эти белки обнаружены в почках и локализованы на апикальной поверхности RPT [Youngblood et al., 2004; Anzai et al., 2005].

Гены *SLC22A27* (mOAT9) найдены у мышей на хромосоме 19. Первоначально они рассматривались как результат амплификации генов в кластере транспортеров органических ионов [Wu et al., 2009]. Позднее этот транспортер был назван OAT9. Данные о его субстратной специфичности чрезвычайно скудны. Тем не менее представляется вероятным, что mOAT9 способен переносить карнитин. Иммунохимический анализ выявил локализацию транспортера на апикальной и синусоидальной мембранах RPT [Tsuchida et al., 2010].

OAT10 (*SLC22A13*) сначала был идентифицирован как транспортер органических катионов из-за сходной гомологии с транспортерами органических катионов OCT1 и NKT [Nishiwaki et al., 1998]. Позднее он был переименован в OAT10 из-за высокого сродства к никотину и низкого к мочевой кислоте, что выяснилось, когда этот белок был экспрессирован в ооцитах *Xenopus* и в эпителиальных клетках аденокарциномы человека линии Caco-2 [Bahn et al., 2008; Anderson, Thwaites, 2010; Burckhardt, 2012]. Транскрипты *SLC22A13* (OAT10) выявлены во многих органах, но наибольшая экспрессия отмечена в почках, тонком и толстом кишечнике, а также в апикальных мембранах RPT. Экспрессия характеризуется гендерной спецификой и выше в почках у женщин [Bahn et al., 2008].

Филогенетические взаимосвязи в семействе OAT

Зу с соавторами [Zhu et al., 2015] провели филогенетический анализ 175 наборов аминокислотных последовательностей из базы данных NCBI и показали, что OAT1 (*SLC22A6*) обнаруживается у животных почти всех классов позвоночных, за исключением птиц и яйцекладущих, что свидетельствует в пользу древнего происхождения семейства OAT. В том числе ортологи OAT1 были обнаружены у японской миноги, данио (*Danio rerio*) и лососевых рыб. Транспортер OAT2 такой же древний, как и OAT1, и представлен у всех исследованных позвоночных, включая хрящевых и костистых рыб, птиц, сумчатых и плацентарных млекопитающих. Белок OAT3, другой близкий родственник OAT1, вероятно, впервые появился у сумчатых [Zhu et al., 2015]. Возможно, предковый ген OAT3 возник позднее генов OAT1 и OAT2, однако, чтобы подтвердить это предположение, требуется дополнительный анализ [Zhu et al., 2015]. Транспортеры семейства OAT6 эволюционировали параллельно с OAT1, так как наборы последовательностей OAT1, обнаруженные

у рыб, сходны с OAT6 мышей в большей степени, чем ожидалось [Monte et al., 2004]. Например, анализ идентичности drOAT1 *D. rerio* показал 49 % сходства по аминокислотной последовательности с mOAT1 и mOAT6. У японской миноги был выявлен набор последовательностей, который соответствовал как OAT1, так и ближайшему родственнику – OAT6, активно экспрессирующему в обонятельных клетках слизистой млекопитающих [Kaler et al., 2006]. У акул OAT1 не обнаружен, но присутствует OAT6.

Михальевич и соавторы [Mihaljevic et al., 2016] обнаружили, что drOAT1 и drOAT3 являются «один к одному» (one-to-one) ортологами OAT1 и OAT3 человека, что может указывать на высокий уровень функционального консерватизма этих транспортеров, сохранившегося в процессе эволюции позвоночных. При этом тканевые особенности параметров экспрессии могут указывать на разную функцию этих транспортеров у рыб и млекопитающих. Например, у *D. rerio* высокий уровень экспрессии OAT1 и OAT3 наблюдался в мозге самок [Mihaljevic et al., 2016], в то время как у человека и мыши эти транспортеры экспрессируются главным образом в почках [Lee et al., 2006]. Тем не менее и для drOAT3 характерна активная экспрессия в почках, особенно у самок, что может свидетельствовать в пользу функциональных особенностей, аналогичных транспортерам млекопитающих и связанных с переносом ксенобиотиков [Mihaljevic et al., 2016].

У *D. rerio* обнаружено пять разновидностей транспортера OAT2 (a–e). Интересно отметить, что если гены OAT2 высших тетрапод демонстрируют «один-к-одному» (one-to-one) ортологию относительно друг друга, то у всех исследованных видов рыб ортология соответствующих генов человека – по «one-to-many»-типу. Это может быть следствием независимой полной геномной дупликации (WGD) у костистых рыб с дополнительной WGD у лососевых, к которой можно добавить дупликации индивидуальных генов или генных кластеров [Howe et al., 2013; Berthelot et al., 2014]. Анализ консервативной синтении показал наличие множественной дупликации генов у *D. rerio*. Показана консервативная синтениа пяти OAT2 генов на хромосомах 11 (OAT2a) и 17 (OAT2b–e), соответствующая гену OAT2 человека на хромосоме 6 [Mihaljevic et al., 2016].

Среди ко-ортологов OAT2 *D. rerio* нет полипептидов, которые бы соответствовали OAT2 человека по профилям экспрессии. OAT2 человека доминирует в печени, средний уровень экспрессии отмечен в почках,

слабый – в семенниках, кишечнике и матке [Simonson et al., 1994]. Между тем, у *D. rerio* отсутствует высокий уровень экспрессии генов OAT2 в печени. В отличие от млекопитающих для всех OAT2 (a–e) *D. rerio* показан высокий уровень экспрессии в семенниках и в мозге. Обнаруженные различия указывают, по всей видимости, на потенциально различную роль OAT2 у рыб и млекопитающих [Mihaljevic et al., 2016]. В частности, OAT2 у человека играет важную роль в осуществлении почками транспорта креатинина, мочевой кислоты и многочисленных ксенобиотиков [Sato et al., 2010; Shen et al., 2015]. Сходство профилей экспрессии в почках показано для OAT2c и OAT2e и человеческого OAT2 [Simonson et al., 1994; Rizwan, Burckhardt, 2007], что может указывать на функциональное сходство этих транспортеров у исследованных видов позвоночных [Mihaljevic et al., 2016].

Помимо вышеперечисленных следует упомянуть транспортер мочевой кислоты URAT1 (первоначально назывался как Rst (renal specific transporter)), кодируемый геном *SLC22A12*, который не входит в группу OAT1–10 [Mori et al., 1997]. Этот транспортер функционально тесно связан с OAT1, OAT3 и OAT6 и в геноме сцеплен с геном OAT4 [Eraly et al., 2003]. Генетические варианты *SLC22A12* у человека связаны с аномалиями в метаболизме мочевой кислоты – гиперурициемией и гипоурициемией [Enomoto et al., 2002]. Нокауты по *SLC22A12*, а также по *SLC22A6* (mOAT1) и *SLC22A8* (mOAT3) у мышей, приводят к изменениям в метаболизме мочевой кислоты [Eraly et al., 2008; Hosoyamada et al., 2010].

Генетическая взаимосвязь между OAT1–10 и URAT1 представляется следующим образом: на ранних этапах эволюции образовались две основные ветви: одна – OAT1 и OAT3, другая – OAT6 [Burckhardt, 2012]. Третья ветвь распалась на OAT2/OAT10 – кластер, состоящий из OAT5, 7, 8, 9, и группу из OAT4 и URAT1. У человека гены *SLC22A6* и *SLC22A8*, кодирующие OAT1 и OAT3, расположены парно на хромосоме 11q12.3 и 19q, а у мыши гены *Slc22a11* и *Slc22a12*, кодирующие OAT4 и URAT1, – на хромосоме 11q13 [Eraly et al., 2003; Jacobsson et al., 2007]. Гены, кодирующие OAT1/OAT3 и OAT4/URAT1, вероятно, являются продуктами дупликации [Burckhardt, 2012].

