

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 57.053:577. 112.7:577.112.8

3. БЕЛКИ-ТРАНСПОРТЕРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ СЕМЕЙСТВА SLC22 (ОСТ-ОСТN). МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, УЧАСТИЕ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СИСТЕМЫ МЕЖОРГАННОЙ КОММУНИКАЦИИ У ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР)

Л. П. Смирнов

*Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,
Петрозаводск, Россия*

В состав семейства SLC22 кроме транспортеров органических анионов (ОАТ) включены транспортеры органических катионов (ОСТ) и карнитин/цвиттер-ионов (ОСТN). К настоящему времени идентифицировано три транспортера органических катионов ОСТ1, 2, 3, а также три транспортера карнитин/цвиттер-ионов ОСТ6, ОСТN1 и ОСТN2. Субстраты ОСТ – это структурно разнообразные экзогенные соединения, в том числе лекарственные препараты и токсины, а также ряд эндогенных веществ. Для ОСТ характерно очень широкое тканевое распределение. Они состоят из 543–557 аминокислот, которые формируют 12 трансмембранных спиралей (доменов). Эти домены организованы как N- и C-концевые упаковки из 6 спиралей. Большая внеклеточная петля между первым и вторым доменами (110 аминокислотных остатков) содержит три сайта N-гликозилирования и шесть консервативных остатков цистеина. Большая внутриклеточная петля, связывающая спирали 6 и 7, имеет множественные сайты фосфорилирования, медиаторами которого выступают протеинкиназы А, С, G, казеинкиназа 2. Некоторые особенности являются уникальными для сочленов семейства SLC22, например, специфическая последовательность [-Сер/Тре]-Иле-Вал-Тре-Глу-[Фен/Три]-[Асп/Асн]-Лей-Вал-Цис- перед спиралью 2. ОСТ1 и ОСТ2 сходны на 70 % по аминокислотному составу и примерно на 50 % с ОСТ3. Согласно гипотезе межорганной коммуникации транспортеры ОСТ, ОСТN и ABC (ATP-binding cassette), экспрессируемые в барьерном эпителии, служащем интерфейсом для жидких компартментов в органах, таких как мозг, глаза, уши, печень и почки, совместно участвуют в обработке большого числа разнообразных соединений.

Ключевые слова: ОСТ; ОСТN; переносчики органических катионов; субстратная специфика; межорганная коммуникация.

L. P. Smirnov. ORGANIC CATION TRANSPORTERS OF THE SLC22 FAMILY. MOLECULAR DIVERSITY, STRUCTURE, FUNCTION, PARTNERSHIP IN THE FUNCTIONING OF THE INTERORGAN COMMUNICATION SYSTEM OF ANIMALS (A REVIEW)

Organic cation/zwitterions transporters (OCT-OCTN) of the SLC22 family share many structural characteristics with other MFS proteins and have received a great deal of attention because of their role in the handling of common drugs, toxins, and endogenous substances (neurotransmitters, polyamines). OCTs are expressed in many tissues, including kidney, liver, olfactory mucosa, brain, retina, and placenta. At present, 3 OCTs and 3 OCTNs are known. OCTs may be a part of the evolutionary conservative system that protects higher organisms against potentially toxic compounds in the environment. The polypeptide chain consists of 543–557 amino acid residues. The secondary structure of the molecule is characterized by 12 transmembrane helices and intracellular localization of N- and C-termini of the molecule. The large extracellular loop (110 amino acid residues) between helices 1 and 2 contains 3 sites for N-linked glycosylation and 6 conservative cysteine residues. The second large intracellular loop located between helices 6 and 7 contains consensus sites for protein kinase A, C, G and casein kinase 2. The specific sequence [-Ser/Thr]-Ile-Val-Thr-Glu-[Phe/Trp]-[Asp/Asn]-Leu-Val-Cys- before helix 2 is unique for the SLC family. OCT1 and OCT2 have 70 % similarity in the amino acid composition, and 50 % similarity to OCT3. According to the “Remote Sensing and Signaling Hypothesis”, OCTs (especially OCTNs) may function in remote interorgan communication by regulating the levels of signaling molecules and key metabolites between organs and organ-body fluids.

Keywords: OCT; OCTN; organic cation transporters; substrate specificity; remote sensing and communication.

Введение

В состав суперсемейства вторичных мембраносвязанных переносчиков MFS (Major Facilitator Superfamily) входят белки семейств SLC22 [Смирнов и др., 2017a] и SLC21 (OATP) [Смирнов и др., 2017b], которые осуществляют трансмембранный перенос «органических электролитов» – структурно различных соединений, имеющих отрицательный, положительный либо одновременно оба заряда (цвиттер-ионы) при физиологических значениях pH. К ним относятся эндогенные субстраты, имеющие физиологическое значение, а также фармакологически и токсикологически значимые ксенобиотики [Pelis, Wright, 2014; Saier et al., 2014]. В состав семейства SLC22 кроме транспортеров органических анионов (OAT) включены транспортеры органических катионов (OCT) и карнитин/цвиттер-ионов (OCTN).

В настоящей работе дан анализ современного состояния исследований OCT и OCTN, группы белков, которые составляют примерно от одной трети до половины сочленов семейства SLC22 [Nigam et al., 2015]. Обзор включает информацию по номенклатуре, тканевой, субстратной и структурной специфике, молекулярному разнообразию, функциональным возможностям, а также в дистанционной межорганной коммуникации путем регуляции уровней сигнальных молекул и ключевых метаболитов.

Общие сведения и номенклатура транспортеров органических катионов (OCT) и цвиттер-ионов (OCTN)

В отличие от транспортеров сем. SLC21 (OATP) и транспортеров органических анионов (OAT) молекулярное разнообразие транспортеров органических катионов количественно меньше. К настоящему времени идентифицировано три транспортера органических катионов OCT1, 2, 3 (*SLC22A1*, 2, 3), а также три транспортера карнитин/цвиттер-ионов OCT6 (*SLC22A16*), OCTN1 (*SLC22A4*), OCTN2 (*SLC22A5*) [Koepsell, 2013; Pelis, Wright, 2014] (табл. 1). OCT обозначаются заглавными буквами с соответствующими приставками – h для человека, m – для мыши и т. д. А гены обозначаются курсивом по-разному – у человека заглавными буквами, а у других видов – строчными [Zhu et al., 2015].

