

УДК 57.053: 577.112.7: 577.112.8

## **2. ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ (ОАТР). СВОЙСТВА, СТРУКТУРА, УЧАСТИЕ В ПРОЦЕССАХ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР)**

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

*Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск*

ОАТР (organic anion transporting polypeptides) представляют собой транспортеры органических анионов. Они входят в состав Na-независимой транспортной системы и при физиологических значениях pH осуществляют перенос через плазматические мембраны различных органов и тканей эукариотических организмов большого числа как эндогенных (желчные кислоты, эйкозаноиды, стероидные и тиреоидные гормоны и др.), так и экзогенных (анионные олигопептиды, органические красители, различные токсины, лекарственные препараты и др.) амфифильных органических анионов с молекулярными массами больше 350 Da. Эти транспортеры являются неотъемлемой частью системы биотрансформации ксенобиотиков и играют важную роль в ее функционировании через тесную взаимосвязь с ферментами I и II фаз обезвреживания ксенобиотиков, которая может осуществляться через изменение метаболических путей за счет одновременного изменения активности ферментов и транспортеров. Препараты, мишенями которых являются ферменты фаз I и II, зачастую могут быть субстратами или ингибиторами транспортеров. В настоящее время расшифровано полностью или частично строение около 300 полипептидов из почти 40 видов животных. На основании сходства по аминокислотной последовательности белки разделяются на семейства (до 40 % идентичности) и подсемейства (до 60 % сходства). Филогения ОАТР4В1 указывает на очень близкие эволюционные дистанции по этому белку между млекопитающими и другими видами. Транспортеры подсемейства ОАТР1С считаются эволюционно наиболее древними, поскольку обнаружены у всех исследованных видов. У растений, дрожжей и бактерий гомологи ОАТР не найдены.

**Ключевые слова:** ОАТР; функция; взаимосвязь ОАТР и ферментов биотрансформации.

**L. P. Smirnov, I. V. Sukhovskaya, E. V. Borvinskaya. 2. ORGANIC ANION TRANSPORTERS OF THE SLCO FAMILY. PROPERTIES, STRUCTURE, CONTRIBUTION TO THE FUNCTIONING OF THE XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM IN ANIMALS (A REVIEW)**

Organic anion transporter proteins (OATP) are members of the Na-independent transport system that at physiological values of pH transport substantial amounts of both endogenous (bile acids, eicosanoids, steroid and thyroid hormones, etc.) and exogenous (anionic oligopeptides, organic dyes, various toxins, drugs, etc.) amphiphilic organic anions with molecular masses greater than 350 Da through plasma membranes. These transporters are essential for the xenobiotic transformation system and contribute greatly to its

functioning through a tight interrelation with the enzymes of phases I and II of xenobiotic detoxification, which can be performed through alteration of metabolic pathways due to simultaneous modification of the activity of enzymes and transporters. The drugs targeting the enzymes of phases I and II can often act as substrates or inhibitors for the transporters. At present, the structure of around 300 polypeptides from nearly 40 animal species has been decoded either completely or partially. Based on the similarity of the amino acid sequence proteins are grouped into families (up to 40 % similarity) and subfamilies (up to 60 % similarity). The phylogeny of OATP4B1 indicates that this protein has a very close evolutionary distance between mammals and other species. Being found in all investigated species, transporters of the subfamily OATP1C are considered the most evolutionarily ancient. No OATP homologues have been found in plants, yeasts and bacteria.

**Key words:** OATP; function; interplay of OATP and biotransformation enzymes.

## Введение

SLC (solute carrier, «переносчики органических электролитов») – это сотни белков-транспортёров, объединённых в суперсемейства и обеспечивающих перенос через плазматические мембраны разнообразных небольших молекул с разным уровнем гидрофильности и липофильности без использования гидролиза АТФ [Hediger et al., 2004]. Из них самым большим является суперсемейство вторичных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily), содержащее более 74 семейств [Reddy et al., 2012].

Краткий обзор современного состояния исследований такой группы транспортёров, как анионообменники семейства SLC22, был дан нами ранее [Смирнов и др., 2017]. Кроме них в группе MFS также выделяют родственные по функциональным возможностям транспортёры органических анионов семейства OATP [Reddy et al., 2012]. OATP (organic anion transporting polypeptide) являются сочленами Na-независимой транспортной системы и при физиологических значениях pH осуществляют перенос через плазматические мембраны большого числа как эндогенных, так и экзогенных амфифильных органических анионов с молекулярными массами больше 350 Da [Roth et al., 2012]. Они, в частности, могут переносить билирубин и различные лекарственные средства, такие как статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антигистаминные, гипотензивные и противораковые препараты [Hagenbuch, Stieger, 2013]. Эти транспортёры экспрессируются в различных эпителиальных клетках [Hagenbuch, Gui, 2008] и являются главными участниками перераспределения и элиминации разного рода ксенобиотиков от лекарственных препаратов до токсинов [Stieger, Hagenbuch, 2014]. Более подробная информация о субстратах, транспортируемых OATP внутри

клетки, представлена в ряде обзоров [Hagenbuch, Gui, 2008; Kusuvara, Sugiyama, 2009; König, 2011; Hagenbuch, Stieger, 2013; Shitara et al., 2013].

В настоящей работе дан обзор современных исследований по таксономии и номенклатуре, структуре OATP, функции, участия OATP в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. Представлены данные по всем OATP, обнаруженным у животных к настоящему времени.

## Таксономия и номенклатура OATP

Таксономия OATP основана на сходстве аминокислотных последовательностей белков. Если сходство превышает 40 %, то белки группируют в семейство, например, OATP1, которое состоит из подсемейств, сходство сочленов в которых превышает 60 % [Hagenbuch, Meier, 2004]. Внутри подсемейств отдельные OATP нумеруются в соответствии с хронологией их идентификации, например, OATP1A, OATP1B, OATP1C. Если ортологи уже имеются в базах данных, то вновь открываемые транспортёры получают ту же нумерацию. Однако пороговое значение сходства 40 % и 60 % для отнесения белка к той или иной группе не является окончательным, поскольку, например, oatp1a2 из шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* имеет только 48 % сходства по аминокислотной последовательности с OATP1A2 человека, хотя анализ филогении этого полипептида показал, что он является ортологом OATP1A2 и не относится к подсемействам 1B или 1C [Hagenbuch, Meier, 2004].

Номенклатуру OATP нельзя признать до конца устоявшейся из-за различий в применении аббревиатур транспортёров, выделенных из разных видов, разными авторами. Например, в работе [Steiner et al., 2016] заглавными буквами обозначаются OATP человека и млекопитающих, а строчными – OATP рыб. Хагенбах

Таблица 1. Характеристика OATP человека [по: König, 2011]

Название белка	Обозначение гена	Идентификационный номер по базе данных NCBI и SLC (www.ncbi.nlm.nih.gov) (www.bioparadigms.org/slc)	Локализация на хромосомах	Число аминокислот в цепи
OATP1A2	<i>SLCO1A2</i>	NM_021094	12p12	670
OATP1B1	<i>SLCO1B1</i>	NM_006446	12p	691
OATP1B3	<i>SLCO1B3</i>	NM_019844	12p12	702
OATP1C1	<i>SLCO1C1</i>	NM_017435	12p12.2	712
OATP2A1	<i>SLCO2A1</i>	NM_005630	3q21	643
OATP2B1	<i>SLCO2B1</i>	NM_007256	11q13	709
OATP3A1	<i>SLCO3A1</i>	NM_013272	15q26	710
OATP4A1	<i>SLCO4A1</i>	NM_016354	20q13.33	722
OATP4C1	<i>SLCO4C1</i>	NM_180991	5q21.2	724
OATP5A1	<i>SLCO5A1</i>	NM_030958	8q13.3	848?
OATP6A1	<i>SLCO6A1</i>	NM_173488	5q21.1	719

и Стайгер [Hagenbuch, Stieger, 2013] предлагали обозначать заглавными буквами транспортеры человека и грызунов и при этом ссылаются на рекомендации Международного комитета по номенклатуре генов человека (HUGO Gene Nomenclature Committee) [Hagenbuch, Meier, 2004], где сказано о том, что заглавными буквами обозначаются OATP человека, тогда как транспортеры других видов, как Oatp, обозначаются строчными буквами. Год спустя Стайгер и Хагенбах [Stieger, Hagenbuch, 2014] обозначили все выявленные к тому времени белки заглавными буквами, но с приставками из строчных букв, означающих видовую принадлежность, например, OATP человека – hOATP, собаки – dOATP и т. д. Именно эта классификация использована в нашей работе. Кроме того, для облегчения восприятия текста добавляется полное наименование вида, например OATP крысы.