Структура OAT

Полипептидная цепь OAT состоит из 536–556 аминокислотных остатков. Вторичная структура молекулы характерна для всех MFS-транспортеров, особенностью которых является

наличие 12 трансмембранных спиралей, внутриклеточная локализация N- и C-концевых участков молекулы, большая внеклеточная петля между доменами 1 и 2 и большая внутриклеточная петля, связывающая домены 6 и 7. На большой внеклеточной петле расположено несколько сайтов гликозилирования [Srimarogeng et al., 2008]. Удаление N-гликозидных остатков у OAT1 и OAT4 нарушает встраивание этих транспортеров в мембрану, а гликозилирование Asp в позиции 39 влияет на связывание субстрата и его транслокацию [Tanaka et al., 2004b; Zhou et al., 2005]. На большой внеклеточной петле имеются также четыре консервативных остатка цистеина, расположенные в одних и тех же позициях и образующие дисульфидные мостики, которые важны для встраивания в определенные участки мембраны, а также для стабилизации молекулы [Tanaka et al., 2004a]. Большая внутриклеточная петля имеет консенсусные сайты, с помощью которых происходит фосфорилирование различными протеинкиназами [Srimarogeng et al., 2008]. Обнаружено, что OAT4 имеет на C-концевом участке так называемую PDZ-консенсусную последовательность, обычно состоящую из четырех аминокислот (-лизил-треонил-лизил-лейцил, KTKL), с помощью которой OAT4 соединяется с PDZ-доменом мультивалентных мембранных белков, таких как PDZK1 и NHERF1 [Miyazaki et al., 2005]. PDZ-домен состоит из 80–90 объединенных общей структурой аминокислот и представляет собой «молекулярный якорь», с помощью которого трансмембранные белки фиксируются на внутренней стороне плазматической мембраны [Hung, Sheng, 2002; Kim, Sheng, 2004; Ye, Zhang, 2013].

Перри с соавторами [Perry et al., 2006], используя в качестве модели кристаллическую структуру транспортера 3-фосфоглицерина (*Escherichia coli*), относящегося к тому же суперсемейству (MFS), что и OAT1, создали трехмерную гомологичную модель человеческого OAT1. Согласно этой модели трансмембранные домены 1, 2, 4 и 5 с N-конца и домены 7, 8, 10 и 11 с C-конца формируют канал связывания и транслокации. Подсчитан объем предполагаемого канала (830 \AA^3), который может приспособиться как к отдельному субстрату/ингибитору, так, потенциально, и к нескольким одновременно. Например, такие субстраты OAT1, как цидофовир и пробенецид, имеют объемы 158 и 233 \AA^3 соответственно. В процессе связывания и транспорта лигандов участвуют аминокислотные остатки, такие как Tyr²³⁰, Lys⁴³¹, Phe⁴³⁸, Arg⁴⁶⁶ [Perry et al., 2006; Rizwan et al., 2007], которые организуют канал связывания

и переноса. Доступность Cys⁴⁴⁰ в домене 11 объясняет механизм переноса тиол-реактивных соединений, для которых мембрана обычно непроницаема. Это свидетельствует в пользу соответствия представленной 3D-модели OAT1 реальному строению молекулы транспортера [Astorga et al., 2011]. Мутация Tyr²³⁰ в OAT1 блокирует транспорт *p*-аминогиппуровой кислоты, но не цидофовира, что указывает на наличие множества лигандсвязывающих областей, определяющих мультиселективность OAT1 [Perry et al., 2006].

Некоторые детали реализации молекулой OAT транспортных функций

В настоящее время установлено, что OAT1–OAT4 являются Na-независимыми анионообменниками [Pelis, Wright, 2014]. Тем не менее транспорт органических анионов (ОА) OAT1 и OAT3 косвенно связан с градиентом Na⁺ через третичный активный транспорт, в котором задействованы Na, K-АТФаза и Na-зависимый транспорт дикарбоновых соединений [Sweet et al., 2003]. В процессе реализации этого механизма Na, K-АТФаза создает и поддерживает градиент Na⁺, который, в свою очередь, поддерживает Na-зависимый транспорт α -кетоглутарата (α -КГ), одного из метаболитов цикла Кребса, являющегося предпочтительным физиологическим противоионом для OAT1 и OAT3. Концентрация α -КГ в плазме составляет примерно 8 мМ, а его внутриклеточная концентрация в клетках RPT существенно выше, что частично обусловлено Na-зависимым транспортом [Pelis, Wright, 2014]. Транспорт ОА с помощью OAT1 и OAT3 осуществляется через обменный процесс, стимулируемый градиентом α -КГ, направленным из клетки. По крайней мере, для OAT1 обменный процесс может быть как электронейтральным, так и электроразряженным, все зависит от природы транспортируемой молекулы. Например, при обмене монокарбоновой *p*-аминогиппуровой кислоты на дикарбоновый α -КГ в соотношении 1:1 происходит перенос положительного заряда внутрь клетки [Aslamkhan et al., 2003]. Отсутствие изменений электрохимического потенциала в ооцитах *Xenopus* при добавлении α -КГ в среду культивации указывает на электронейтральный характер обмена одной дикарбоновой молекулы на другую, осуществляемого OAT1 [Burckhardt et al., 2000]. Эксперименты по стимуляции экспрессии OAT2, проведенные на ооцитах *Xenopus*, показали, что сукцинат и фумарат, а не α -КГ, используются OAT2 как противоионы при транспорте эстрон-3-сульфата [Kobayashi et al., 2005].

Внеклеточный хлорид-ион стимулирует транспорт OAT1 путем увеличения скорости переноса [Rizwan et al., 2007]. Исследования, проведенные с помощью сайт-направленного мутагенеза, показали, что стимуляция транспортной функции OAT1 осуществляется через взаимодействие Arg⁴⁶⁶ с Cl⁻ [Rizwan et al., 2007]. Глутарат, OH⁻ и Cl⁻ могут выступать в роли противоионов при осуществлении транслокации ОА транспортером OAT4 [Hagos et al., 2007]. Механизмы транспорта, осуществляемого другими OAT, остаются до сих пор неизвестными [Pelis, Wright, 2014].

Взаимосвязь между OAT и ферментами I и II фаз биотрансформации

При сравнении данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, обнаружено, что OAT-транспортеры очень тесно связаны с ферментами фаз I (введение в молекулу ксенобиотика полярных групп) и II (образование конъюгатов с глутатионом или глюкуроновой кислотой) биотрансформации, и это один из основных механизмов распределения и элиминации метаболитов [Wu et al., 2013]. При проведении экспериментов с нокаутами *in vitro* было показано участие OAT, главным образом OAT3 и OAT1, в транспорте сульфатированных и глюкуронизированных субстратов [Vallon et al., 2008; Wikoff et al., 2011; Wu et al., 2013]. OAT3, например, переносит не только большой набор немодифицированных ОА и некоторых катионов, но также множество глюкуронизированных и сульфатированных субстратов, включающих пищевые флавоноиды, конъюгированные лекарства и половые стероиды. В этой связи интересно отметить, что экспрессия OAT и DME регулируется одними и теми же факторами транскрипции (Hnf4) [Martovetsky et al., 2013]. Например, воздействие на культуру эмбриональных почечных клеток антагонистами Hnf4 нарушало экспрессию не только разных DME, но и некоторых SLC-транспортеров, включая OAT1 и OAT3 [Martovetsky et al., 2013]. Повышенный уровень экспрессии факторов Hnf1 α и Hnf4 α в первичных фибробластах эмбрионов мыши не только индуцировал коэкспрессию DME фаз I, II и транспортеров, но и стимулировал поглощение ОА. В дополнение к факторам Hnf4 α и Hnf1 α другие факторы транскрипции также участвуют в регуляции DME фаз I и II в клетках RPT. Взаимосвязь между OAT и DME в тканях играет существенную роль с точки зрения образования и инактивации ключевых метаболитов и сигнальных молекул, вовлеченных в дистанционную коммуникацию между органами, эпителиальными

и неэпителиальными клетками (включая нервную систему и клетки крови), тканевыми жидкостями [Wikoff et al., 2011; Martovetsky et al., 2013; Wu et al., 2013]. Вероятно, в основном состоянии у млекопитающих функционирует объединенная сеть DME и транспортеров, которая настроена на поддержку гомеостаза [Nigam et al., 2015]. Часто трансформированные при участии DME молекулы более предпочтительны для транспортеров. Например, OAT3 лучше, чем OAT1, приспособлен к транспорту глюкуронизированных молекул (фаза II) [Nigam et al., 2015].