Транспорт органических катионов осуществляется OCT независимо от ионов Na⁺ и Cl⁻ [Koepsell et al., 2003; Koepsell, 2011]. Субстратами является большое число структурно не связанных между собой небольших органических катионов эндогенного и экзогенного происхождения, включая множество лекарств [Nies et al., 2011]. OCT1, OCT2 и OCT3 обеспечивают пассивную диффузию большого количества катионов по электрохимическому градиенту [Koepsell, Endou, 2004; Ciarimboli, 2011]. На внутрен-

Таблица 1. Транспортеры органических катионов у человека и мыши [по: Zhu et al., 2015]

Table 1. Cation/zwitterion transporters of human and mice [after: Zhu et al., 2015]

Название гена у человека Human gene symbol	Название транспортера у человека Human protein name	Локализация на хромосоме Human gene locus	Название гена у мыши Mice gene symbol	Название транспортера у мыши Mice protein name	Локализация на хромосоме Mice gene locus
<i>SLC22A1</i>	hOCT1	6q25.3	<i>Slc22a1</i>	mOCT1	17
<i>SLC22A2</i>	hOCT2	6q25.3	<i>Slc22a2</i>	mOCT2	17
<i>SLC22A3</i>	hOCT3	6q25.3	<i>Slc22a3</i>	mOCT3	17
<i>SLC22A4</i>	hOCTN1	5q31.1	<i>Slc22a4</i>	mOCTN1	11
<i>SLC22A5</i>	hOCTN2	5q23.3	<i>Slc22a5</i>	mOCTN1	11
<i>SLC22A16</i>	hOCT6	6q21-q22.1	-	-	-
-	-	-	<i>Slc22a21</i>	Octn3	11

ней поверхности клеток животных существует мембранный потенциал с отрицательным зарядом, который используют OCT для трансмембранного переноса органических катионов [Koepsell, 2004]. Это позволяет OCT аккумулировать внутри клетки соответствующие субстраты в концентрациях существенно более высоких (до 10 раз), чем снаружи [Chien et al., 2016]. Фактически транспорт может осуществляться в любом направлении независимо от присутствия ионов Na⁺ или pH. Сродство к субстратам зависит от степени ионизации последних, что приводит к усилению их транспорта при уменьшении значения pH [Barendt, Wright, 2002].

Тканевое распределение

OCT1 характеризуется высоким уровнем экспрессии в печени, где он локализован на синусоидальной мембране гепатоцитов [Nies et al., 2009] (табл. 2). Кроме того, экспрессия OCT1 показана и в других органах: тонком кишечнике, легких, сердце, скелетной мускулатуре, мозге, плаценте, молочной железе, надпочечниках, глазах, жировой ткани и иммунных клетках [Nishimura, Naito, 2005; Koepsell et al., 2007; Zhang et al., 2008; Gilchrist, Alcorn, 2010; Moreno-Navarrete et al., 2011]. В почках человека обнаружены лишь небольшие количества мРНК OCT1, в то время как у крыс, мышей и кроликов отмечен высокий уровень экспрессии [Koepsell et al., 2007]. В почках крыс OCT1 выявлен в базолатеральных мембранах S1 и S2 сегментов проксимальных трубочек [Koepsell et al., 2007], а у человека показана локализация в люминальных мембранах проксимальных и дистальных трубочек [Tzvetkov et al., 2009]. В легких человека OCT1 найден в люминальной мембране эпителиальных клеток бронхов, в мозге – в эндотелиальных клетках микрососудов

[Lin et al., 2010], в глазу – в роговице, радужно-цилиарном теле и гематоцилиарном барьере [Zhang et al., 2008].

OCT2 локализован главным образом в почках на люминальной мембране дистальной части извитых клубочков [Motohashi et al., 2002]. Кроме того, этот протеин обнаружен в тонком кишечнике, легких, плаценте, тимусе, мозге и внутреннем ухе [Koepsell et al., 2003; Ciarimboli et al., 2010]. У человека в мозгу OCT2 найден в сосудистом сплетении, нейронах и люминальной мембране эндотелиальных клеток микрососудов [Koepsell et al., 2003; Lin et al., 2010; Vacq et al., 2011].

OCT3 характеризуется широчайшим распределением по тканям по сравнению с другими OCT. OCT3 экспрессируется в сердце, скелетной мускулатуре, мозге, где он участвует в транспорте нейротрансмиттеров, тонком кишечнике, печени, легких, почках, мочевом пузыре, молочной железе, радужной оболочке, коже, кровеносных сосудах, клетках опухолей [Zhang et al., 2008]. В мозге человека OCT3 обнаружен в нейронах, клетках глии и эпителиальных клетках сосудистого сплетения [Wang et al., 2007]. Этот белок локализован на базолатеральной мембране гепатоцитов [Nies et al., 2009], базолатеральных мембранах плацентарного эпителия [Sata et al., 2005], базальных мембранах трофобластов [Sata et al., 2005], апикальной мембране энтероцитов [Müller et al., 2005] и люминальной мембране эпителия легких [Lips et al., 2005].

OCTN1 обнаружен в почках, тонком и толстом кишечнике [Meier et al., 2007], брыжейке, сердце, скелетной мускулатуре, мозге, молочной железе [Gilchrist, Alcorn, 2010; Lamhonwah et al., 2011], легких [Horvath et al., 2007], тимусе, простате, семенниках, костном мозге, коже [Markova et al., 2009], роговице, радужно-цилиарном теле, гематоретинальном барьере

Таблица 2. Субстратная специфика и тканевое распределение транспортеров OCT/OCTN [по: Koepsell, 2013]
 Table 2. Substrate specificity and tissue distribution of OCT/OCTN transporters [after: Koepsell, 2013]