Ранее семейство транспортеров OATP (правильнее было бы назвать надсемейством) обозначалось как SLC21, а в 2004 году после стандартизации, основанной на базе филогенетических взаимоотношений, было переименовано в SLCO [Hagenbuch, Meier, 2004]. Гены соответствующих белков человека обозначаются курсивом как *SLCO*, а других видов – как *Sico*, имеют одинаковые номера семейств, буквенные обозначения для подсемейств и хронологический номер, например, *SLCO1A2* для OATP1A2, *Sico1a1* для Oatp1a1.

OATP человека группируются в 6 семейств (OATP1–OATP6) [Hagenbuch, Meier, 2004] (табл. 1).

На основании изучения различных баз данных наличие OATP показано не только у человека и лабораторных крыс и мышей, но и у плодовой мушки (*Drosophila melanogaster*),

пчелы (*Apis mellifera*), нематоды (*Caenorabditis elegans*), морского ежа (*Strongylocentrotus purpuratus*), канального сома (*Ictalurus punctatus*), данио (*Danio rerio*), фуру (*Fugu rubripes*), шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*), курицы (*Gallus gallus*), коровы (*Bos taurus*) и свиньи (*Sus scrofa*) [Hagenbuch, Meier, 2004]. При этом у растений, дрожжей и бактерий гомологи OATP не найдены, что позволило предположить, что эти полипептиды характерны именно для представителей царства животных, как первичноротых (членистоногие, нематоды), так и вторичноротых (позвоночные и морские ежи) [Meier-Abt et al., 2005; Hediger et al., 2013]. Самым представительным является семейство OATP1 (27 белков). Наиболее консервативными являются полипептиды семейства OATP3 (идентичность по аминокислотной последовательности варьирует от 94 до 99 %), тогда как максимальная дивергенция отмечается среди представителей семейства OATP6.

Семейство OATP1 состоит из подсемейств OATP1A, OATP1B, OATP1C. У грызунов rOATP1A1 и rOATP1A4 экспрессируются в печени (табл. 2). Наиболее исследованными из всех выявленных подсемейств являются транспортеры подсемейства OATP1B. Транспортеры hOATP1B1 и hOATP1B3 экспрессируются в печени, а hOATP2B1 – во многих тканях, включая печень, кишечник и плаценту [König et al., 2000; St-Pierre et al., 2002], и все три белка более чем на 70 % идентичны по аминокислотному составу. Ближайшим ортологом hOATP1B1 и hOATP1B3 является rOATP1B2 крыс и мышей, который экспрессируется исключительно в печени грызунов и может переносить те же субстраты [Hagenbuch, Meier, 2004; Evers, Chu, 2008]. Стоит отметить, что, хотя эти белки проявляют сходные тканевую экспрессию и субстратную

Таблица 2. Белки-транспортёры органических анионов (OATP) крысы и человека [по: Hagenbuch, Stieger, 2013]

Семейство	Подсемейство	Ткань	Переносимые субстраты
<b>Крыса</b>			
OATP1	OATP1A1	Печень	Холаты, органические анионы
	OATP1A3	Печень, почки, мозг	Холаты, органические анионы
	OATP1A4	Печень, гематоэнцефальный барьер, сосудистое сплетение	Дигоксин, холаты, органические анионы
	OATP1A5	Локализация неизвестна	Холаты, органические анионы
	OATP1B2	Печень	Холаты, органические анионы
	OATP1C1	Мозг, клетки Лейдига	Бромсульфаталеин
OATP2	OATP2A1	Во всех тканях	Эйкозаноиды
	OATP2B1	Синусоидальная мембрана гепатоцитов, базолатеральные мембраны синцитиотрофобластов, щеточная мембрана тонкого кишечника, молочная железа, скелетная мускулатура, эндотелиальные клетки сердца и др.	Бромсульфаталеин
OATP4	OATP4A1	Во всех тканях	Таурохолат, простагландины, трийодтиронин
	OATP4C1	Специфичен для почек	Холаты, трийодтиронин, тироксин
OATP5	OATP5A1	Плазматическая мембрана эпителиальных клеток протоков молочной железы	Нет данных
OATP6	OATP6B1	Семенники, яичники	Таурохолат
	OATP6C1	Семенники	Таурохолат
<b>Человек</b>			
OATP1	OATP1A2	Мозг, почки, печень, легкие, семенники, плацента	Холаты, органические анионы
	OATP1B1	Печень	Холаты, билирубин
	OATP1B3	Печень, раковые опухоли	Холаты, билирубин, глутатион, простагландины, лейкотриены, трийодтиронин, тироксин
	OATP1C1	Глиальные клетки гипоталамуса, сосудистые сплетения гематоэнцефального барьера, клетки Лейдига в семенниках, реснитчатом эпителии	Холаты, трийодтиронин, тироксин, эстрон-3-сульфат
OATP2	OATP2A1	Во всех тканях	Простагландины, тромбоксан
	OATP2B1	Идентифицирован на уровне тРНК во многих органах	Бромсульфаталеин
OATP3	OATP3A1	Во всех тканях	Эстрон-3-сульфат, простагландины
OATP4	OATP4A1	Во всех тканях	Таурохолат, трийодтиронин
	OATP4C1	Локализация неизвестна	Трийодтиронин
OATP5	OATP5A1	Плазматическая мембрана эпителиальных клеток протоков молочной железы	Нет данных
OATP6	OATP6A1	Экспрессия гена найдена в семенниках, мозге, плаценте	Нет данных

специфичность, они могут и не быть ближайшими ортологами соответствующих белков человека [Fenner et al., 2012]. У собаки найден транспортер, обозначенный как dOATP1B4, являющийся ортологом hOATP1B1 и hOATP1B3 со сходством по аминокислотной последовательности 69 и 72 % соответственно [Gui, Hagenbuch, 2010]. dOATP1B4 имеет субстратную специфичность, сходную с таковой у hOATP, включая холецистокинин-8 – специфичный субстрат hOATP1B3 [Gui, Hagenbuch, 2008, 2010]. В подсемействе OATP1B дупликация генов привела к появлению белков OATP1B1 и OATP1B3

у человека и обезьян, а у грызунов соответственно OATP1B2 и OATP1B4. В настоящее время объем информации по ортологам этих транспортеров, выявленных у других видов, остается незначительным [Hagenbuch, Meier, 2003]. По другим подсемействам OATP аналогичная информация отсутствует.