Дистанционная коммуникация между органами и тканями, участие OAT в этом процессе

Для того чтобы объяснить, как в организме транспортеры участвуют в механизмах опознавания и управления концентрацией различных субстратов, была предложена гипотеза дистанционного опознавания и сигнализации (remote sensing and signaling hypothesis) [Monte et al., 2004; Kaler et al., 2006, 2007; Nigam et al., 2007; Ahn, Nigam, 2009]. Первоначально эта гипотеза базировалась на анализе OAT семейства SLC22, затем появились аргументы в пользу участия транспортеров других семейств, например, SLC21 (OATP) и так называемых ABC (АТФ-связывающих кассетных) транспортеров, участвующих в выведении из клеток разного рода токсических соединений [Nigam et al., 2015].

Физиологическими субстратами для OAT являются множество эндогенных метаболитов. При этом для данных транспортеров характерна тканеспецифичная экспрессия в эпителиальных и эндотелиальных клетках, непосредственно контактирующих с жидкостными компартментами тела. Это, по мнению Yu с соавторами [Wu et al., 2011], подтверждает факт участия этих транспортеров в дистанционной коммуникации между тканями у высших животных. Используя системный подход к сравнительному изучению мышей дикого типа и дефицитных по OAT3, они показали, что отсутствие этого транспортера ведет, во-первых, к нарушениям в различных метаболических путях, в том числе цикле Кребса, аминокислотном и нуклеотидном обмене. Во-вторых, критически изменяет экспрессию генов, кодирующих DME I и II фаз биотрансформации. В-третьих, отсутствие транспортера приводит к изменениям в метаболических путях, отвечающих за регуляцию вторичных метаболитов, в том числе сигнальных молекул (простагландинов и стероидов) и пищевых

соединений растительного происхождения (витамины, флавоноиды). Наблюдается накопление одного из представителей группы флавоноидов – эпикатехина, который влияет на показатели кровяного давления. У мышей, дефицитных по OAT3, зарегистрировано пониженное давление [Vallon et al., 2008].

Далее показано [Monte et al., 2004], что OAT6 экспрессируется в основном в обонятельном эпителии у мышей, в меньшей степени в семенниках и первичных эмбриональных тканях. В обонятельном эпителии OAT6 экспрессируется не только в нейронах вомероназального органа, но и в других типах клеток слизистой носовых пазух [Kaler et al., 2006]. Этот транспортер проявляет высокую степень сродства к небольшим летучим молекулам, которые ранее были идентифицированы в моче мышей как сигнальные запаховые метки [Willse et al., 2005]. Повышенный уровень этих меток был найден в плазме мышей с нокаутом по OAT1, что может свидетельствовать об участии этого транспортера в экскреции из почек запаховых меток, которые затем идентифицируются обонятельными клетками других особей через транспорт с участием OAT6 [Kaler et al., 2006]. Вероятно, этот путь является частью сигнальной системы, осуществляющей взаимосвязь между организмами [Ahn, Nigam, 2009], так как млекопитающие используют запаховые метки мочи для установления видовой, гендерной и родственной идентичности [Sherborne et al., 2007; Bates et al., 2008]. Поэтому с точки зрения экологии транспортеры являются важной составляющей ключевого звена коммуникации между разными организмами, поскольку в подавляющем большинстве случаев в их общении задействованы побочные продукты метаболизма, которые часто являются субстратами для OAT, например, феромоны [Wu et al., 2011].

Гипотеза дистанционного опознавания и сигнализации предполагает широкое участие транспортеров семейства SLC22 в регуляции различных метаболических путей. Семейство SLC поддерживает баланс между множественными метаболитами, разделенными эпителием отдельных органов. Главная функция транспортеров – перенос эндогенных метаболитов и токсинов, распределение и поддержание эффективных концентраций нутриентов и антиоксидантов в органах. В результате постоянного прессинга окружающей среды на организм через нутриенты, токсины, взаимодействие с другими организмами происходят перманентные флуктуации гомеостаза метаболических процессов на клеточном и органном уровне в границах толерантности к тому или иному

воздействию, и эти сдвиги нивелируются сетью транспортеров со сходными субстратными предпочтениями через транспорт, опознавание и сигнализацию [Wu et al., 2011].

По-прежнему ряд вопросов в рамках гипотезы участия транспортеров в дистанционном опознавании и сигнализации остаются нерешенными. Во-первых, неизвестны природа механизма опознавания и то, как осуществляется обмен информацией между транспортерами, расположенными рядом и удаленно друг от друга. Во-вторых, неясно, как осуществляется эта регуляция – на уровне белков-транспортеров или на эпигенетическом уровне, либо та и другая стратегии задействованы одновременно. Наиболее подробную информацию и описание гипотезы дистанционного опознавания и сигнализации (remote sensing and signaling hypothesis), которая сформировалась на рубеже 2006–2011 годов, можно найти в серии работ [Kaler et al., 2006, 2007; Wu et al., 2011; Nigam et al., 2015].

Заключение

Достаточно большой массив проведенных исследований однозначно указывает на важную роль транспортеров семейства SLC в осуществлении взаимосвязи между метаболическими процессами, передаче сигнала, преобразовании разного рода эндогенных метаболитов, лекарств и токсинов и даже в коммуникации особей между собой. Однако многие вопросы о механизмах работы транспортеров OAT остаются пока нерешенными. Список исследованных видов животных на предмет выявления у них OAT и изучения их свойств остается весьма незначительным и ограничен главным образом человеком и лабораторными животными. Поэтому стоит еще раз подчеркнуть, что необходимо продолжать исследования в области молекулярной, клеточной, структурной и органной биологии отдельных сочленов семейства SLC22.

Работа осуществлялась при поддержке средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221-2014-0033) и Программы Президиума РАН № 21 «Биоразнообразие природных систем. Биологические ресурсы России: оценка состояния и фундаментальные основы мониторинга», проект № 0221-2015-0003.

Литература

Ahn S. Y., Nigam S. K. Toward a systems level understanding of organic anion and other multispecific

drug transporters: a remote sensing and signaling hypothesis // *Mol Pharmacol*. 2009. Vol. 76. P. 481–490. doi: 10.1124/mol.109.056564

Ahn S. Y., Eraly S. A., Tsigelny I., Nigam S. K. Interaction of organic cations with organic anion transporters // *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284. P. 31422–31430. doi: 10.1074/jbc.M109.024489.

Anderson C. M., Thwaites D. T. Hijacking solute carriers for proton-coupled drug transport // *Physiology*. 2010. Vol. 25. P. 364–377.