Белок Protein	Основные эндо- и экзогенные субстраты Main endogenous and exogenous substrates	Тканевое распределение Tissue distribution
OCT1	<u>Эндогенные</u> : путресцин, гистидил-пролил-дикетопиперазин (cyclo (His-Pro)), салсолинол (1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроксихинолин), агматин <u>Препараты</u> : метформин, ацикловир, пентамидин, фураמידин, оксиплатин и др. <u>Токсины</u> : афлатоксин В1, этидиумбромид <u>Endogenous</u> : putrescine, cyclo (His-Pro), salsolinol, agmatine <u>Drugs</u> : metformin, acyclovir, pentamidine, furamide, oxaliplatin, etc. <u>Toxins</u> : aflatoxin B1, ethidiumbromide	Печень, почки, тонкий кишечник, легкие, скелетная мускулатура, мозг (эндотелиальные клетки гемато-энцефального барьера), жировая ткань, иммунные клетки Liver (sinusoidal membrane of hepatocytes), small intestine, kidney, lung, skeletal muscle, brain (endothelial cells of blood – brain barrier), adipose tissue, immune cells
OCT2	<u>Эндогенные</u> : ацетилхолин, дофамин, эпинефрин, норэпинефрин, серотонин, гистамин, путресцин, холин, cyclo (His-Pro), салсолинол <u>Препараты</u> : амантидин, цисплатин и др. <u>Токсины</u> : афлатоксин В1, этидиумбромид, паракват <u>Endogenous</u> : acetylcholine, dopamine, epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine, putrescine, choline, cyclo (His-Pro), salsolinol, <u>Drugs</u> : amantadine, cisplatin, etc. <u>Toxins</u> : aflatoxin B1, ethidiumbromide, paraquat	Почки, тонкий кишечник, легкие, плацента, тимус, мозг (эндотелиальные клетки гемато-энцефального барьера, нейроны), клетки внутреннего уха Kidney (basolateral membrane of proximal tubules), small intestine, lung, placenta, thymus, brain (neurons, blood – brain barrier), inner ear
OCT3	<u>Эндогенные</u> : эпинефрин, норэпинефрин, гистамин, агматин, cyclo (His-Pro), салсолинол <u>Препараты</u> : лидокаин, метформин, оксиплатин, квинидин, этилэфрин <u>Токсины</u> : нет данных <u>Endogenous</u> : epinephrine, norepinephrine, histamine, agmatine, cyclo (His-Pro), salsolinol <u>Drugs</u> : lidocaine, metformin, oxaliplatin, quinidine, etilefrine, etc. <u>Toxins</u> : no information	Сердце, скелетная мускулатура, мозг (нейроны, глиальные клетки, сосудистое сплетение), тонкий кишечник, печень, легкие, почки, мочевой пузырь, молочная железа, кровяные сосуды кожи Heart, skeletal muscle, brain (neurons, glial cells, plexus choroideus), small intestine, liver, lung, kidney, urinary bladder, mammary gland, skin blood vessels
OCTN1	<u>Эндогенные</u> : ацетилхолин, эрготионеин, глицил-бетаин, L-карнитин <u>Препараты</u> : квинидин, верапамил, ипратропиум, митоксантрон, доксорубицин, бетоницин и др. <u>Токсины</u> : нет данных <u>Endogenous</u> : acetylcholine, ergothioneine, glycinebetaine, L-carnitine <u>Drugs</u> : quinidine, verapamil, ipratropium, mitoxantrone, doxorubicine, betonicine, etc. <u>Toxins</u> : no information	Почки, кишечник, брыжейка, сердце, скелетная мускулатура, мозг, молочная железа, тимус, простата, семенники, глаз, сперма, иммунные клетки Kidney, intestine, mesentery, heart, skeletal muscle, brain, mammary gland, thymus, prostate, testis, eye, sperm, immune cells
OCTN2	<u>Эндогенные</u> : L-карнитин, холин <u>Препараты</u> : милдронат, цефалоридин, эметин, верапамил, шпиронолактон, оксиплатин и др. <u>Токсины</u> : нет данных <u>Endogenous</u> : L-carnitine, choline <u>Drugs</u> : mildronate, cephaloridine, emetine, verapamil, spironolactone, oxaliplatin, etc. <u>Toxins</u> : no information	Скелетная мускулатура, почки (апикальная мембрана проксимальных трубочек), простата, легкие, печень, поджелудочная железа, сердце, тонкий кишечник, надпочечники, щитовидная железа Skeletal muscle, kidney (apical membrane of proximal tubules), prostate, lung, pancreas, heart, small intestine, adrenal gland, thyroid gland, liver
OCT6	<u>Эндогенные</u> : L-карнитин, спермидин <u>Препараты</u> : доксорубицин, блеомицин А5 <u>Токсины</u> : нет данных <u>Endogenous</u> : L-carnitine, spermidine <u>Drugs</u> : doxorubicin, bleomycin A5 <u>Toxins</u> : no information	Семенники (клетки Сертоли и семенного протока), почки, лейкоциты, костный мозг Testis (Sertoli cells and epididymal duct-cells), bone marrow, leukocytes, kidney

глаза [Garrett et al., 2008; Zhang et al., 2008], печени плода, воспаленных суставах [Tokuhiro et al., 2003], сперме, иммунных клетках и клетках опухолей [Koepsell et al., 2007; Wang et al., 2007]. У человека OCTN1 локализован в плазматических мембранах, митохондриях, а также в щеточной каемке клеток проксимальных трубочек почек [Koepsell et al., 2007] и люминаль-

ной мембране эпителия дыхательных путей [Horvath et al., 2007]. В сердце человека OCTN1 обнаружен в эндотелиальных клетках капилляров [Iwata et al., 2008]. OCTN1, локализованный на плазматической мембране, в зависимости от переносимого субстрата может функционировать как органический катион/протон-ионообменник, катион-ионообменник, как Na⁺-

зависимый, так и Na^+ -независимый транспортер цвиттер-ионов [Koepsell et al., 2007; Urban et al., 2007].

Экспрессия OСТN2 показана в печени, почках, тонком и толстом кишечнике [Meier et al., 2007], скелетной мускулатуре, легких [Horvath et al., 2007], молочной железе [Gilchrist, Alcorn, 2010], яичниках, сердце [Grube et al., 2006], плаценте, центральной нервной системе, роговице, геморетинальном барьере и радужно-цилиарном теле [Garrett et al., 2008; Koepsell et al., 2007; Zhang et al., 2008]. У человека OСТN2 показан для эпителиальных клеток, клеток скелетной мускулатуры, глиальных клеток, нейронов [Jong et al., 2011], клеток эндотелия в сердце [Grube et al., 2006], макрофагов, лимфоцитов, сперматозоидов [Kobayashi et al., 2007] и раковых клеток [Koepsell et al., 2007; Wang et al., 2012]. Кроме того, молекулы OСТN2 найдены в мембранах щеточной каймы клеток проксимальных трубочек в почках, энтероцитах в тонком кишечнике [Koepsell et al., 2007], апикальных мембранах эпителия дыхательных путей [Horvath et al., 2007], в альвеолярных мембранах протоков молочных желез [Ling, Alcorn, 2008], плазматических мембранах астроцитов [Januszewicz et al., 2009], в сарколемме сердечной мускулатуры [Iwata et al., 2008], апикальных мембранах главных клеток семявыводящих протоков [Cotton et al., 2010]. Представляется вероятным, что в молочной железе OСТN2 важен для транспорта карнитина в молоко, являющееся источником этого соединения для новорожденных [Lamhonwah et al., 2011].

OСТ6 у человека экспрессируется главным образом в семенниках, тем не менее матричная РНК гена *SLC22A16* также обнаружена в сердце, скелетной мускулатуре, почках, печени, плаценте, молочной железе и мозге [Enomoto et al., 2002; Eraly, Nigam, 2002; Kwok et al., 2006; Sato et al., 2007]. Кроме того, этот транспортер был выявлен в печени эмбрионов, клетках гематопоеза, в клетках крови больных лейкемией, при раке эндометрия, эпителиальном раке яичников и в различных клеточных раковых линиях [Gong et al., 2002; Ota et al., 2007; Sato et al., 2007].

OСТN3 обнаружен пока только у мыши, экспрессируется в семенниках и почках и транспортирует карнитин независимо от присутствия катионов Na^+ [Koepsell, Endou, 2004].

Субстратная специфика

Субстраты OСТ – это структурно разнообразные экзогенные соединения (включая некоторые тяжелые металлы) [Schmitt, Koepsell,

2005], а также ряд эндогенных веществ [Nies et al., 2011]. Наличие отрицательного заряда способствует взаимодействию лигандов с OСТ [Barendt, Wright, 2002], тем не менее у некоторых субстратов заряд очень слабый либо отсутствует при физиологических значениях pH, например у ламивудина [Minuesa et al., 2009], что указывает на комплексный характер взаимодействия «субстрат-транспортер». Кинетика связывания с лигандами включает конкурентный, неконкурентный и смешанный тип взаимодействия [Harper, Wright, 2012].