### Структура OATP

OATP состоит из 643–722 аминокислотных остатков. Молекулярные массы белков составляют 65–120 кДа и могут варьировать

в зависимости от степени гликозилирования [Hagenbuch, Meier, 2004]. Как отмечено выше, OATP представляют собой полипептиды, имеющие 12 трансмембранных доменов (D1–12). N- и C-концевые участки молекулы расположены на цитоплазматической стороне мембраны. Молекула имеет 6 экстрацеллюлярных петель, из которых самая большая соединяет 9 и 10 спирали [Wang et al., 2008]. У OATP1A1 крысы и OATP1B1 человека на экстрацеллюлярных петлях 2 и 5 обнаружены сайты гликозилирования [Yao et al., 2012].

Компьютерное моделирование строения транспортера OATP1B3 показало, что этот белок имеет центральную пору, вокруг которой симметрично расположены шесть N-концевых и шесть C-концевых доменов. Спирали 1, 2, 4 и 5 N-конца и 7, 8, 10 и 11 C-конца формируют пору, а спирали 3, 6, 9 и 12 погружены в липидный бислой [Meier-Abt et al., 2005]. В предложенной модели наибольший диаметр поры отмечен со стороны цитоплазмы. При конформационных изменениях молекулы транспортера пора может отрываться в сторону внеклеточного пространства. Электростатический потенциал внутри поры имеет суммарный положительный заряд, благодаря которому происходит связывание и транспорт отрицательно заряженных соединений, представляющих основную массу субстратов OATP. Положительный заряд обеспечен несколькими консервативными остатками аргинина, лизина, аспарагина, глутамина и гистидина, экспонированными внутрь поры. Обнаружено, что у полипептидов семейства OATP1 в положении 181 находится остаток аргинина (Arg<sup>181</sup>), который отсутствует у OATP других семейств. В молекулах транспортеров семейства OATP2 аналогичное пространственное положение занимает остаток гистидина (His<sup>579</sup>). Предполагается, что эти аминокислотные остатки играют важную роль в формировании субстрат-связывающего сайта [Meier-Abt et al., 2005]. Сайт-направленный мутагенез OATP1B1 [Weaver, Hagenbuch, 2010] и OATP1B3 [Mandery et al., 2011] показал, что замены Arg<sup>57</sup>, Лиз<sup>361</sup> и Arg<sup>580</sup> также способны модифицировать сродство к субстратам белков семейства OATP1B эстрадиол-17β-глюкорониду и бромсульфоталеину (BSP), а Лиз<sup>41</sup>, Лиз<sup>361</sup> и Arg<sup>580</sup> важны для осуществления транспортных функций OATP1B3. Лиз<sup>399</sup> участвует в процессе встраивания белка в мембрану [Glaeser et al., 2010; Mandery et al., 2011]. Стоит отметить, что Лиз<sup>361</sup> и Arg<sup>580</sup> важны для осуществления транспортных функций как для OATP1B1, так и для OATP1B3, поскольку оба транспортера имеют

перекрывающуюся субстратную специфичность [Stieger, Hagenbuch, 2014].

Показаны три консервативные водородные связи, характерные для семейств OATP1 и OATP2, способствующие междоменному связыванию и формированию поры [Meier-Abt et al., 2005]. Водородная связь, которая может принимать участие в стабилизации спирали D2, возникает между Asn<sup>77</sup> и Phe<sup>73</sup> у OATP1B3, а у OATP2B1 – между Asn<sup>98</sup> и Asn<sup>94</sup>. Водородная связь между Arg<sup>93</sup> и Val<sup>189</sup> у OATP1B3 (Arg<sup>114</sup> и Gln<sup>207</sup> у OATP2B1), возможно, фиксирует положение D4, а таковая между Ser<sup>228</sup> и Ala<sup>225</sup> у OATP1B3 (Ser<sup>226</sup> и Gly<sup>243</sup> у OATP2B1) участвует в фиксации D5.

Обнаружено несколько консервативных остатков пролина и глицина, по которым происходит перелом в трансмембранных спиралях. Например, Pro<sup>114</sup> у OATP1B3 (Pro<sup>135</sup> у OATP2B1) обеспечивают перелом в домене D3 – спирали, которая не экспонирована в пору. Такое строение является общим не только для OATP, но и для полипептидов всего суперсемейства MFS [Chang et al., 2004; Reddy et al., 2012]. Консервативный остаток Gly<sup>219</sup> у OATP1B3 (Gly<sup>237</sup> у OATP2B1) выявлен у всех известных OATP и приводит к перелому в D5, обеспечивающему выход большей части домена в пору.

На границе с наружной поверхностью мембраны между экстрацеллюлярной петлей 3 и доменом D6 имеются три высококонсервативных остатка триптофана, положение которых в цепи молекулы OATP может быть использовано для идентификации полипептидов этого семейства в различных базах данных [Hagenbuch, Gui, 2008]. Тем не менее до сих пор остается непонятной роль этих аминокислотных остатков в функционировании белков и их зональной локализации на мембране.

Также в составе большой петли 5 есть 10 консервативных остатков цистеина [Hagenbuch, Meier, 2003], которые образуют между собой дисульфидные связи и, возможно, необходимы для экспрессии белков в плазматическую мембрану [Hängi et al., 2006].

Семь видов OATP, найденных у крысы, мыши и человека, имеют на C-концевой части молекулы сайт, в котором есть последовательность из 4 аминокислот (-лизил-треонил-лизил-лейцил-, KTKL), с помощью которой OATP соединяются с PDZ-доменом ряда мембранных белков. PDZ-содержащие белки могут иметь несколько доменов, способствующих формированию функционально важных комплексов [Ye, Zhang, 2013]. PDZ-домен состоит из 80–90 объединенных общей структурой аминокислот и представляет собой «молекулярный якорь»,

с помощью которого OATP фиксируется на внутренней стороне плазматической мембраны [Hung, Sheng, 2002; Kim, Sheng, 2004; Ye, Zhang, 2013]. Известно более 150 белков, содержащих PDZ-домен, с которым могут связаться белки, имеющие PDZ-консенсусные сайты. С помощью синтетического пептида, соответствующего С-концу с 16 аминокислотными остатками OATP1A1, из печени крысы методом аффинной хроматографии был выделен белок с Mr 70 кДа (PDZK1), который взаимодействовал с данным транспортером. При использовании аналогичного синтетического пептида, в котором отсутствовала последовательность KTKL, взаимодействия не выявлено [Wang et al., 2005]. С помощью иммунофлуоресценции показано, что OATP1A1 встроен в базолатеральную плазматическую мембрану гепатоцитов. При блокировании синтеза PDZK1 в печени мыши синтез OATP1A1 не снижался, но в этом случае белок обнаруживался главным образом во внутриклеточных структурах. Скорость поглощения гепатоцитами из плазмы  $^{35}\text{S}$ -BSP – субстрата OATP1A1 у мышей с нокаутом по PDZK1 снижалась на 25 % по сравнению с мышами дикого типа [Wang et al., 2005]. Эти результаты ясно указывают на тесную взаимосвязь между OATP и PDZK1 *in vivo*.

### Реализация транспортных функций молекулами OATP

Механизмы, с помощью которых осуществляется транспорт различных молекул с помощью OATP, не до конца понятны [Hagenbuch, Gui, 2008]. По мнению Ши с соавторами [Shi et al., 1995], OATP1A1 является антипортером, то есть осуществляет одновременный трансмембранный перенос анионов в противоположных направлениях, а внутриклеточные ионы могут выступать в качестве источников энергии для транспорта внутрь клетки. В 1997 г. было высказано предположение, что транспорт субстратов внутрь клеток с помощью OATP1A1 может быть энергетически связан с выведением бикарбонатного иона ( $\text{HCO}_3^-$ ) [Satlin et al., 1997]. Тем не менее из-за того, что внутри клеток pH ниже, чем снаружи, участие  $\text{HCO}_3^-$  в энергетическом обеспечении транспорта представлялось маловероятным [Li et al., 1998]. Показано, например, что поступление внутрь гепатоцитов таурохолата (медиатором процесса является OATP1A1) ускоряется только в том случае, когда градиент pH имеет значения, обратные физиологическим [Satlin et al., 1997]. Тем не менее недавно было показано участие бикарбонатного иона в качестве

противоиона при осуществлении транспортных функций OATP1B3, OATP1C1, OATP2B1 человека, OATP1A1 и OATP1A5 крысы [Leuthold et al., 2009].