Anzai N., Jutabha P., Enomoto A., Yokoyama H., Nonoguchi H., Hirata T., Shiraya K., He X., Cha S. H., Takeda M., Miyazaki H., Sakata T., Tomita K., Igarashi T., Kanai Y., Endou H. Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (Slc22a19) at the apical membrane of renal proximal tubules // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2005. Vol. 315. P. 534–544. doi: 10.1124/jpet.105.088583

Asif A. R., Steffgen J., Metten M., Grunewald R. W., Muller G. A., Bahn A., Burckhardt G., Hagos Y. Presence of organic anion transporters 3 (OAT3) and 4 (OAT4) in human adrenocortical cells // *Pflugers Archiv*. 2005. Vol. 450. P. 88–95. doi: 10.1007/s00424-004-1373-3

Aslamkhan A., Han Y. H., Walden R., Sweet D. H., Pritchard J. B. Stoichiometry of organic anion/dicarboxylate exchange in membrane vesicles from rat renal cortex and hOAT1-expressing cells // *Am. J. Physiol. Renal Physiology*. 2003. Vol. 285. P. 775–783. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2003

Astorga B., Wunz T. M., Morales M., Wright S. H., Pelis R. M. Differences in the substrate binding regions of renal organic anion transporters 1 (OAT1) and 3 (OAT3) // *Am. J. Physiol. Renal Physiology*. 2011. Vol. 301. P. 378–386. doi: 10.1152/ajprenal.00735.2010

Bahn A., Hagos Y., Reuter S., Balen D., Brzica H., Krick W., Burckhardt B. C., Sabolic I., Burckhardt G. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13) // *J. Biol. Chem*. 2008. Vol. 283. P. 16332–16341. doi: 10.1074/jbc.M800737200

Bates L. A., Sayialel K. N., Njiraini N. W., Poole J. H., Moss C. J., Byrne R. W. African elephants have expectations about the locations of out-of-sight family members // *Biol. Lett*. 2008. Vol. 4. P. 34–36. doi: 10.1098/rsbl.2007.0529

Berthelot C., Brunet F., Chalopin D., Juanchich A., Bernard M., Noël B., Bento P., Da Silva C., Labadie K., Alberti A., Aury J. M., Louis A., Dehais P., Bardou P., Montfort J., Klopp C., Cabau C., Gaspin C., Thorgaard G. H., Boussaha M., Quillet E., Guyomard R., Galiana D., Bobe J., Volff J. N., Genet C., Wincker P., Jaillon O., Roest Crollius H., Guiguen Y. The rainbow trout genome provides novel insights into evolution after whole genome duplication in vertebrates // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 36–57. doi: 10.1038/ncomms4657

Brzica H., Breljak D., Ljubojevic M., Balen D., Micek V., Anzai N. *et al*. Optimal methods of antigen retrieval for organic anion transporters in cryosections of the rat kidney // *Arhiv za Higijenu Rada I Toksikologiju*. 2009. Vol. 60. P. 7–17.

Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs) // *Pharmacology & Therapeutics*. 2012. Vol. 136. P. 106–130. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.010

Burckhardt B. C., Wolff N. A., Burckhardt G. Electrophysiologic characterization of an organic anion transporter cloned from winter flounder kidney (fROAT) // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2000. Vol. 11. P. 9–17.

Cha S. H., Sekine T., Kusuvara H., Yu E., Kim J. Y., Kim D. K., Sugiyama Y., Kanai Y., Endou H. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta // *J. Biol. Chem*. 2000. Vol. 275. P. 4507–4512.

Cha S. H., Sekine T., Fukushima J. I., Kanai Y., Kobayashi Y., Goya T., Endou H. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney // *Molecular Pharmacology*. 2001. Vol. 59. P. 1277–1286.

Chang A. B., Lin R., Studley W. K., Tran C. V., Saier M. H. Jr. Phylogeny as a guide to structure and function of membrane transport proteins (Review) // *Mol. Membr. Biol*. 2004. Vol. 21. P. 171–181. doi: 10.1080/09687680410001720830

Ekaratanawong S., Anzai N., Jutabha P., Miyazaki H., Noshiro R., Takeda M., Kanai Y., Sophasan S., Endou H. Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion / dicarboxylate exchanger in the proximal tubules // *J. Pharmacol. Sci*. 2004. Vol. 94. P. 297–304.

Enomoto A., Takeda M., Shimoda M., Narikawa S., Kobayashi Y., Kobayashi Y., Yamamoto T., Sekine T., Cha S. H., Niwa T., Endou H. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors // *J. Pharmacol. and Experimental Therapeutics*. 2002. Vol. 301. P. 797–802.

Eraly S. A., Hamilton B. A., Nigam S. K. Organic anion and cation transporters occur in pairs of similar and similarly expressed genes // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003. Vol. 300. P. 333–342.

Eraly S. A., Vallon V., Rieg T., Gangoiti J. A., Wikoff W. R., Siuzdak G., Barshop B. A., Nigam S. K. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid // *Physiol. Genomics*. 2008. Vol. 33. P. 180–192. doi: 10.1152/physiolgenomics.00207.2007

Hagos Y., Stein D., Ugele B., Burckhardt G., Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007. Vol. 18. P. 430–439. doi: 10.1681/ASN.2006040415

Hosoyamada M., Sekine T., Kanai Y., Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney // *Am. J. Physiol*. 1999. Vol. 276. P. 122–128.

Hosoyamada M., Takiue Y., Morisaki H., Cheng J., Ikawa M., Okabe M., Morisaki T., Ichida K., Hosoya T., Shibasaki T. Establishment and analysis of SLC22A12 (URAT1) knockout mouse // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2010. Vol. 29. P. 314–320. doi: 10.1080/15257771003738634

Howe K., Clark M. D., Torroja C. F., Torrance J., Berthelot C., Muffato M., Collins J. E., Humphray S., McLaren K. *et al*. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome // *Nature*. 2013. Vol. 496. P. 498–503. doi: 10.1038/nature12111