Большинство субстратов OСТ1 – это одновалентные органические катионы, небольшое число двухвалентных катионов, слабых оснований и незаряженных соединений [Koepsell, 2013]. В число субстратов OСТ1 человека входят такие модельные катионы, как TEA (тетраэтиламмоний), MPP (1-метил-4-фенилпиридин), ASP (4-[4-(диметиламино)-стирил]-N-метилпиридин) и DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндол), из которых TEA чаще используется OСТ1 и OСТ2, так как не является подходящим субстратом для OСТ3, а MPP обычно используется всех трех транспортеров [Gründemann et al., 1998] (табл. 2). Эндогенными субстратами OСТ1 являются нейромедиаторы гистидил-пролил-дикетопиперазин (cyclo (His-Pro)) и салсинолол [Tachampa et al., 2008], а также агматин (метаболит аргинина) и путресцин [Winter et al., 2011]. Кроме того, OСТ1 человека переносит метформин (антидиабетический препарат), ламивудин, ацикловир, ганцикловир (антивирусные лекарства), пентамидин, фурамидин (противопаразитные препараты), берберин (холекинетик), противораковые препараты оксиплатин, пикоплатин, цис-диамино (пиридин) хлороплатин (II) [Koepsell et al., 2007; Lovejoy et al., 2008; More et al., 2010], возможно иринотекан и паклитаксел [Nies et al., 2010; Gupta et al., 2011]. Субстратами OСТ1 также являются канцерогенные соединения, такие как афлатоксин В1 и этидиумбромид [Nies et al., 2010].

Установлено, что OСТ2, так же как и OСТ1, транспортирует модельные катионы TEA, MPP, ASP, N-1-метилникотинамид и аминогуанидин, субстраты эндогенного происхождения (нейромодуляторы, нейротрансмиттеры, полиамины) [Koepsell et al., 2007; Nies et al., 2010; Winter et al., 2011]. OСТ2 человека переносит ряд лекарственных средств, таких как мемантин и амантадин (болезнь Паркинсона); противораковые препараты оксиплатин, пикоплатин [More et al., 2010], цисплатин [Nies et al., 2010], ифосфамид [Ciarimboli et al., 2011]; антагонисты H2 рецептора гистамина – циметидин, фамотидин, ранитидин; противовирусные лекар-

ства зальцитабин, ламивудин, диуретик амилорид, антидиабетическое средство метформин [Nies et al., 2010]. Показан транспорт афлатоксина В1 (микотоксин), гербицида паракват и этидиумбромида [Nies et al., 2010]. Эксперименты с ОСТ2 крысы и кролика показали, что белок переносит ион цезия (Cs^+) [Schmitt, Koepsell, 2005], а ОСТ2 кролика еще и ион кадмия (Cd^{2+}) [Soodvilai et al., 2011]. В условиях низкого мембранного потенциала ОСТ2 крысы транспортирует неорганические катионы совместно с органическими [Schmitt et al., 2009].

ОСТ3 человека переносит анестетик лидокаин, препарат против аритмии квинидин, метформин, этилэфрин (гипотонические состояния), оксиплатин, ламивудин [Nies et al., 2010].

Транспортная активность ОСТN1 и ОСТN2 может быть связана с градиентами как ионов Na, так и протонов [Koepsell et al., 2007]. ОСТN1 человека участвует в трансмембранном транспорте таких катионов, как ТЕА, ацетилхолин [Pochini et al., 2011], гуанидина, пириламина, верапамила, антихолинэргические спазмолитики ипратропиум и тиотропиум [Nakamura et al., 2010] и, возможно, канцеростатики митоксантрон и доксорубин [Koepsell et al., 2007; Okabe et al., 2008]. Этот белок также переносит цвиттерионы, например антиоксидант эрготионеин, глицин-бетаин, бетоницин, стахидрин, L-карнитин и противосудорожный препарат габапентин [Koepsell et al., 2007; Urban et al., 2007].

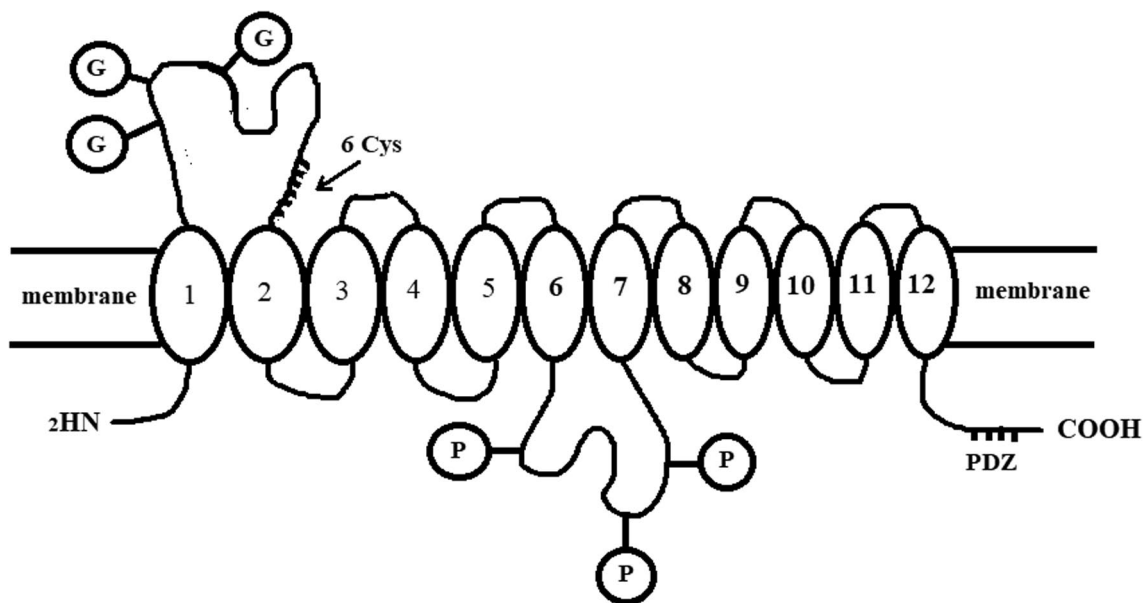
ОСТN2 функционирует как ко-транспортер и проявляет высокое сродство к Na^+ -L-карнитину. Он, как Na-зависимый транспортер, также переносит ацетил-L-карнитин, бутирил-L-карнитин [Srinivas et al., 2007], пивалоилкарнитин, валпроилкарнитин [Ohnishi et al., 2008], кардиопротектор милдронат [Grigat et al., 2009], β -лактам антибиотика цефалоридина и эметин [Koepsell et al., 2007]. Тем не менее у человека ОСТN2 действует как полиспецифичный, Na^+ -независимый транспортер органических катионов [Koepsell et al., 2007], таких как ТЕА, холин, пириламин, верапамил, шпиронолактон [Grube et al., 2006], оксиплатин [Jong et al., 2011], ипратропиум, тиотропиум [Nakamura et al., 2010] и кворум-сенсинг (quorum-sensing) катионный пентапептид CSF (Competence and Sporulating Factor), активирующий внутриклеточные пути передачи сигналов стресса и секретлируемый *Bacillus subtilis* [Koepsell et al., 2007; Konishi et al., 2013]. У ОСТN2 разные сайты связывания карнитина и ТЕА [Seth et al., 1999].

У ОСТ6 по сравнению с другими транспортерами органических катионов существенно

более ограничена субстратная специфичность. ОСТ6 человека проявляет высокое сродство к L-карнитину. Относительно карнитина белок является антипортером и не полностью зависит от концентрации внеклеточных ионов Na^+ , хотя они совместно с pH изменяют транспортную активность белка [Enomoto et al., 2002]. Кроме карнитина ОСТ6 переносит различные органические катионы, такие как ТЕА, спермидин, доксорубин и блеомицин А5 [Koepsell et al., 2007; Aouida et al., 2010]. Транспорт L-карнитина частично зависит от присутствия ионов Na^+ , тогда как транспорт доксорубина не зависит. Экспрессия ОСТ6 в клетках эндометрия усиливается под действием прогестерона [Sato et al., 2007].