Существует мнение, что внутриклеточным субстратом, который может быть донором энергии при реализации OATP1A1 и другими OATP функций переноса внутрь клетки, является восстановленный глутатион (GSH) [Li et al., 1998]. Очень крутой градиент ( $\sim 10$  мМ внутри –  $\sim 10$   $\mu\text{M}$  снаружи клетки) и отрицательный заряд при физиологических значениях pH, который совместно с мембранным потенциалом достигает значений  $-30\dots-60$  мВ, могут обеспечивать энергией OATP1 при осуществлении его транспортных функций [Ballatori et al., 2005]. Обнаружено, что поглощение таурохолата ооцитами *X. laevis*, инъецированными кРНК (сРНК) OATP1A1, в случае, когда внутриклеточная концентрация GSH не превышала  $\sim 0,3$  мМ, было на 46 % ниже, чем в контрольном варианте ( $\sim 2,5$  мМ). Если уровень внутриклеточного GSH повышали до  $\sim 20$  мМ, то происходил резкий рост транслокации таурохолата, превысивший на 155 % контрольные показатели [Li et al., 1998]. Аналогичные результаты получены при изучении транспортных функций другого антипортера – OATP2 [Li et al., 2000]. Интересно отметить, что конъюгат GSH – S-(2,4-динитрофенил)-глутатион стимулировал перенос таурохолата транспортером OATP1A4, но не OATP1A1 [Li et al., 2000]. Искусственное снижение внутриклеточной концентрации GSH в ооцитах *X. laevis* с 2,5 до 0,5 мМ привело к тому, что накопление в клетках  $^3\text{H}$ -таурохолата и  $^3\text{H}$ -дигоксина не превышало 60 и 72 % (соответственно) от контрольных значений. После инъекции GSH в дозе 10–40 мМ поглощение этих субстратов превысило уровень контроля. Увеличение содержания GSH во внеклеточном пространстве до эквивалентного внутриклеточному не влияло на поглощение таурохолата, которое зависело только от концентрации трипептида внутри клеток. Этот факт может свидетельствовать о том, что именно внутриклеточный уровень GSH, а не его трансмембранный градиент, доминирует в реализации транспортной функции OATP2 [Li et al., 2000].

### OATP у немодельных видов млекопитающих

Как видно из вышеизложенного, основная масса исследований OATP выполнена по транспортерам человека и лабораторных мелких млекопитающих. Число работ по изучению OATP у видов, не относящихся

к млекопитающим, остается незначительным. Майер-Абт с соавторами [Meier-Abt et al., 2005] клонировали OATP из курицы (*Gallus gallus*), лягушки (*Xenopus tropicalis*), рыбы (*Danio rerio*), плодовой мушки (*Drosophila melanogaster*) и нематоды (*Caenorabditis elegans*). Сравнительный анализ показал, что OATP позвоночных обнаруживаются в составе одних и тех же семейств, в то время как OATP насекомого и червя являются сочленами нового семейства, обозначенного как OATP14. Тем не менее один представитель OATP *D. melanogaster*, а именно dmOATP4B1, как видно из названия, принадлежит к уже известному семейству, ранее описанному у млекопитающих. Эти данные свидетельствуют в пользу очень близких эволюционных дистанций по этому белку между млекопитающими и другими видами, которые ранжированы следующим образом: млекопитающие → курица → рыба → лягушка → плодовая мушка → нематода [Meier-Abt et al., 2005].

Более подробные сведения по OATP рыб представлены в ряде работ [Cai et al., 2002; Meier-Abt et al., 2007; Popovic et al., 2010, 2013; Steiner et al., 2014, 2016]. Так, из печени ежового ската (*Leucoraja erinacea*) выделен специфичный для этого органа транспортер sOATP1D1, теоретический Mr которого составил 76 кДа [Cai et al., 2002]. Mr, определенный с помощью Вестерн-блоттинга, был равен 100 кДа, что, по мнению авторов, свидетельствует о гликозилировании молекулы транспортера в процессе его встраивания в мембрану. Анализ аминокислотного состава показал, что этот белок на 41–43 % сходен с транспортерами OATP1B1 человека и OATP1B2 крысы и более чем на 50 % с OATP1C1 человека, который в настоящее время считается самым древним представителем семейства OATP у млекопитающих [Hagenbuch, Meier, 2004]. Существует мнение [Cai et al., 2002; Meier-Abt et al., 2007], что sOATP1D1 является предковой формой, от которой в процессе эволюции и в результате дупликации генов произошли OATP высших позвоночных. Оно подтверждается тем, что трансмембранные домены 1–6 у этих белков по аминокислотной последовательности были сходны на 50–70 %, а экстрацеллюлярные петли 1, 5, 7 – на 57–78 %. Кроме того, транспортер ската проявлял сходную субстратную специфичность с аналогичными белками млекопитающих. В частности, обнаружено [Meier-Abt et al., 2007], что sOATP1D1 осуществляет транспорт высокотоксичных циклических пептидов бледной поганки (*Amanita falloides*) – фаллоидина и  $\alpha$ -аманитина, установленный ранее для OATP1A1 и OATP1A4 крысы, OATP1A2

и OATP2B1 человека [Meier-Abt et al., 2004], а также микроцистина-LR и родственных соединений (congeners) (сине-зеленые водоросли), таких как OATP1B1 и OATP1B3 человека [Fischer et al., 2010]. Интересно отметить, что у hOATP1C1, обнаруженного в мозге и клетках Лейдига в семенниках [Pizzagalli et al., 2002] и имеющего, как указано выше, максимальное сходство по аминокислотной последовательности с sOATP1D1, не выявлено транспортной активности относительно фаллоидина. Этот факт может указывать на то, что трансмембранный перенос фаллоидина является специфической функцией OATP печени ската и млекопитающих [Meier-Abt et al., 2007]. Из печени радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) выделен транспортер rtOATP1D1, который на 53–60 % был сходен с аналогичным полипептидом других рыб и только на 45–48 % с сочленами подсемейства OATP1C1, предположительно являющегося родоначальником филогенетического древа транспортеров суперсемейства SLC21/SLCO [Steiner et al., 2014]. Как и sOATP1D1 ската, этот белок осуществляет трансмембранный перенос микроцистина-LR.

В тканях представителя карповых рыб да-нио рерио (*Danio rerio*) обнаружено 14 OATP, из которых восемь были ортологами транспортеров других позвоночных, а остальные шесть характерны для рыб [Popovic et al., 2010]. В частности, drOATP2A1, drOATP2B1, drOATP3A1 и drOATP1D1 проявили свойства ортологов белков млекопитающих, а обнаруженные транспортеры семейств OATP1E1 и OATP1F2 были характерны только для этого вида рыб и не имели ортологов, свойственных млекопитающим. Далее, используя результаты исследований, проведенных в последние годы, Поповик с соавторами [Popovic et al., 2013] провели ревизию филогенетического древа транспортеров семейства OATP и пришли к выводу, что подсемейство OATP1D является специфичным для костистых рыб и формирует отдельный кластер, расположенный между подсемействами OATP1B и OATP1C. В состав этого кластера кроме drOATP1D1 и drOATP1D2 включены также ортологи всех исследованных к этому времени рыб: иглобрюхов (*Takifugu rubripes* и *Tetraodon nigroviridis*), трехиглой колюшки (*Gasterosteus aculeatus*) и трески (*Gadus morhua*). Тем не менее, по уточненным этими авторами данным, OATP1D1 ската на самом деле является ортологом транспортеров подсемейства OATP1C.