- Hung A. Y., Sheng M. PDZ domains: structural modules for protein complex assembly // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 5699–5702. doi: 10.1074/jbc.R100065200
- Jacobsson J. A., Haitina T., Lindblom J., Fredriksson R. Identification of six putative human transporters with structural similarity to the drug transporter SLC22 family // *Genomics.* 2007. Vol. 90. P. 595–609. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.03.017
- Kaler G., Truong D. M., Sweeney D. E., Logan D. W., Nagle M., Wu W., Eraly S. A., Nigam S. K. Olfactory mucosa-expressed organic anion transporter, Oat6, manifests high affinity interactions with odorant organic anions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 351. P. 872–876. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.136
- Kaler G., Truong D. M., Khandelwal A., Nagle M., Eraly S. A., Swaan P. W., Nigam S. K. Structural variation governs substrate specificity for organic anion transporter (OAT) homologs. Potential remote sensing by OAT family members // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 23841–23853. doi: 10.1074/jbc.M703467200
- Kim E., Sheng M. PDZ domain proteins of synapses // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. P. 771–781. doi: 10.1038/nrn1517
- Klein K., Jungst C., Mwinyi J., Stieger B., Krempler F., Patsch W., Eloranta J. J., Kullak-Ublick G. A. The human organic anion transporter genes OAT5 and OAT7 are transactivated by hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF-1 alpha) // *Mol. Pharm.* 2010. Vol. 78. P. 1079–1087. doi: 10.1124/mol.110.065201
- Kobayashi Y., Ohshiro N., Sakai R., Ohbayashi M., Kohyama N., Yamamoto T. Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [SLC22A7]) // *J. of Pharmacy and Pharmacology.* 2005. Vol. 57. P. 573–578. doi: 10.1211/0022357055966
- Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family // *Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.* 2004. Vol. 447. P. 666–676. doi: 10.1007/s00424-003-1089-9
- Lee K. L., Jung S. M., Kwak J. O., Cha S. H. Introduction of organic anion transporters (SLC22A) and a regulatory mechanism by caveolins // *Electrolyte Blood Press.* 2006. Vol. 4. P. 8–17. doi: 10.5049/EBP.2006.4.1.8
- Martovetsky G., Tee J. B., Nigam S. K. Hepatocyte nuclear factors 4α and 1α (Hnf4α and Hnf1α) regulate kidney developmental expression of drug-metabolizing enzymes and drug transporters // *Mol. Pharmacol.* 2013. Vol. 84. P. 808–823. doi: 10.1124/mol.113.088229
- Mihaljevic I., Popovic M., Zaja R., Smital T. Phylogenetic, syntenic, and tissue expression analysis of slc22 genes in zebrafish (*Danio rerio*) // *BMC Genomics.* 2016. Vol. 17. P. 626–639.
- Miyazaki H., Anzai N., Ekaratanawong S., Sakata T., Shin H. J., Jutabha P., Hirata T., He X., Nonoguchi H., Tomita K., Kanai Y., Endou H. Modulation of renal apical organic anion transporter 4 function by two PDZ domain containing proteins // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3498–3506. doi: 10.1681/ASN.2005030306
- Monte J. C., Nagle M. A., Eraly S. A., Nigam S. K. Identification of a novel murine organic anion transporter family member, OAT6, expressed in olfactory mucosa // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 323. P. 429–436. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.112
- Mori K., Ogawa Y., Ebihara K., Aoki T., Tamura N., Sugawara A., Kuwahara T., Ozaki S., Mukoyama M., Tashiro K., Tanaka I., Nakao K. Kidney-specific expression of a novel mouse organic cation transporter-like protein // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 417. P. 371–374.
- Motohashi H., Sakurai Y., Saito H., Masuda S., Urakami Y., Goto M., Fukatsu A., Ogawa O., Inui K. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 866–874.
- Nigam S. K., Bush K. T., Bhatnagar V. Drug and toxicant handling by the OAT organic anion transporters in the kidney and other tissues // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007. Vol. 3. P. 443–448. doi: 10.1038/ncpneph0558
- Nigam S. K., Bush K. T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H. C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective // *Physiol. Rev.* 2015. Vol. 95. P. 83–123. doi: 10.1152/physrev.00025.2013
- Nishiwaki T., Daigo Y., Tamari M., Fujii Y., Nakamura Y. Molecular cloning, mapping, and characterization of two novel human genes, ORCTL3 and ORCTL4, bearing homology to organic-cation transporters // *Cytogenet. Cell. Genet.* 1998. Vol. 83. P. 251–255. doi: 10.1159/000015197
- Pelis R. M., Wright S. H. SLC22, SLC44, and SLC47 Transporters – Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties // *Current Topics in Membranes.* 2014. Vol. 73. P. 233–261. doi: 10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2
- Perry J. L., Dembla-Rajpal N., Hall L. A., Pritchard J. B. A three-dimensional model of human organic anion transporter 1: Aromatic amino acids required for substrate transport // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 38071–38079. doi: 10.1074/jbc.M608834200
- Reddy V. S., Shlykov M. A., Castillo R., Sun E. I., Saier M. H. Jr. The major facilitator superfamily (MFS) revised // *The FEBS Journal.* 2012. Vol. 279. P. 2022–2035. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08588.x
- Rizwan A. N., Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, physiological, and pathological roles // *Pharm. Res.* 2007. Vol. 24. P. 450–470. doi: 10.1007/s11095-006-9181-4
- Rizwan A. N., Krick W., Burckhardt G. The chloride dependence of the human organic anion transporter 1 (hOAT1) is blunted by mutation of a single amino acid // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 13402–13409. doi: 10.1074/jbc.M609849200
- Saier M. H. Jr., Beatty J. T., Goffeau A., Harley K. T., Heijne W. H. M., Huang S.-C., Jack D. L., Jahn P. S., Lew K., Liu J., Pao S. S., Paulsen I. T., Tseng T.-T., Virk P. S. The major facilitator superfamily // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 1999. Vol. 1. P. 257–279.
- Saier M. H. Jr., Reddy V. S., Tamang D. G., Vastermark A. The transporter classification database // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. 251–258. doi: 10.1093/nar/gkt1097
- Sato M., Mamada H., Anzai N., Shirasaka Y., Nakanishi T., Tamai I. Renal Secretion of Uric Acid by Organic Anion Transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in Human // *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. P. 498–503.
- Schnabolk G. W., Youngblood G. L., Sweet D. H. Transport of estrone sulfate by the novel organic

- anion transporter Oat6 (Slc22a20) // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 314–321. doi: 10.1152/ajprenal.00497.2005
- Schnabolk G. W., Gupta B., Mulgaonkar A., Kulkarni M., Sweet D. H. Organic anion transporter6 (Slc22a20) specificity and Sertoli cell-specific expression provide new insight on potential endogenous roles // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 334. P. 927–935. doi: 10.1124/jpet.110.168765
- Shen H., Liu T., Morse B. L., Zhao Y., Zhang Y., Qiu X., Chen C., Lewin A. C., Tang X. T., Liu G., Christopher L. J., Marathe P., Lai Y. Characterization of organic anion transporter 2 (SLC22A7): a highly efficient transporter for creatinine and species-dependent renal tubular expression // *Drug Metab Dispos.* 2015. Vol. 43. P. 984–993. doi: 10.1124/dmd.114.062364
- Sherborne A. L., Thom M. D., Paterson S., Jury F., Ollier W. E., Stockley P., Beynon R. J., Hurst J. L. The genetic basis of inbreeding avoidance in house mice // *Curr Biol.* 2007. Vol. 17. P. 2061–2066. doi: 10.1016/j.cub.2007.10.041
- Simonson G. D., Vincent A. C., Roberg K. J., Huang Y., Iwanij V. Molecular cloning and characterization of a novel liver-specific transport protein // *J. of Cell Science.* 1994. Vol. 107. P. 3–72.
- Srimaroeng C., Perry J. L., Pritchard J. B. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters // *Xenobiotica.* 2008. Vol. 38. P. 889–935. doi: 10.1080/00498250801927435
- Sun W., Wu R. R., van Poelje P. D., Erion M. D. Isolation of a family of organic anion transporters from human liver and kidney // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283. P. 417–422. doi: 10.1006/bbrc.2001.4774
- Sweet D. H., Chan L. M., Walden R., Yang X. P., Miller D. S., Pritchard J. B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient // *Am. J. Physiol. Renal Physiology.* 2003. Vol. 284. P. 763–769. doi: 10.1152/ajprenal.00405.2002
- Tanaka K., Xu W., Zhou F., You G. Role of glycosylation in the organic anion transporter OAT1 // *J. Biol. Chem.* 2004a. Vol. 279. P. 14961–14966. doi: 10.1074/jbc.M400197200
- Tanaka K., Zhou F., Kuze K., You G. Cysteine residues in the organic anion transporter mOAT1 // *Biochem. J.* 2004b. Vol. 380. P. 283–287. doi: 10.1042/BJ20031724
- Thiebaud N., Menetrier F., Belloir C., Minn A. L., Neiers F., Artur Y., Le Bon A. M., Heydel J. M. Expression and differential localization of xenobiotic transporters in the rat olfactory neuro-epithelium // *Neurosci. Lett.* 2011. Vol. 505. P. 180–185. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.018
- Tsuchida H., Anzai N., Shin H. J., Wempe M. F., Jutabha P., Enomoto A., Cha S. H., Satoh T., Ishida M., Sakurai H., Endou H. Identification of a novel organic anion transporter mediating carnitine transport in mouse liver and kidney // *Cell Physiol. Biochem.* 2010. Vol. 25. P. 511–522. doi: 10.1159/000303060
- Yokoyama H., Anzai N., Ljubojevic M., Ohtsu N., Sakata T., Miyazaki H., Nonoguchi H., Islam R., Onozato M., Tojo A., Tomita K., Kanai Y., Igarashi T., Sabolic I., Endou H. Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter Oat8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct // *Cell Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 21. P. 269–278. doi: 10.1159/000129385
- Youngblood G. L., Sweet D. H. Identification and functional assessment of the novel murine organic anion transporter Oat5 (Slc22a19) expressed in kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 236–244. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2004
- Vallon V., Eraly S. A., Wikoff W. R., Rieg T., Kaler G., Truong D. M., Ahn S. Y., Mahapatra N. R., Mahata S. K., Gangoiti J. A., Wu W., Barshop B. A., Siuzdak G., Nigam S. K. Organic anion transporter 3 contributes to the regulation of blood pressure // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1732–1740. doi: 10.1681/ASN.2008020180
- Vallon V., Eraly S. A., Rao S. R., Gerasimova M., Rose M., Nagle M., Anzai N., Smith T., Sharma K., Nigam S. K., Rieg T. A role for the organic anion transporter OAT3 in renal creatinine secretion in mice // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 302. P. 1293–1299. doi: 10.1152/ajprenal.00013.2012
- Van Wert A. L., Gionfriddo M. R., Sweet D. H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology // *Biopharm. Drug Dispos.* 2010. Vol. 31. P. 1–71. doi: 10.1002/bdd.693
- Willse A., Belcher A. M., Preti G., Wahl J. H., Thresher M., Yang P., Yamazaki K., Beauchamp G. K. Identification of major histocompatibility complex regulated body odorants by statistical analysis of a comparative gas chromatography/mass spectrometry experiment // *Anal. Chem.* 2005. Vol. 77. P. 2348–2361. doi: 10.1021/ac048711t
- Wikoff W. R., Nagle M. A., Kouznetsova V. L., Tsigelny I. F., Nigam S. K. Untargeted metabolomics identifies enterobiome metabolites and putative uremic toxins as substrates of organic anion transporter 1 (Oat1) // *J. Proteome Res.* 2011. Vol. 10. P. 2842–2851. doi: 10.1021/pr200093w
- Wu W., Baker M. E., Eraly S. A., Bush K. T., Nigam S. K. Analysis of a large cluster of SLC22 transporter genes, including novel USTs, reveals species-specific amplification of subsets of family members // *Physiol. Genomics.* 2009. Vol. 38. P. 116–124. doi: 10.1152/physiolgenomics.90309.2008
- Wu W., Dnyanmote A. V., Nigam S. K. Remote communication through solute carriers and ATP binding cassette drug transporter pathways: an update on the remote sensing and signaling hypothesis // *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 79. P. 795–805. doi: 10.1124/mol.110.070607
- Wu W., Jamshidi N., Eraly S. A., Liu H. C., Bush K. T., Palsson B. O., Nigam S. K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways // *Drug. Metab. Dispos.* 2013. Vol. 41. P. 1825–1834. doi: 10.1124/dmd.113.052647
- Ye F., Zhang M. Structures and target recognition modes of PDZ domains: recurring themes and emerging pictures // *Biochem. J.* 2013. Vol. 455. P. 1–14. doi: 10.1042/BJ20130783
- Zhou F., Xu W., Hong M., Pan Z., Sinko P. J., Ma J., You G. The role of N-linked glycosylation in protein folding, membrane targeting, and substrate binding of human organic anion transporter hOAT4 // *Molecular*