Структура ОСТ

ОСТ сходны по своей структуре с другими белками суперсемейства MFS. Они состоят из 543–557 аминокислот, которые формируют 12 трансмембранных спиралей (доменов). Эти домены организованы как N- и C-концевые упаковки, из которых 6 спиралей показывают псевдодвускладчатую симметрию, перпендикулярную мембране. Каждая связка содержит три секвенциальные спирали с инвертированной топологией. Ортологи ОСТ1, ОСТ2 и ОСТ3 человека состоят из 554, 555 и 556 аминокислотных остатков соответственно. N- и C-концевые участки молекулы расположены внутриклеточно. Большая внеклеточная петля между первым и вторым трансмембранными доменами (110 аминокислотных остатков) содержит три сайта N-гликозилирования и 6 консервативных остатков цистеина (рис.). Эти остатки обеспечивают точный фолдинг, позиционирование в плазматической мембране, перенос и образование гомоолигомеров ОСТ [Brast et al., 2011; Keller et al., 2011]. Большая внутриклеточная петля, связывающая спирали 6 и 7, предположительно имеет множественные сайты фосфорилирования, медиаторами которого выступают протеинкиназы А (PKA), С (PKC), G (PKG), калсеинкиназа 2 (CK2) и/или кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII), которые расположены внутри или рядом с доменами 6 и 7 [Burckhardt, Wolff, 2000]. Некоторые особенности являются уникальными для сочленов семейства SLC22, например, специфическая последовательность [-Сер/Тре]-Иле-Вал-Тре-Глу-[Фен/Три]-[Асп/Асн]-Лей-Вал-Цис- перед спиралью 2 [Schomig et al., 1998]. ОСТ1 и ОСТ2 сходны на 70 % по аминокислотному составу и примерно на 50 % с ОСТ3 [Zhang et al., 1997; Gründemann et al., 1998; Gorboulev et al.,



Структура транспортера OCTN2:

1–12 – трансмембранные домены; G – сайты гликозилирования; P – сайты фосфорилирования; 6Cys – 6 остатков цистеина; PDZ – консенсусная последовательность для связи PDZK белками

Structure of transporter OCTN2:

1–12 – transmembrane helices; G – N-linked glycosylation sites; P – consensus sites for phosphorylation; 6Cys – six conserved cysteine residues; PDZ – consensus sequence for link with PDZK proteins

1999]. Транспортеры имеют АТФ/ГТФ-связывающую последовательность на второй внутриклеточной петле [Tamai et al., 1997; Wu et al., 1998]. Сходство OCT6 с OCT1 и OCTN2 не превышает 38 и 37 % соответственно [Enomoto et al., 2002]. Так же, как и в случае с транспортерами органических анионов (OATP и OAT), было использовано моделирование по гомологии на базе MFS транспортеров LacY и GlpT, являющихся модельными объектами сайт-направленных исследований, для описания предполагаемой трехмерной структуры OCT1 [Popp et al., 2005] и OCT2 [Zhang et al., 2005]. N- и C-концевые половины белков формируют щель, состоящую из аминокислотных остатков N-концевых трансмембранных доменов 1, 2, 4, 5 и C-концевых доменов 7, 8, 10, 11, а связывание с лигандами и перенос субстратов предположительно происходит при взаимодействии с аминокислотными остатками, обращенными внутрь щели. Согласно этой модели вероятным представляется взаимодействие субстратов с OCT1 не через одиночный связывающий сайт, а через субстрат-связывающий регион [Koepsell, 2011]. Экспериментально показано, что пять аминокислот в субстрат-связывающем регионе могут взаимодействовать как с внеклеточными, так и с внутриклеточными субстратами. В частности, такой аминокислотой является высококонсервативный (у всех OCT) остаток

аспарагиновой кислоты в позиции 475 домена 11 (у rOCT1), который усиливает эффект связывания с лигандами [Gorboulev et al., 1999]. Возможно, этот механизм является частью общей системы транспорта [Volk et al., 2009; Koepsell, 2011]. Ранее были идентифицированы два аминокислотных остатка, влияющие на способность кортикостерона ингибировать транспорт TEA⁺ у rOCT2 [Gorboulev et al., 2005]. При замещении Лей447 и Глн448 в домене 10 у rOCT1 на соответствующие кислоты, специфичные для rOCT2 (мутант rOCT1 (L447Y, Q448E)), значение IC₅₀ ингибирования кортикостероном C¹⁴-TEA⁺ снижалось до показателей, характерных для rOCT2. Константа Михаелиса – Ментен для связывания MPP⁺ также снижалась у rOCT1 (L447Y, Q448E), что подтверждает расположение Лей447 и Глн448 в субстрат-связывающем регионе. Аминокислотные остатки Фен160 (спираль 2), Три218 (спираль 4), Арг440 и Лей447 (спираль 10), Асп475 (спираль 11) спрятаны в глубине полостей как входящих, так и выходящих поверхностей субстрат-связывающих щелей. Все эти остатки принимают участие в связывании кортикостерона на любой стороне плазматической мембраны, что критично для аффинных свойств MPP⁺ и TEA⁺. Структурные модели входных и выходных конформаций щели rOCT1 [Popp et al., 2005; Gorbunov et al., 2008] подтверждают, что Лей447

может быть доступен как на выходящей, так и на входящей поверхности щели, тогда как Gln448 предположительно доступен только на входящей поверхности щели. Эти модели также раскрывают структурную основу дифференциальной селективности OСТ1 и OСТ2 для отдельных лигандов. Например, rOСТ2 имеет в 40 раз более высокое сродство к кортикостерону, чем rOСТ1 [Gorboulev et al., 2005], а у кролика OСТ2 имеет в 40 раз более высокое сродство к циметидину, чем OСТ1 [Zhang et al., 2005]. В обоих случаях относительное сродство может изменяться путем замены остатка глутаминовой кислоты, найденной у всех ортологов OСТ2 в домене 10 в позиции 448/447 (крыса, кролик соответственно), на остаток глутамина, обнаруженный у всех ортологов OСТ1. Этот сайт можно рассматривать как определяющий элемент взаимодействия с лигандами, используемыми этими транспортерами в путях переноса.

У OСТ и OСТN2 показано наличие на С-концевом участке молекулы так называемой PDZ-консенсусной последовательности, состоящей из четырех аминокислотных остатков, которая индивидуальна для каждого транспортера и через которую транспортеры взаимодействуют с белком PDZK1, что стимулирует у них транспортные функции [Kato et al., 2006]. Показано, что встраивание OСТN1 и OСТN2 в мембрану щеточной каймы энтероцитов регулируется белками, содержащими PDZ-домен [Kato et al., 2005].