Филогенетический анализ эволюционного древа транспортеров семейства OATP1 показал их наличие у всех групп хордовых, от

оболочников (урохордат) до млекопитающих [Porovic et al., 2013]. Генетическое разнообразие семейства появилось после возникновения челюстных рыб с последующим вторичным циклом полной дубликации генома после расщепления рыб на бесчелюстных и челюстных, но до образования хрящевых и костистых рыб [Froschauer et al., 2006]. Подсемейства OATP1A и OATP1B, вероятно, возникли у предковых форм класса Sarcopterygii, поскольку обнаружены не только у современных видов тетрапод, включая человека, но и у кистеперого целаканта (*Latimeria chalumnae*), однако не найдены у лучеперых рыб. Подсемейство OATP1C – единственное, которое обнаружено у всех представителей позвоночных от хрящевых рыб до человека. Считается, что транспортеры этого подсемейства наиболее сходны по строению с анцестральной молекулой семейства OATP1 [Pizzagalli, 2002]. У рыб выявлены три подсемейства транспортеров: OATP1C, OATP1D и OATP1F. Наличие OATP1D характерно для всех исследованных костистых рыб. Проведенные исследования позволили предположить, что транспортеру OATP1D1 у рыб свойственны те же функции, что и сочленам подсемейств OATP1A и OATP1B у млекопитающих [Porovic et al., 2013]. Что же касается подсемейства OATP1F, то оно, по-видимому, видоспецифично, поскольку найдено пока только у данио рерио [Porovic et al., 2013].

### **Участие OATP в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков**

Традиционно процесс биотрансформации ксенобиотиков рассматривается как двухфазный. В фазе I происходит окисление (а в некоторых случаях восстановление) чужеродных соединений, которые минимизируют их прямое взаимодействие с внутриклеточными мишенями. В фазе II частично трансформированные молекулы конъюгируют с некоторыми внутриклеточными соединениями, такими как глутатион, и превращаются в безопасные гидрофильные метаболиты.

OATP принимают активное участие в функционировании этой системы [Fenner et al., 2012]. Поскольку они экспрессируются в большинстве тканей, то OATP отводится очень важная роль в транспорте большого количества эндо- и экзогенных соединений практически во все типы клеток и ассоциированных с ними тканей и органов [Stieger, Hagenbuch, 2014]. В первой декаде XXI века были достигнуты существенные успехи в предсказании характера

взаимодействия лекарственных препаратов с ферментами I и II фаз биотрансформации ксенобиотиков, тем не менее обнаружен ряд взаимодействий (DDI – drug-drug interactions), которые невозможно объяснить активностью этих ферментов. Показано, что ключевую роль в этих процессах играет взаимосвязь между цитохромами P450 (CYP) и транспортерами [Zhang et al., 2009], которая может осуществляться через изменение метаболических путей за счет одновременного изменения активности ферментов и транспортеров. Препараты, мишенями которых являются ферменты фаз I и II, зачастую могут быть субстратами или ингибиторами транспортеров. Например, CYP3A и OATP совместно участвуют в метаболизме репаглинида (применяется при диабете II типа). При использовании ингибиторов – итраконазола (CYP3A) и гемфиброзила (OATP) отмечено увеличение в плазме крови AUC (area under curve, применяется в клинико-фармакологической практике для оценки времязависимого клиренса того или иного препарата) репаглинида в 1,4 и 8,1 раза соответственно [Niemi et al., 2003]. При одновременном применении обоих ингибиторов рост AUC препарата был 19-кратным, что может свидетельствовать в пользу того, что в данном случае взаимодействие CYP-OATP приводит к синергическому эффекту, а не аддитивному. CYP-OATP-взаимодействие может осуществляться через контроль концентрации и/или времени удерживания субстрата в зоне передачи молекул с транспортера на CYP [Fenner et al., 2012]. Это взаимодействие может определяться через совместную регуляцию экспрессии белка. Считается, что экспрессия обоих компонентов регулируется семейством факторов транскрипции, известных как ядерные рецепторы, такие как PXR (pregnane X receptor), CAR (constitutive androstane receptor), FXR (Farnesoid X receptor) и LXR (liver X receptor). Доказательством служит исследование DDI атрасентана, являющегося субстратом OATP1B1 и активно метаболизируемого CYP [Katz et al., 2006]. Обнаружено, что применение рифампина (специфического ингибитора OATP) изменяет фармакокинетику атрасентана, с одной стороны, выступая в роли ингибитора транспорта последнего через систему OATP, а с другой, стимулирует метаболизм атрасентана ферментами фазы I [Xiong et al., 2007].

### **Заключение**

Белки семейства SLCO (ранее SLC21) (по классификации HUGO Gene Nomenclature Committee) представляют собой транспортеры

органических анионов. ОАТР являются сочленами Na-независимой транспортной системы и при физиологических значениях pH осуществляют перенос через плазматические мембраны различных органов и тканей эукариотов большого числа амфифильных органических анионов с молекулярными массами больше 350 Да. В настоящее время полностью или частично расшифрована аминокислотная последовательность ОАТР из почти 40 видов животных. На основании сходства по аминокислотной последовательности белки разделяются на семейства (до 40 % идентичности) и подсемейства (до 60 % сходства). Транспортёры семейства ОАТР-Р1С считаются эволюционно наиболее древними, поскольку обнаружены у всех исследованных видов. У растений, дрожжей и бактерий гомологи ОАТР не найдены.

ОАТР являются неотъемлемой частью системы биотрансформации ксенобиотиков и играют важную роль в ее функционировании через тесную взаимосвязь с ферментами I и II фаз обезвреживания КБ. Важность изучения ОАТР в настоящее время общепризнана, поскольку имеет выраженный медицинский аспект, связанный с разработкой методов и подходов, с помощью которых можно оценивать эффективность и последствия применения вновь создаваемых лекарственных препаратов.

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

## Литература

Смирнов Л. П., Суховская И. В., Борвинская Е. В. 1. Транспортёры органических анионов (ОАТ). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков у животных // Труды КарНЦ РАН. 2017. № 12. С. 28–42. doi: 10.17076/eb622

Ballatori N., Hammond C. L., Cunningham J. B., Krance S. M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of theMRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins // Toxicol. and Applied Pharmacol. 2005. Vol. 204. P. 238–255. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.008

Cai S. Y., Wang W., Soroka C. J., Ballatori N., Boyer J. L. An evolutionary ancient Oatp: insights into conserved functional domains of these proteins // Am. J. Physiol.: Gastrointest Liver Physiol. 2002. Vol. 282. P. G702–G710. doi: 10.1152/ajpgi.00458.2001

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

Evers R., Chu X. Y. Role of the murine organic anion-transporting polypeptide 1b2 (Oatp1b2) in drug disposition and hepatotoxicity // Mol. Pharmacol. 2008. Vol. 74. P. 309–311.