Pharmacology. 2005. Vol. 67. P. 868–876. doi: 10.1124/mol.104.007583

Zhu C., Nigam K. B., Date R. C., Bush K. T., Springer S. A., Saier M. H. Jr., Wu W., Nigam S. K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function

implications and analysis of sequence motifs // PLOS ONE. 2015. Vol. 10 (11). e0140569. doi: 10.1371/journal.pone.0140569

Поступила в редакцию 07.04.2017

References

Ahn S. Y., Nigam S. K. Toward a systems level understanding of organic anion and other multispecific drug transporters: a remote sensing and signaling hypothesis. *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 481–490. doi: 10.1124/mol.109.056564

Ahn S. Y., Eraly S. A., Tsigelny I., Nigam S. K. Interaction of organic cations with organic anion transporters. *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. P. 31422–31430. doi: 10.1074/jbc.M109.024489

Anderson C. M., Thwaites D. T. Hijacking solute carriers for proton-coupled drug transport. *Physiology.* 2010. Vol. 25. P. 364–377.

Anzai N., Jutabha P., Enomoto A., Yokoyama H., Nonoguchi H., Hirata T., Shiraya K., He X., Cha S. H., Takeda M., Miyazaki H., Sakata T., Tomita K., Igarashi T., Kanai Y., Endou H. Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (Slc22a19) at the apical membrane of renal proximal tubules. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. P. 534–544. doi: 10.1124/jpet.105.088583

Asif A. R., Steffgen J., Metten M., Grunewald R. W., Muller G. A., Bahn A., Burckhardt G., Hagos Y. Presence of organic anion transporters 3 (OAT3) and 4 (OAT4) in human adrenocortical cells. *Pflugers Archiv.* 2005. Vol. 450. P. 88–95. doi: 10.1007/s00424-004-1373-3

Aslamkhan A., Han Y. H., Walden R., Sweet D. H., Pritchard J. B. Stoichiometry of organic anion/dicarboxylate exchange in membrane vesicles from rat renal cortex and hOAT1-expressing cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003. Vol. 285. P. 775–783. doi: 10.1152/ajprenal.00140.2003

Astorga B., Wunz T. M., Morales M., Wright S. H., Pelis R. M. Differences in the substrate binding regions of renal organic anion transporters 1 (OAT1) and 3 (OAT3). *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. Vol. 301. P. 378–386. doi: 10.1152/ajprenal.00735.2010

Bahn A., Hagos Y., Reuter S., Balen D., Brzica H., Krick W., Burckhardt B. C., Sabolic I., Burckhardt G. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 16332–16341. doi: 10.1074/jbc.M800737200

Bates L. A., Sayialel K. N., Njiraini N. W., Poole J. H., Moss C. J., Byrne R. W. African elephants have expectations about the locations of out-of-sight family members. *Biol. Lett.* 2008. Vol. 4. P. 34–36. doi: 10.1098/rsbl.2007.0529

Berthelot C., Brunet F., Chalopin D., Juanchich A., Bernard M., Noël B., Bento P., Da Silva C., Labadie K., Alberti A., Aury J. M., Louis A., Dehais P., Bardou P., Montfort J., Klopp C., Cabau C., Gaspin C., Thorgaard G. H., Boussaha M., Quillet E., Guyomard R., Galiana D., Bobe J., Volff J. N., Genet C., Wincker P., Jaillon O., Roest Crollius H., Guiguen Y. The rainbow

trout genome provides novel insights into evolution after whole genome duplication in vertebrates. *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5. P. 36–57. doi: 10.1038/ncomms4657

Brzica H., Breljak D., Ljubojevic M., Balen D., Micek V., Anzai N. et al. Optimal methods of antigen retrieval for organic anion transporters in cryosections of the rat kidney. *Arhiv za Higijenu Rada I Toksikologiju.* 2009. Vol. 60. P. 7–17.

Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacology & Therapeutics.* 2012. Vol. 136. P. 106–130. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.010

Burckhardt B. C., Wolff N. A., Burckhardt G. Electrophysiologic characterization of an organic anion transporter cloned from winter flounder kidney (fROAT). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 9–17.

Cha S. H., Sekine T., Kusuvara H., Yu E., Kim J. Y., Kim D. K., Sugiyama Y., Kanai Y., Endou H. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 4507–4512.

Cha S. H., Sekine T., Fukushima J. I., Kanai Y., Kobayashi Y., Goya T., Endou H. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Molecular Pharmacology.* 2001. Vol. 59. P. 1277–1286.

Chang A. B., Lin R., Studley W. K., Tran C. V., Saier M. H. Jr. Phylogeny as a guide to structure and function of membrane transport proteins (Review). *Mol. Membr. Biol.* 2004. Vol. 21 P. 171–181. doi: 10.1080/09687680410001720830

Ekaratanawong S., Anzai N., Jutabha P., Miyazaki H., Noshiro R., Takeda M., Kanai Y., Sophasan S., Endou H. Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 94. P. 297–304.

Enomoto A., Takeda M., Shimoda M., Narikawa S., Kobayashi Y., Kobayashi Y., Yamamoto T., Sekine T., Cha S. H., Niwa T., Endou H. Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2002. Vol. 301. P. 797–802.

Eraly S. A., Hamilton B. A., Nigam S. K. Organic anion and cation transporters occur in pairs of similar and similarly expressed genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 300. P. 333–342.