Участие OСТ в дистанционной межорганной коммуникации

Гипотеза дистанционного опознавания и сигнализации (remote sensing and signaling hypothesis) предполагает широкое участие транспортеров сем. SLC22 (не только транспортеров органических анионов, а также OСТ и OСТN) в регуляции концентраций различных субстратов [Nigam et al., 2015]. В настоящее время растет поток информации об участии транспортеров в реализации механизмов коммуникации между клетками и органами одной особи, взаимосвязи между особями и, возможно, между видами [Ahn, Nigam, 2009]. Например, транспортеры семейств SLC (импортеры) и ABC (ATP-binding cassette, экспортеры), экспрессируемые в барьерном эпителии, служащем интерфейсом для жидких компартментов в органах, таких как мозг, глаза, уши, печень и почки, связаны с обработкой большого числа циркулирующих эндогенных метаболитов и/или токсинов. Эндогенные субстраты, гене-

рируемые в одном органе, могут вовлекаться в циркуляцию через группу транспортеров, в свою очередь эндогенные субстраты могут транспортироваться и удаляться через почки другим составом SLC/ABC-транспортеров. В соответствии с этой точкой зрения SLC и ABC в почках поддерживают общий гомеостаз тех или иных субстратов, тогда как транспортеры в том или ином органе поддерживают гомеостаз на уровне того или иного органа. Эта скоординированная обработка субстратов, скорее всего, достигается комбинацией набора транспортеров, например, SLC-SLC или SLC-ABC со сходной субстратной спецификой [Wu et al., 2011].

OСТN2, являющийся транспортером карнитина, играет важную роль в метаболизме жирных кислот в митохондриях. OСТN2 и ABC совместно регулируют уровень карнитина [Wu et al., 2011]. Абсорбция карнитина из внешних источников происходит в тонком кишечнике. Карнитин через апикальную мембрану транспортируется без участия Na^+ в энтероциты. Затем при участии ABC-транспортеров перемещается через базолатеральную мембрану энтероцитов и, вероятно, вовлекается в циркуляцию внутри организма [Klaassen, Aleksunes, 2010]. Еще один яркий пример дистанционной коммуникации. Показан высокий уровень экспрессии OСТN2 в апикальную поверхность синцитиотрофобластов плаценты [Grube et al., 2005]. У OСТN2-дефицитных мышей уровень карнитина в плаценте и у эмбрионов резко снижен, а уровень активности ферментов, отвечающих за метаболизм жирных кислот в митохондриях, превышал таковой у нормальных особей. Этот факт указывает на главную роль OСТN2 в доставке карнитина развивающимся эмбрионам, что в условиях дефицита карнитина усиливает риск дефектного развития [Grube et al., 2005]. Синтез и перераспределение карнитина между органами носит системный характер и имеет все признаки межорганной коммуникации. Обычно синтез карнитина происходит в печени. У самок в период лактации его синтез резко возрастает в молочных железах наряду с повышенным расходом в печени, которое сопровождается снижением энзиматической и транскрипционной активности, в том числе транспортной активности, ассоциированной с синтезом и перераспределением карнитина [Gutgesell et al., 2009].

Заключение

Транспортеры органических катионов (OСТ) являются сочленами семейства SLC22. Моле-

кулярное разнообразие этих белков по сравнению с транспортерами органических анионов (ОАТ) существенно меньше. К настоящему времени идентифицировано три транспортера органических катионов OCT1, 2, 3 (*SLC22A1*, 2, 3), а также три транспортера карнитин/цвиттер-ионов OCT6 (*SLC22A16*), OCTN1 (*SLC22A4*), OCTN2 (*SLC22A5*). Они осуществляют пассивную диффузию в любом направлении небольших органических катионов эндогенного и экзогенного происхождения по электрохимическому градиенту независимо от ионов Na⁺ и Cl⁻.

Важность изучения ОСТ в настоящее время не вызывает сомнений, так как имеет выраженный медицинский аспект, связанный с разработкой методов и подходов, с помощью которых можно оценивать эффективность и последствия применения вновь создаваемых лекарственных препаратов.

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. Однако многие вопросы о механизмах работы транспортеров ОСТ остаются пока нерешенными. Поэтому необходимо продолжать исследования в области молекулярной, клеточной, структурной и органной биологии отдельных сочленов семейства SLC22.

Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221-2017-0050 (№ г. р. АА-АА-А17-117031710039-3) «Биохимические механизмы, определяющие сходство и различия в развитии адаптаций у гидробионтов морских и пресноводных экосистем»).

Литература

Смирнов Л. П., Суховская И. В., Борвинская Е. В. 1. Транспортеры органических анионов (ОАТ). Молекулярное разнообразие, структура, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор) // Труды КарНЦ РАН. 2017а. № 12. С. 29–42. doi: 10.17076/eb622

Смирнов Л. П., Суховская И. В., Борвинская Е. В. 2. Транспортеры органических анионов (ОАТР). Свойства, структура, участие в процессах биотрансформации ксенобиотиков у животных (обзор). Труды КарНЦ РАН. 2017б. № 12. С. 43–56. doi: 10.17076/eb629

Ahn S. Y., Nigam S. K. Toward a systems level understanding of organic anion and other multispecific drug transporters: a remote sensing and signaling hypo-

thesis // *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 481–490. doi: 10.1124/mol.109.056564

Aouida M., Poulin R., Ramotar D. The human carnitine transporter SLC22A16 mediates high affinity uptake of the anticancer polyamine analogue bleomycin-A5 // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. P. 6275–6284. doi: 10.1074/jbc.M109.046151

Bacq A., Balasse L., Biala G., Guiard B., Gardier A. M., Schinkel A., Louis F., Vialou V., Martres M.-P., Chevarin C., Hamon M., Giros B., Gautron S. Organic cation transporter 2 controls brain norepinephrine and serotonin clearance and antidepressant response // *Mol. Psychiatry.* 2011. Vol. 17. P. 926–938.

Barendt W. M., Wright S. H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 22491–22496. doi: 10.1074/jbc.M203114200

Brast S., Grabner A., Susic S., Sitte H. H., Hermann E., Pavenstadt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization // *Faseb J.* 2011. Vol. 26. P. 976–986.

Burckhardt G., Wolff N. A. Structure of renal organic anion and cation transporters // *American Journal of Physiology. Renal Physiology.* 2000. Vol. 278. P. F853–F866.

Chien H.-C., Zur A. A., Maurer T. S., Yee S.-W., Tolsma J., Jasper P., Scott D. O., Giacomini K. M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1-transfected HEK cells // *Drug Metab. Dispos.* 2016. Vol. 44. P. 356–364. doi: 10.1124/dmd.115.066647

Ciarimboli G., Schlatter E. Regulation of organic cation transport // *Pflugers Arch.* 2005. Vol. 449. P. 423–441. doi: 10.1007/s00424-004-1355-5

Ciarimboli G., Deuster D., Knief A., Sperling M., Holtkamp M., Edemir B., Pavenstadt H., Lanvers-Kaminsky C., am Zehnhoff-Dinnesen A., Schinkel A. H., Koepsell H., Jurgens H., Schlatter E. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 176. P. 1169–1180. doi: 10.2353/ajpath.2010.090610

Ciarimboli G., Holle S. K., Vollenbrocker B., Hagos Y., Reuter S., Burckhardt G., Bierer S., Herrmann E., Pavenstadt H., Rossi R., Kleta R., Schlatter E. New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2 // *Mol. Pharm.* 2011. Vol. 8. P. 270–279. doi: 10.1021/mp100329u

Ciarimboli G. Role of organic cation transporters in drug-induced toxicity // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011. Vol. 7. P. 159–174. doi: 10.1517/17425255.2011.547474

Cotton L. M., Rodriguez C. M., Suzuki K., Orgebin-Crist M.-C., Hinton B. T. Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, transcriptional activity is regulated by osmotic stress in epididymal cells // *Mol. Reprod. Dev.* 2010. Vol. 77. P. 114–125. doi: 10.1002/mrd.21122

Enomoto A., Wempe M. F., Tsuchida H., Shin H. J., Cha S. H., Anzai N., Goto A., Sakamoto A., Niwa T., Kanai Y., Anders M. W., Endou H. Molecular identification

of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 36262–36271. doi: 10.1074/jbc.M203883200

Eraly S. A., Nigam S. K. Novel human cDNAs homologous to *Drosophila* Orct and mammalian carnitine transporters // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 297. P. 1159–1166.