Fenner K. S., Jones H. M., Ullah M., Kempshall S., Dickins M., Lai Y., Morgan P., Barton H. A. The evolution of the OATPhepatic uptake transport protein family in DMPK sciences: from obscure liver transporters to key determinants of hepatobiliary clearance // Xenobiotica. 2012. Vol. 42, no. 1. P. 28–45. doi: 10.3109/00498254.2011.626464

Fischer A., Hoeger S. J., Stemmer K., Feurstein D. J., Knobloch D., Nussler A., Dietrich D. R. The role of organic anion transporting polypeptides (OATPs/SLCOs) in the toxicity of different microcystin congeners in vitro: A comparison of primary human hepatocytes and OATP-transfected HEK293 cells // Toxicol. and Applied Pharmacol. 2010. Vol. 245. P. 9–20. doi: 10.1016/j.taap.2010.02.006

Froschauer A., Braasch I., Volff J. Fish genomes, comparativegenomics and vertebrate evolution // Curr. Genomics. 2006. Vol. 7. P. 43–57.

Glaeser H., Mandery K., Sticht H., Fromm M. F., König J. Relevance of conserved lysine and arginine residues in transmembrane helices for the transport activity of organic anion transporting polypeptide 1B3 // Br. J. Pharmacol. 2010. Vol. 159, no. 3. P. 698–708. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00568.x

Gui C., Hagenbuch B. Molecular determinants for substrate selectivity of OATP-1B3 // FASEB J. 2008. Vol. 151. P. 393–399.

Gui C., Hagenbuch B. Cloning/characterization of the canine organic anion transporting polypeptide 1b4 (Oatp1b4) and classification of the canine OATP/SLCO members // Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol. 2010. Vol. 151. P. 393–399. doi: 10.1016/j.cbpc.2010.01.005

Hagenbuch B., Meier P. J. The superfamily of organic anion transporting polypeptides // Biochimica et Biophysica Acta. 2003. Vol. 1609. P. 1–18.

Hagenbuch B., Meier P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties // Pflugers Arch. 2004. Vol. 447. P. 653–665.

Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family // Xenobiotica. 2008. Vol. 38. P. 778–801. doi: 10.1080/00498250801986951

Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters // Molecular Aspects of Medicine. 2013. Vol. 34. P. 396–412. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.009

Hänggi E., Grundschober A. F., Leuthold S., Meier P. J., St-Pierre M. V. Functional analysis of the extracellular cysteine residues in the human organic anion transporting polypeptide, OATP2B1 // Molecular Pharmacology. 2006. Vol. 70. P. 806–817. doi: 10.1124/mol.105.019547

- Hediger M. A., Romero M. F., Peng J.-B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E. A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins // *Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.* 2004. Vol. 447. P. 465–468. doi: 10.1007/s00424-003-1192-y
- Hediger M. A., Cléménçon B., Burrier R. E., Bruford E. A. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): Introduction // *Molecular Aspects of Medicine.* 2013. Vol. 34. P. 95–107. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.009
- Hung A. Y., Sheng M. PDZ domains: Structural modules for protein complex assembly // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 5699–5702.
- Katz D. A., Carr R., Grimm D. R., Xiong H., Holley-Shanks R., Mueller T., Leake B., Wang Q., Han L., Wang P. G., Edeki T., Sahelijo L., Doan T., Allen A., Spear B. B., Kim R. B. Organic anion transporting polypeptide 1B1 activity classified by SLC01B1 genotype influences atrasentan pharmacokinetics // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 79. P. 186–196. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.003
- Kim E., Sheng M. PDZ domain proteins of synapses // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. P. 771–781. doi: 10.1038/nrn1517
- König J., Cui Y., Nies A. T., Keppler D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 23161–23168.
- König J. Uptake transporters of the human OATP family. Molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms // *HandbExpPharmacol.* 2011. Vol. 201. P. 1–28. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4\_1
- Kusuhara H., Sugiyama Y. In vitro-in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2009. Vol. 24, no. 1. P. 37–52.
- Leuthold S., Hagenbuch B., Mohebbi N., Wagner C. A., Meier P. J., Stieger B. Mechanisms of pH-gradient driven transport mediated by organic anion polypeptide transporters // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296, no. 3. P. 570–582. doi: 10.1152/ajpcell.00436.2008
- Li L., Lee T. K., Meier P. J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C<sub>4</sub> as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, no. 26. P. 16184–16191.
- Li L., Meier P. J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione // *Molecular Pharmacology.* 2000. Vol. 58. P. 335–340.
- Mandery K., Sticht H., Bujok K., Schmidt I., Fahrmayr C., Balk B., Fromm M. F., Glaeser H. Functional and structural relevance of conserved positively charged lysine residues in organic anion transporting polypeptide 1B3 // *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 80, no. 3. P. 400–406. doi: 10.1124/mol.111.071282
- Meier-Abt F., Faulstich H., Hagenbuch B. Identification of phalloidin uptake systems of rat and human liver // *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. Vol. 1664. P. 64–69. doi: 10.1016/j.bbamem.2004.04.004
- Meier-Abt F., Mokrab Y., Mizuguchi K. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLCO superfamily: identification of new members in nonmammalian species, comparative modeling and potential transport mode // *J. Membr. Biol.* 2005. Vol. 208. P. 213–227. doi: 10.1007/s00232-005-7004-x
- Meier-Abt F., Hammann-Hänni A., Stieger B., Ballatori N., Boyer J. L. The organic anion transport polypeptide 1d1 (Oatp1d1) mediates hepatocellular uptake of phalloidin and microcystin into skate liver // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007. Vol. 218. P. 274–279. doi: 10.1016/j.taap.2006.11.015
- Niemi M., Backman J. T., Neuvonen M., Neuvonen P. J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. P. 347–351. doi: 10.1007/s00125-003-1034-7
- Pizzagalli F., Hagenbuch B., Stieger B., Klenk U., Folkers G., Meier P. J. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter // *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 2283–2296. doi: 10.1210/me.2001-0309
- Popovic M., Zaja R., Smital T. Organic anion transporting polypeptides (OATP) in zebrafish (*Danio rerio*): Phylogenetic analysis and tissue distribution // *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A.* 2010. Vol. 155. P. 327–335. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.11.011
- Popovic M., Zaja R., Fent K., Smital T. Molecular Characterization of Zebrafish Oatp1d1 (*Slco1d1*), a Novel Organic Anion-transporting Polypeptide // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P. 33894–33911. doi: 10.1074/jbc.M113.518506
- Reddy V. S., Shlykov M. A., Castillo R., Sun E. I., Saier M. H. Jr. The Major Facilitator Superfamily (MFS) Revisited // *FEBS J.* 2012. Vol. 279, no. 11. P. 2022–2035. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08588.x
- Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the *SLCO* and *SLC22A* gene superfamilies // *British Journal of Pharmacology.* 2012. Vol. 165. P. 1260–1287. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x
- Satlin L. M., Amin V., Wolkoff A. W. Organic anion transporting polypeptide mediates organic anion/HCO<sub>3</sub> exchange // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 26340–26345.
- Shi X., Bai S., Ford A. C., Burk R. D., Jacquemin E., Hagenbuch B., Meier P. J., Wolkoff A. W. Stable inducible expression of a functional rat liver organic anion transport protein in HeLa cells // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, no. 43. P. 25591–25595.
- Shitara Y., Maeda K., Ikejiri K., Yoshida K., Horie T., Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption // *Biopharm. Drug. Dispos.* 2013. Vol. 34 (1). P. 45–78. doi: 10.1002/bdd.1823
- St-Pierre M. V., Hagenbuch B., Ugele B., Meier P. J., Stallmach T. Characterization of an organic anion-transporting polypeptide (OATP-B) in human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1856–1863.