Eraly S. A., Vallon V., Rieg T., Gangoiti J. A., Wikoff W. R., Siuzdak G., Barshop B. A., Nigam S. K. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid. *Physiol. Genomics.* 2008. Vol. 33. P. 180–192. doi: 10.1152/physiolgenomics.00207.2007

- Hagos Y., Stein D., Ugele B., Burckhardt G., Bahn A. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 430–439. doi: 10.1681/ASN.2006040415
- Hosoyamada M., Sekine T., Kanai Y., Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 276. P. 122–128.
- Hosoyamada M., Takiue Y., Morisaki H., Cheng J., Ikawa M., Okabe M., Morisaki T., Ichida K., Hosoya T., Shibasaki T. Establishment and analysis of SLC22A12 (URAT1) knockout mouse. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2010. Vol. 29. P. 314–320. doi: 10.1080/15257771003738634
- Howe K., Clark M. D., Torroja C. F., Torrance J., Berthelot C., Muffato M., Collins J. E., Humphray S., McLaren K. et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature.* 2013. Vol. 496. P. 498–503. doi: 10.1038/nature12111
- Hung A. Y., Sheng M. PDZ domains: structural modules for protein complex assembly. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 5699–5702. doi: 10.1074/jbc.R100065200
- Jacobsson J. A., Haitina T., Lindblom J., Fredriksson R. Identification of six putative human transporters with structural similarity to the drug transporter-SLC22 family. *Genomics.* 2007. Vol. 90. P. 595–609. doi: 10.1016/j.ygeno.2007.03.017
- Kaler G., Truong D. M., Sweeney D. E., Logan D. W., Nagle M., Wu W., Eraly S. A., Nigam S. K. Olfactory mucosa-expressed organic anion transporter, Oat6, manifests high affinity interactions with odorant organic anions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 351. P. 872–876. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.136
- Kaler G., Truong D. M., Khandelwal A., Nagle M., Eraly S. A., Swaan P. W., Nigam S. K. Structural variation governs substrate specificity for organic anion transporter (OAT) homologs. Potential remote sensing by OAT family members. *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 23841–23853. doi: 10.1074/jbc.M703467200
- Kim E., Sheng M. PDZ domain proteins of synapses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. P. 771–781. doi: 10.1038/nrn1517
- Klein K., Jungst C., Mwinyi J., Stieger B., Krempler F., Patsch W., Eloranta J. J., Kullak-Ublick G. A. The human organic anion transporter genes OAT5 and OAT7 are transactivated by hepatocyte nuclear factor-1 alpha (HNF-1 alpha). *Mol. Pharm.* 2010. Vol. 78. P. 1079–1087. doi: 10.1124/mol.110.065201
- Kobayashi Y., Ohshiro N., Sakai R., Ohbayashi M., Kohyama N., Yamamoto T. Transport mechanism and substrate specificity of human organic anion transporter 2 (hOat2 [SLC22A7]). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2005. Vol. 57. P. 573–578. doi: 10.1211/0022357055966
- Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.* 2004. Vol. 447. P. 666–676. doi: 10.1007/s00424-003-1089-9
- Lee K. L., Jung S. M., Kwak J. O., Cha S. H. Introduction of organic anion transporters (SLC22A) and a regulatory mechanism by caveolins. *Electrolyte Blood Press.* 2006. Vol. 4. P. 8–17. doi: 10.5049/EBP.2006.4.1.8
- Martovetsky G., Tee J. B., Nigam S. K. Hepatocyte nuclear factors 4 α and 1 α (Hnf4 α and Hnf1 α) regulate kidney developmental expression of drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *Mol. Pharmacol.* 2013. Vol. 84. P. 808–823. doi: 10.1124/mol.113.088229
- Mihaljevic I., Popovic M., Zaja R., Smital T. Phylogenetic, syntenic, and tissue expression analysis of slc22 genes in zebrafish (*Danio rerio*). *BMC Genomics.* 2016. Vol. 17. P. 626–639.
- Miyazaki H., Anzai N., Ekaratanawong S., Sakata T., Shin H. J., Jutabha P., Hirata T., He X., Nonoguchi H., Tomita K., Kanai Y., Endou H. Modulation of renal apical organic anion transporter 4 function by two PDZ domain containing proteins. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2005. Vol. 16. P. 3498–3506. doi: 10.1681/ASN.2005030306
- Monte J. C., Nagle M. A., Eraly S. A., Nigam S. K. Identification of a novel murine organic anion transporter family member, OAT6, expressed in olfactory mucosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 323. P. 429–436. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.112
- Mori K., Ogawa Y., Ebihara K., Aoki T., Tamura N., Sugawara A., Kuwahara T., Ozaki S., Mukoyama M., Tashiro K., Tanaka I., Nakao K. Kidney-specific expression of a novel mouse organic cation transporter-like protein. *FEBS Lett.* 1997. Vol. 417. P. 371–374.
- Motohashi H., Sakurai Y., Saito H., Masuda S., Urakami Y., Goto M., Fukatsu A., Ogawa O., Inui K. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 866–874.
- Nigam S. K., Bush K. T., Bhatnagar V. Drug and toxicant handling by the OAT organic anion transporters in the kidney and other tissues. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007. Vol. 3. P. 443–448. doi: 10.1038/ncpneph0558
- Nigam S. K., Bush K. T., Martovetsky G., Ahn S.-Y., Liu H. C., Richard E., Bhatnagar V., Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol. Rev.* 2015. Vol. 95. P. 83–123. doi: 10.1152/physrev.00025.2013
- Nishiwaki T., Daigo Y., Tamari M., Fujii Y., Nakamura Y. Molecular cloning, mapping, and characterization of two novel human genes, ORCTL3 and ORCTL4, bearing homology to organic-cation transporters. *Cytogenet. Cell. Genet.* 1998. Vol. 83. P. 251–255. doi: 10.1159/000015197
- Pelis R. M., Wright S. H. SLC22, SLC44, and SLC47 Transporters – Organic Anion and Cation Transporters: Molecular and Cellular Properties. *Current Topics in Membranes.* 2014. Vol. 73. P. 233–261. doi: 10.1016/B978-0-12-800223-0.00006-2
- Perry J. L., Dembla-Rajpal N., Hall L. A., Pritchard J. B. A three-dimensional model of human organic anion transporter 1: Aromatic amino acids required for substrate transport. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 38071–38079. doi: 10.1074/jbc.M608834200
- Reddy V. S., Shlykov M. A., Castillo R., Sun E. I., Saier M. H. Jr. The major facilitator superfamily (MFS) revised. *The FEBS Journal.* 2012. Vol. 279. P. 2022–2035. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08588.x
- Rizwan A. N., Burckhardt G. Organic anion transporters of the SLC22 family: biopharmaceutical, phy-