Garrett Q., Xu S., Simmons P. A., Vehige J., Flanagan J. L., Willcox M. D. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49. P. 4844–4849. doi: 10.1167/iovs.07-1528

Gilchrist S. E., Alcorn J. Lactation stage-dependent expression of transporters in rat whole mammary gland and primary mammary epithelial organoids // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24. P. 205–214. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00760x

Gong S., Lu X., Xu Y., Swiderski C. F., Jordan C. T., Moscow J. A. Identification of OCT6 as a novel organic cation transporter preferentially expressed in hematopoietic cells and leukemias // *Exp. Hematol.* 2002. Vol. 30. P. 1162–1169.

Gorboulev V., Shatskaya N., Volk C., Koepsell H. Subtype-specific affinity for corticosterone of rat organic cation transporters rOCT1 and rOCT2 depends on three amino acids within the substrate binding region // *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 1612–1619. doi: 10.1124/mol.104.008821

Gorboulev V., Volk C., Arndt P., Akhoundova A., Koepsell H. Selectivity of the polyspecific cation transporter rOCT1 is changed by mutation of aspartate 475 to glutamate // *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 56. P. 1254–1261.

Gorbunov D., Gorboulev V., Shatskaya N., Mueller T., Bamberg E., Friedrich T., Koepsell H. High-affinity cation binding to organic cation transporter 1 induces movement of helix 11 and blocks transport after mutations in a modeled interaction domain between two helices // *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 73. P. 50–61. doi: 10.1124/mol.107.040170

Grigat S., Fork C., Bach M., Golz S., Geerts A., Schömig E., Gründemann D. The carnitine transporter SLC22A5 is not a general drug transporter, but it efficiently translocates mildronate. *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. P. 330–337. doi: 10.1124/dmd.108.023929

Grube M., Meyer Zu Schwabedissen H., Draber K., Präger D., Möritz K.-U., Linnemann K., Fusch C., Jedlitschky G., Kroemer H. K. Expression, localization, and function of the carnitine transporter octn2 (slc22a5) in human placenta // *Drug Metab Dispos.* 2005. Vol. 33. P. 31–37. doi: 10.1124/dmd.104.001560

Grube M., Meyer zu Schwabedissen H. E. U., Präger D., Haney J., Möritz K.-U., Meissner K., Rosskopf D., Eckel L., Böhm M., Jedlitschky G., Kroemer H. K. Uptake of cardiovascular drugs into the human heart: expression, regulation, and function of the carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.586107

Gründemann D., Schechinger B., Rappold G. A., Schömig E. Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine trans-

porter // *Nat. Neurosci.* 1998. Vol. 1. P. 349–351. doi: 10.1038/1557

Gupta S., Wulf G., Henjakovic M., Koepsell H., Burckhardt G., Hagos Y. Human organic cation transporter 1 is expressed in lymphoma cells and increases the susceptibility to irinotecan and paclitaxel // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 341. P. 16–23. doi: 10.1124/jpet.111.190561

Gutgesell A., Ringseis R., Brandsch C., Stangl G. I., Hirche F., Eder K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and enzymes of carnitine biosynthesis in the liver are down-regulated during lactation in rats // *Metabolism.* 2009. Vol. 58. P. 226–232. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.018

Harper J. N., Wright S. H. Multiple mechanisms of ligand interaction with the human organic cation transporter, OCT2 // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 304. P. F56–F67.

Horvath G., Schmid N., Fragoso M. A., Schmid A., Conner G. E., Salathe M., Wanner A. Epithelial organic cation transporters ensure pH-dependent drug absorption in the airway // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 36. P. 53–60. doi: 10.1165/rcmb.2006-0230OC

Iwata D., Kato Y., Wakayama T., Sai Y., Kubo Y., Iseki S., Tsuji A. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN2 (SLC22A5) in distribution of its substrate carnitine to the heart // *Drug Metab. Pharmacokin.* 2008. Vol. 23. P. 207–215.

Januszewicz E., Pajak B., Gajkowska B., Samluk L., Djavadian R. L., Hinton B. T., Nalecz K. A. Organic cation/carnitine transporter OCTN3 is present in astrocytes and is up-regulated by peroxisome proliferators-activator receptor agonist // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. Vol. 41. P. 2599–2609. doi: 10.1016/j.biocel.2009.08.020

Jong N. N., Nakanishi T., Liu J. J., Tamai I., McKeage M. J. Oxaliplatin transport mediated by organic cation/carnitine transporters OCTN1 and OCTN2 in over-expressing human embryonic kidney 293 cells and rat dorsal root ganglion neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 338. P. 537–547. doi: 10.1124/jpet.111.181297

Kato Y., Sai Y., Yoshida K., Watanabe C., Hirata T., Tsuji A. PDZK1 Directly Regulates the Function of Organic Cation/Carnitine Transporter OCTN2. *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 734–743. doi: 10.1124/mol.104.002212.

Kato Y., Watanabe C., Tsuji A. Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 27. P. 487–500.

Keller T., Egenberger B., Gorboulev V., Bernhard F., Uzelac Z., Gorbunov D., Wirth C., Koppatz S., Dutsch V., Hunte C., Sitte H. H., Koepsell H. The large extracellular loop of organic cation transporter 1 influences substrate affinity and is pivotal for oligomerization // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. P. 37874–37886. doi: 10.1074/jbc.M111.289330

Klaassen C. D., Aleksunes L. M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010. Vol. 62. P. 1–96. doi: 10.1124/pr.109.002014

Kobayashi D., Tamai I., Sai Y., Yoshida K., Wakayama T., Kido Y., Nezu J., Iseki S., Tsuji A. Transport of carnitine and acetylcarnitine by carnitine/organic cation transporter (OCTN) 2 and OCTN3 into epididymal