Steiner K., Hagenbuch B., Dietrich D. R. Molecular cloning and functional characterization of a rainbow trout liver Oatp // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014. Vol. 280 (3). P. 534–542. doi: 10.1016/j.taap.2014.08.031

Steiner K., Zimmermann L., Hagenbuch B., Dietrich D. Zebrafish Oatp-mediated transport of microcystin congeners // *Arch. Toxicol.* 2016. Vol. 90. P. 1129–1139. doi: 10.1007/s00204-015-1544-3

Stieger B., Hagenbuch B. Organic Anion Transporting Polypeptides // *Curr Top Membr.* 2014. Vol. 73. P. 205–232. doi: 10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0

Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laszka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox) // *Drug Discovery Today.* 2008. Vol. 13. P. 379–393. doi: 10.1016/j.drudis.2007.12.010

Tweedie D., Polli J. W., Berglund E. G., Huang S. M., Zhang L., Poirier A., Chu X., Feng B. Transporter studies in drug development: experience to date and follow-up on decision trees from the International Transporter Consortium // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 94, no. 1. P. 113–125. doi: 10.1038/clpt.2013.77

Vega-Hissi E. G., Estrada M. R., Lavecchia M. J., PisDiez R. Computational chemical analysis of unconjugated bilirubin anions and insights into pKa values clarification // *J. Chem. Phys.* 2013. Vol. 138 (3): 035101. doi: 10.1063/1.4773586

Wang P., Wang J. J., Xiao Y., Murray J. W., Novikoff P. M., Angeletti R. H., Orr G. A., Lan D., Silver D. L., Wolkoff A. W. Interaction with PDZK1 is required for expression of organic anion transporting protein 1A1 on the hepatocyte surface // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, no. 34. P. 30143–30149. doi: 10.1074/jbc.M503969200

Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A. W. Topological assessment of oatp1a1: a 12-transmembrane domain integral membrane protein with three N-linked carbohydrate chains // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2008. Vol. 294, no. 4. P. G1052–1059. doi: 10.1152/ajpgi.00584.2007

Weaver Y. M., Hagenbuch B. Several conserved positively charged amino acids in OATP1B1 are involved in binding or translocation of different substrates // *J. Membr. Biol.* 2010. Vol. 236, no. 3. P. 279–290. doi: 10.1007/s00232-010-9300-3

Xiong H., Carr R. A., Locke C. S., Katz D. A., Achari R., Doan T. T., Wang P., Jankowski J. R., Sleep D. J. Dual effects of rifampin on the pharmacokinetics of atrasentan // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. P. 423–429. doi: 10.1177/0091270007299928

Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1 // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7, no. 12. P. e52563. doi: 10.1371/journal.pone.0052563

Ye F., Zhang M. Structure and target recognition modes of PDZ domains: Recurring themes and emerging pictures // *Biochem. J.* 2013. Vol. 455. P. 1–14. doi: 10.1042/BJ20130783

Zhang L., Zhang Y., Huang S. M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions // *Mol. Pharm.* 2009. Vol. 6. P. 1766–1774. doi: 10.1021/mp900132e

Поступила в редакцию 20.04.2017

## References

Smirnov L. P., Sukhovskaya I. V., Borvinskaya E. V. 1. Transportery organicheskikh anionov (OAT). Molekulyarnoe raznoobrazie, struktura, funktsiya, uchastie v funktsionirovanii sistemy biotransformatsii ksenobiotikov u zhivotnykh [1. Organic anion transporters. Molecular diversity, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review)]. *Trudy KarNTs RAN [Trans. of KarRC of RAS]*. 2017. No. 12. P. 28–42. doi: 10.17076/eb622

Ballatori N., Hammond C. L., Cunningham J. B., Krance S. M., Marchan R. Molecular mechanisms of reduced glutathione transport: role of the MRP/CFTR/ABCC and OATP/SLC21A families of membrane proteins. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005. Vol. 204. P. 238–255. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.008

Cai S. Y., Wang W., Soroka C. J., Ballatori N., Boyer J. L. An evolutionary ancient Oatp: insights into conserved functional domains of these proteins. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2002. Vol. 282. P. G702 – G710. doi: 10.1152/ajpgi.00458.2001

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

Evers R., Chu X. Y. Role of the murine organic anion-transporting polypeptide 1b2 (Oatp1b2) in drug disposition and hepatotoxicity. *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 74. P. 309–311.

Fenner K. S., Jones H. M., Ullah M., Kempshall S., Dickins M., Lai Y., Morgan P., Barton H. A. The evolution of the OATPhepatic uptake transport protein family in DMPK sciences: from obscure liver transporters to key determinants of hepatobiliary clearance. *Xenobiotica.* 2012. Vol. 42, no. 1. P. 28–45. doi: 10.3109/00498254.2011.626464

Fischer A., Hoeger S. J., Stemmer K., Feurstein D. J., Knobloch D., Nussler A., Dietrich D. R. The role of organic anion transporting polypeptides (OATPs/SLCOs) in the toxicity of different microcystin congeners in vitro: A comparison of primary human hepatocytes and OATP-transfected HEK293 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2010. Vol. 245. P. 9–20. doi: 10.1016/j.taap.2010.02.006

Froschauer A., Braasch I., Volff J. Fish genomes, comparative genomics and vertebrate evolution. *Curr. Genomics.* 2006. Vol. 7. P. 43–57.

Glaeser H., Mandery K., Sticht H., Fromm M. F., König J. Relevance of conserved lysine and arginine residues in transmembrane helices for the transport

activity of organic anion transporting polypeptide 1B3. *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 159, no. 3. P. 698–708. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00568.x

Gui C., Hagenbuch B. Molecular determinants for substrate selectivity of OATP-1B3. *FASEB J.* 2008. Vol. 151. P. 393–399.

Gui C., Hagenbuch B. Cloning/characterization of the canine organic anion transporting polypeptide 1b4 (Oatp1b4) and classification of the canine OATP/SLCO members. *Comp. Biochem. Physiol. Cell Toxicol. Pharmacol.* 2010. Vol. 151. P. 393–399. doi: 10.1016/j.cbpc.2010.01.005

Hagenbuch B., Meier P. J. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2003. Vol. 1609. P. 1–18.

Hagenbuch B., Meier P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004. Vol. 447. P. 653–665.

Hagenbuch B., Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008. Vol. 38. P. 778–801. doi: 10.1080/00498250801986951

Hagenbuch B., Stieger B. The SLCO (former SLC21) superfamily of transporters. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013. Vol. 34. P. 396–412. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.009

Hänggi E., Grundschober A. F., Leuthold S., Meier P. J., St-Pierre M. V. Functional analysis of the extracellular cysteine residues in the human organic anion transporting polypeptide, OATP2B1. *Molecular Pharmacology.* 2006. Vol. 70. P. 806–817. doi: 10.1124/mol.105.019547

Hediger M. A., Romero M. F., Peng J.-B., Rolfs A., Takanaga H., Bruford E. A. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch – Eur. J. Physiol.* 2004. Vol. 447. P. 465–468. doi: 10.1007/s00424-003-1192-y

Hediger M. A., Cléménçon B., Burrier R. E., Bruford E. A. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): Introduction. *Molecular Aspects of Medicine.* 2013. Vol. 34. P. 95–107. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.009

Hung A. Y., Sheng M. PDZ domains: Structural modules for protein complex assembly. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 5699–5702.

Katz D. A., Carr R., Grimm D. R., Xiong H., Holley-Shanks R., Mueller T., Leake B., Wang Q., Han L., Wang P. G., Edeki T., Sahelijo L., Doan T., Allen A., Spear B. B., Kim R. B. Organic anion transporting polypeptide 1B1 activity classified by SLCO1B1 genotype influences atazanavir pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 79. P. 186–196. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.003

Kim E., Sheng M. PDZ domain proteins of synapses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. P. 771–781. doi: 10.1038/nrn1517

König J., Cui Y., Nies A. T., Keppler D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 23161–23168.