- siological, and pathological roles. *Pharm. Res.* 2007. Vol. 24. P. 450–70. doi: 10.1007/s11095-006-9181-4
- Rizwan A. N., Krick W., Burckhardt G. The chloride dependence of the human organic anion transporter 1 (hOAT1) is blunted by mutation of a single amino acid. *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 13402–13409. doi: 10.1074/jbc.M609849200
- Saier M. H. Jr., Beatty J. T., Goffeau A., Harley K. T., Heijne W. H. M., Huang S.-C., Jack D. L., Jahn P. S., Lew K., Liu J., Pao S. S., Paulsen I. T., Tseng T.-T., Virk P. S. The major facilitator superfamily. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 1999. Vol. 1. P. 257–279.
- Saier M. H. Jr, Reddy V. S., Tamang D. G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. 251–258. doi: 10.1093/nar/gkt1097
- Sato M., Mamada H., Anzai N., Shirasaka Y., Nakanishi T., Tamai I. Renal Secretion of Uric Acid by Organic Anion Transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in Human. *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. P. 498–503.
- Schnabolk G. W., Youngblood G. L., Sweet D. H. Transport of estrone sulfate by the novel organic anion transporter Oat6 (Slc22a20). *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 314–321. doi: 10.1152/ajprenal.00497.2005
- Schnabolk G. W., Gupta B., Mulgaonkar A., Kulkarni M., Sweet D. H. Organic anion transporter6 (Slc22a20) specificity and Sertoli cell-specific expression provide new insight on potential endogenous roles. *Pharmac. Ex. Ther.* 2010. Vol. 334. P. 927–935. doi: 10.1124/jpet.110.168765
- Shen H., Liu T., Morse B. L., Zhao Y., Zhang Y., Qiu X., Chen C., Lewin A. C., Tang X. T., Liu G., Christopher L. J., Marathe P., Lai Y. Characterization of organic anion transporter 2 (SLC22A7): a highly efficient transporter for creatinine and species-dependent renal tubular expression. *Drug. Metab. Dispos.* 2015. Vol. 43. P. 984–993. doi: 10.1124/dmd.114.062364
- Sherborne A. L., Thom M. D., Paterson S., Jury F., Ollier W. E., Stockley P., Beynon R. J., Hurst J. L. The genetic basis of inbreeding avoidance in house mice. *Curr. Biol.* 2007. Vol. 17. P. 2061–2066. doi: 10.1016/j.cub.2007.10.041
- Simonson G. D., Vincent A. C., Roberg K. J., Huang Y., Iwanij V. Molecular cloning and characterization of a novel liver-specific transport protein. *J. Cell Sci.* 1994. Vol. 107. P. 3–72.
- Srimaroeng C., Perry J. L., Pritchard J. B. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica.* 2008. Vol. 38. P. 889–935. doi: 10.1080/00498250801927435
- Sun W., Wu R. R., van Poelje P. D., Erion M. D. Isolation of a family of organic anion transporters from human liver and kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. Vol. 283. P. 417–422. doi: 10.1006/bbrc.2001.4774
- Sweet D. H., Chan L. M., Walden R., Yang X. P., Miller D. S., Pritchard J. B. Organic anion transporter 3 [Slc22a8] is a dicarboxylate exchanger indirectly coupled to the Na⁺ gradient. *Am. J. Physiol. Renal Physiology.* 2003. Vol. 284. P. 763–769. doi: 10.1152/ajprenal.00405.2002
- Tanaka K., Xu W., Zhou F., You G. Role of glycosylation in the organic anion transporter OAT1. *J. Biol. Chem.* 2004a. Vol. 279. P. 14961–14966. doi: 10.1074/jbc.M400197200
- Tanaka K., Zhou F., Kuze K., You G. Cysteine residues in the organic anion transporter mOAT1. *Biochem. J.* 2004b. Vol. 380. P. 283–287. doi: 10.1042/BJ20031724
- Thiebaud N., Menetrier F., Belloir C., Minn A. L., Neiers F., Artur Y., Le Bon A. M., Heydel J. M. Expression and differential localization of xenobiotic transporters in the rat olfactory neuro-epithelium. *Neurosci. Lett.* 2011. Vol. 505. P. 180–185. doi: 10.1016/j.neulet.2011.10.018
- Tsuchida H., Anzai N., Shin H. J., Wempe M. F., Jutabha P., Enomoto A., Cha S. H., Satoh T., Ishida M., Sakurai H., Endou H. Identification of a novel organic anion transporter mediating carnitine transport in mouse liver and kidney. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010. Vol. 25. P. 511–522. doi: 10.1159/000303060
- Yokoyama H., Anzai N., Ljubojevic M., Ohtsu N., Sakata T., Miyazaki H., Nonoguchi H., Islam R., Onozato M., Tojo A., Tomita K., Kanai Y., Igarashi T., Sabolic I., Endou H. Functional and immunochemical characterization of a novel organic anion transporter Oat8 (Slc22a9) in rat renal collecting duct. *Cell. Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 21. P. 269–278. doi: 10.1159/000129385
- Youngblood G. L., Sweet D. H. Identification and functional assessment of the novel murine organic anion transporter Oat5 (Slc22a19) expressed in kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 236–244. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2004
- Vallon V., Eraly S. A., Wikoff W. R., Rieg T., Kaler G., Truong D. M., Ahn S. Y., Mahapatra N. R., Mahata S. K., Gangaiti J. A., Wu W., Barshop B. A., Siuzdak G., Nigam S. K. Organic anion transporter 3 contributes to the regulation of blood pressure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1732–1740. doi: 10.1681/ASN.2008020180
- Vallon V., Eraly S. A., Rao S. R., Gerasimova M., Rose M., Nagle M., Anzai N., Smith T., Sharma K., Nigam S. K., Rieg T. A role for the organic anion transporter OAT3 in renal creatinine secretion in mice. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 302. P. 1293–1299. doi: 10.1152/ajprenal.00013.2012
- VanWert A. L., Gionfriddo M. R., Sweet D. H. Organic anion transporters: discovery, pharmacology, regulation and roles in pathophysiology. *Biopharm. Drug. Dispos.* 2010. Vol. 31. P. 1–71. doi: 10.1002/bdd.693
- Willse A., Belcher A. M., Preti G., Wahl J. H., Thresher M., Yang P., Yamazaki K., Beauchamp G. K. Identification of major histocompatibility complex regulated body odorants by statistical analysis of a comparative gas chromatography/mass spectrometry experiment. *Anal. Chem.* 2005. Vol. 77. P. 2348–2361. doi: 10.1021/ac048711t
- Wikoff W. R., Nagle M. A., Kouznetsova V. L., Tsigelny I. F., Nigam S. K. Untargeted metabolomic-identifies enterobiome metabolites and putative uremic toxins as substrates of organic anion transporter 1 (Oat1). *J. Proteome Res.* 2011. Vol. 10. P. 2842–2851. doi: 10.1021/pr200093w
- Wu W., Baker M. E., Eraly S. A., Bush K. T., Nigam S. K. Analysis of a large cluster of SLC22 transporter genes, including novel USTs, reveals species-specific

amplification of subsets of family members. *Physiol. Genomics*. 2009. Vol. 38. P. 116–124. doi: 10.1152/physiolgenomics.90309.2008

Wu W., Dnyanmote A. V., Nigam S. K. Remote communication through solute carriers and ATP binding cassette drug transporter pathways: an update on the remote sensing and signaling hypothesis. *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 79. P. 795–805. doi: 10.1124/mol.110.070607

Wu W., Jamshidi N., Eraly S. A., Liu H. C., Bush K. T., Palsson B. O., Nigam S. K. Multispecific drug transporter slc22a8 (oat3) regulates multiple metabolic and signaling pathways. *Drug. Metab. Dispos.* 2013. Vol. 41. P. 1825–1834. doi: 10.1124/dmd.113.052647

Ye F., Zhang M. Structures and target recognition modes of PDZ domains: recurring themes and

emerging pictures. *Biochem. J.* 2013. Vol. 455. P. 1–14. doi: 10.1042/BJ20130783

Zhou F., Xu W., Hong M., Pan Z., Sinko P. J., Ma J., You G. The role of N-linked glycosylation in protein folding, membrane targeting, and substrate binding of human organic anion transporter hOAT4. *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 868–876. doi: 10.1124/mol.104.007583

Zhu C., Nigam K. B., Date R. C., Bush K. T., Springer S. A., Saier M. H. Jr., Wu W., Nigam S. K. Evolutionary analysis and classification of OATs, OCTs, OCTNs, and other SLC22 transporters: structure-function implications and analysis of sequence motifs. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (11). e0140569. doi: 10.1371/journal.pone.0140569

Received April 07, 2017

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смирнов Лев Павлович

ведущий научный сотрудник лаб. экологической биохимии
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: levps@rambler.ru
тел.: +79212263211

Суховская Ирина Викторовна

старший научный сотрудник лаб. экологической биохимии
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: sukhovskaya@inbox.ru
тел.: 89052996049

Борвинская Екатерина Витальевна

научный сотрудник лаб. экологической биохимии
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: katsu@inbox.ru
тел.: (8142) 769810

CONTRIBUTORS:

Smirnov, Lev

Institute of Biology, Karelian Research Centre
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: levps@rambler.ru

Sukhovskaya, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: sukhovskaya@inbox.ru

Borvinskaya, Ekaterina

Institute of Biology, Karelian Research Centre
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: katsu@inbox.ru