König J. Uptake transporters of the human OATP family. Molecular characteristics, substrates, their role in drug-drug interactions, and functional consequences of polymorphisms. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011. Vol. 201. P. 1–28. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4\_1

Kusuhara H., Sugiyama Y. In vitro-in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2009. Vol. 24 (1). P. 37–52.

Leuthold S., Hagenbuch B., Mohebbi N., Wagner C. A., Meier P. J., Stieger B. Mechanisms of pH-gradient driven transport mediated by organic anion polypeptide transporters. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009. Vol. 296, no. 3. P. 570–582. doi: 10.1152/ajpcell.00436.2008

Li L., Lee T. K., Meier P. J., Ballatori N. Identification of glutathione as a driving force and leukotriene C<sub>4</sub> as a substrate for oatp1, the hepatic sinusoidal organic solute transporter. *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, no. 26. P. 16184–16191.

Li L., Meier P. J., Ballatori N. Oatp2 mediates bidirectional organic solute transport: a role for intracellular glutathione. *Molecular Pharmacology.* 2000. Vol. 58. P. 335–340.

Mandery K., Sticht H., Bujok K., Schmidt I., Fahrmayr C., Balk B., Fromm M. F., Glaeser H. Functional and structural relevance of conserved positively charged lysine residues in organic anion transporting polypeptide 1B3. *Mol. Pharmacol.* 2011. Vol. 80, no. 3. P. 400–406. doi: 10.1124/mol.111.071282

Meier-Abt F., Faulstich H., Hagenbuch B. Identification of phalloidin uptake systems of rat and human liver. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004. Vol. 1664. P. 64–69. doi: 10.1016/j.bbamem.2004.04.004

Meier-Abt F., Mokrab Y., Mizuguchi K. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLCO superfamily: identification of new members in nonmammalian species, comparative modeling and a potential transport mode. *J. Membr. Biol.* 2005. Vol. 208. P. 213–227. doi: 10.1007/s00232-005-7004-x

Meier-Abt F., Hammann-Hänni A., Stieger B., Ballatori N., Boyer J. L. The organic anion transport polypeptide 1d1 (Oatp1d1) mediates hepatocellular uptake of phalloidin and microcystin into skate liver. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007. Vol. 218. P. 274–279. doi: 10.1016/j.taap.2006.11.015

Niemi M., Backman J. T., Neuvonen M., Neuvonen P. J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: Potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. P. 347–351. doi: 10.1007/s00125-003-1034-7

Pizzagalli F., Hagenbuch B., Stieger B., Klenk U., Folkers G., Meier P. J. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol. Endocrinol.* 2002. Vol. 16. P. 2283–2296. doi: 10.1210/me.2001-0309

Popovic M., Zaja R., Smital T. Organic anion transporting polypeptides (OATP) in zebrafish (*Danio rerio*): Phylogenetic analysis and tissue distribution. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A.* 2010. Vol. 155. P. 327–335. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.11.011

Popovic M., Zaja R., Fent K., Smital T. Molecular Characterization of Zebrafish Oatp1d1 (*Slco1d1*), a Novel Organic Anion-transporting Polypeptide. *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P. 33894–33911. doi: 10.1074/jbc.M113.518506

Reddy V. S., Shlykov M. A., Castillo R., Sun E. I., Saier M. H. Jr. The Major Facilitator Superfamily (MFS) Revisited. *FEBS J.* 2012. Vol. 279, no. 11. P. 2022–2035. doi:10.1111/j.1742-4658.2012.08588.x

Roth M., Obaidat A., Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the *SLCO* and *SLC22A* gene superfamilies. *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. P. 1260–1287. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x

Satlin L. M., Amin V., Wolkoff A. W. Organic anion transporting polypeptide mediates organic anion/HCO<sub>3</sub> exchange. *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. P. 26340–26345.

Shi X., Bai S., Ford A. C., Burk R. D., Jacquemin E., Hagenbuch B., Meier P. J., Wolkoff A. W. Stable inducible expression of a functional rat liver organic anion transport protein in HeLa cells. *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, no. 43. P. 25591–25595.

Shitara Y., Maeda K., Ikejiri K., Yoshida K., Horie T., Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm. Drug Dispos.* 2013. Vol. 34 (1). P. 45–78. doi: 10.1002/bdd.1823

St.-Pierre M. V., Hagenbuch B., Ugele B., Meier P. J., Stallmach T. Characterization of an organic anion-transporting polypeptide (OATP-B) in human placenta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. P. 1856–1863.

Steiner K., Hagenbuch B., Dietrich D. R. Molecular cloning and functional characterization of a rainbow trout liver Oatp. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014. Vol. 280, no. 3. P. 534–542. doi: 10.1016/j.taap.2014.08.031

Steiner K., Zimmermann L., Hagenbuch B., Dietrich D. Zebrafish Oatp-mediated transport of microcystin congeners. *Arch. Toxicol.* 2016. Vol. 90. P. 1129–1139. doi: 10.1007/s00204-015-1544-3

Stieger B., Hagenbuch B. Organic Anion Transporting Polypeptides. *Curr. Top. p Membr.* 2014. Vol. 73. P. 205–232. doi: 10.1016/B978-0-12-800223-0.00005-0

Szakacs G., Varadi A., Ozvegy-Laszka C., Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug. Discovery Today.* 2008. Vol. 13. P. 379–393. doi: 10.1016/j.drudis.2007.12.010

Tweedie D., Polli J. W., Berglund E. G., Huang S. M., Zhang L., Poirier A., Chu X., Feng B. Transporter studies in drug development: experience to date and follow-up on decision trees from the International Transporter Consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 94, no. 1. P. 113–125. doi: 10.1038/clpt.2013.77

Vega-Hissi E. G., Estrada M. R., Lavecchia M. J., PisDiez R. Computational chemical analysis of unconjugated bilirubin anions and insights into pKa values clarification. *J. Chem. Phys.* 2013. Vol. 138 (3): 035101. doi: 10.1063/1.4773586

Wang P., Wang J. J., Xiao Y., Murray J. W., Novikoff P. M., Angeletti R. H., Orr G. A., Lan D., Silver D. L., Wolkoff A. W. Interaction with PDZK1 is required for expression of organic anion transporting protein 1A1 on the hepatocyte surface. *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, no. 34. P. 30143–30149. doi: 10.1074/jbc.M503969200

Wang P., Hata S., Xiao Y., Murray J. W., Wolkoff A. W. Topological assessment of oatp1a1: a 12-transmembrane domain integral membrane protein with three N-linked carbohydrate chains. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. Vol. 294 (4). P. G1052–1059. doi: 10.1152/ajpgi.00584.2007

Weaver Y. M., Hagenbuch B. Several conserved positively charged amino acids in OATP1B1 are involved in binding or translocation of different substrates. *J. Membr. Biol.* 2010. Vol. 236, no. 3. P. 279–290. doi: 10.1007/s00232-010-9300-3

Xiong H., Carr R. A., Locke C. S., Katz D. A., Achari R., Doan T. T., Wang P., Jankowski J. R., Sleep D. J. Dual effects of rifampin on the pharmacokinetics of atazanavir. *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 47. P. 423–429. doi: 10.1177/0091270007299928

Yao J., Hong W., Huang J., Zhan K., Huang H., Hong M. N-Glycosylation dictates proper processing of organic anion transporting polypeptide 1B1. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7, no. 12. P. e52563. doi: 10.1371/journal.pone.0052563

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

Zhang L., Zhang Y., Huang S. M. Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions: Challenges in predicting drug interactions. *Mol. Pharm.* 2009. Vol. 6. P. 1766–1774. doi: 10.1021/mp900132e

Received April 20, 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

## 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

**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

**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