- spermatozoa. *Reproduction*. 2007. Vol. 134. P. 651–658. doi: 10.1530/REP-06-0173
- Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family // *Pflugers Arch*. 2004. Vol. 447. P. 666–676. doi: 10.1007/s00424-003-1089-9
- Koepsell H., Lips K., Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications // *Pharm. Res*. 2007. Vol. 24. P. 1227–1251. doi: 10.1007/s11095-007-9254-z
- Koepsell H. Polyspecific organic cation transporters: their functions and interactions with drugs. *Trends Pharmacol. Sci*. 2004. Vol. 25. P. 375–381. doi: 10.1016/j.tips.2004.05.005
- Koepsell H., Schmitt B. M., Gorboulev V. Organic cation transporters. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. Sci*. 2003. Vol. 150. P. 36–90. doi: 10.1007/s10254-003-0017-x
- Koepsell H. Substrate recognition and translocation by polyspecific organic cation transporters. *Biol. Chem*. 2011. Vol. 392. P. 95–101. doi: 10.1515/BC.2011.009
- Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions // *Mol. Aspects Med*. 2013. Vol. 34. P. 413–435. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.010
- Konishi H., Fujiya M., Kohgo Y. Traffic Control of Bacteria-Derived Molecules: A New System of Host-Bacterial Crosstalk // *Int. J. Cell Biol*. 2013. Vol. 2013. P. 1–8. doi: 10.1155/2013/757148
- Kwok B., Yamauchi A., Rajesan R., Chan L., Dhilon U., Gao W., Xu H., Wang B., Takahashi S., Semple J., Tamai I., Nezu J., Tsuji A., Harper P., Ito S. Carnitine/xenobiotics transporters in the human mammary gland epithelia, MCF12A // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2006. Vol. 290. P. R793–R802. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2005
- Lamhonwah A.-M., Mai L., Chung C., Lamhonwah D., Ackerley C., Tein I. Upregulation of mammary gland OCTNs maintains carnitine homeostasis in suckling infants. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011. Vol. 404. P. 1010–1015. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.100
- Lin C.-J., Tai Y., Huang M.-T., Tsai Y.-F., Hsu H.-J., Tzen K.-Y., Liou H.-H. Cellular localization of the organic cation transporters, OCT1 and OCT2, in brain microvessel endothelial cells and its implication for MPTP transport across the blood – brain barrier and MPTP-induced dopaminergic toxicity in rodents // *J. Neurochem*. 2010. Vol. 114. P. 717–727. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06801.x
- Ling B., Alcorn J. Acute administration of cefepime lowers L-carnitine concentrations in early lactation stage rat milk // *J. Nutr*. 2008. Vol. 138. P. 1317–1322. doi: 10.1093/jn/138.7.1317
- Lips K. S., Volk C., Schmitt B. M., Pfeil U., Arndt P., Miska D., Ermert L., Kummer W., Koepsell H. Polyspecific cation transporters mediate luminal release of acetylcholine from bronchial epithelium. // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2005. Vol. 33. P. 79–88. doi: 10.1165/rcmb.2004-0363OC
- Lovejoy K. S., Todd R. C., Zhang S., McCormick M. S., D'Aquino J. A., Reardon J. T., Sancar A., Giacomini K. M., Lippard S. J. Cis-Diammine (pyridine) chloroplatinum (II), a monofunctional platinum (II) antitumor agent: Uptake, structure, function, and prospects // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2008. Vol. 105. P. 8902–8907. doi: 10.1073/pnas.0803441105
- Markova N. G., Karaman-Jurukovska N., Dong K. K., Damaghi N., Smiles K. A., Yarosh D. B. Skin cells and tissue are capable of using L-ergothioneine as an integral component of their antioxidant defense system // *Free Radical Biol. Med*. 2009. Vol. 46. P. 1168–1176. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.021
- Meier Y., Eloranta J. J., Darimont J., Ismail M. G., Hiller C., Fried M., Kullak-Ublick G. A., Vavricka S. R. Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract // *Drug Metab. Dispos*. 2007. Vol. 35. P. 590–594. doi: 10.1124/dmd.106.013342
- Minuesa G., Volk C., Molina-Arcas M., Gorboulev V., Erkizia I., Arndt P., Clotet B., Pastor-Anglada M., Koepsell H., Martinez-Picado J. Transport of lamivudine [(-)-beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine] and high-affinity interaction of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with human organic cation transporters 1, 2, and 3 // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2009. Vol. 329. P. 252–261. doi: 10.1124/jpet.108.146225
- More S. S., Li S., Yee S. W., Chen L., Xu Z., Jablons D. M., Giacomini K. M. Organic cation transporters modulate the uptake and cytotoxicity of picoplatin, a third-generation platinum analogue // *Mol. Cancer Ther*. 2010. Vol. 9. P. 1058–1069. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1084
- Moreno-Navarrete J. M., Ortega F. J., Rodriguez-Hermosa J. I., Sabater M., Pardo G., Ricart W., Fernandez-Real J. M. OCT1 Expression in adipocytes could contribute to increased metformin action in obese subjects // *Diabetes*. 2011. Vol. 60. P. 68–176. doi: 10.2337/db10-0805
- Motohashi H., Sakurai Y., Saito H., Masuda S., Urakami Y., Goto M., Fukatsu A., Ogawa O., Inui K. I. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 866–874.
- Müller J., Lips K. S., Metzner L., Neubert R. H., Koepsell H., Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT) // *Biochem. Pharmacol*. 2005. Vol. 70. P. 1851–1860. doi: 10.1016/j.bcp.2005.09.011
- Nakamura T., Nakanishi T., Haruta T., Shirasaka Y., Keogh J. P., Tamai I. Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells: implications for carrier-mediated pulmonary absorption // *Mol. Pharmacol*. 2010. Vol. 7. P. 187–195. doi: 10.1021/mp900206j
- Nies A. T., Koepsell H., Winter S., Burk O., Klein K., Kerb R., Zanger U. M., Keppler D., Schwab M., Schaeffeler E. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. P. 1227–1240. doi: 10.1002/hep.23103
- Nies A. T., Koepsell H., Damme K., Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATes), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy // *Handbook Exp. Pharmacol*. 2010. Vol. 201. P. 105–167. doi: 10.1007/978-3-642-14541-4_3
- Nies A. T., Hofmann U., Resch C., Schaeffeler E., Rius M., Schwab M. Proton pump inhibitors inhibit met-

formin uptake by organic cation transporters (OCTs) // *PLoS ONE*. 2011.6(7). e22163. doi: 10.1371/journal.pone.0022163

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

Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 20. P. 452–477.

Ohnishi S., Okamura N., Sakamoto S., Hasegawa H., Norikura R., Kanaoka E., Takahashi K., Horie K., Sakamoto K., Baba T. Role of Na⁺/L-carnitine transporter (OCTN2) in renal handling of pivaloylcarnitine and valproylcarnitine formed during pivalic acid-containing prodrugs and valproic acid treatment // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008. Vol. 23. P. 293–303.

Okabe M., Szakacs G., Reimers M. A., Suzuki T., Hall M. D., Abe T., Weinstein J. N., Gottesman M. M. Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. P. 3081–3091. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0539

Ota K., Ito K., Akahira J., Sato N., Onogawa T., Moriya T., Unno M., Abe T., Niikura H., Takano T., Yaegashi N. Expression of organic cation transporter SLC22A16 in human epithelial ovarian cancer: a possible role of the adriamycin importer // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007. Vol. 26. P. 334–340. doi: 10.1097/01.pgp.0000236951.33914.1b

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

Pochini L., Scalise M., Galluccio M., Amelio L., Indiveri C. Reconstitution in liposomes of the functionally active human OCTN1 (SLC22A4) transporter overexpressed in *Escherichia coli*. // *Biochem. J.* 2011. Vol. 439. P. 227–233. doi: 10.1042/BJ20110544

Popp C., Gorboulev V., Muller T. D., Gorbunov D., Shatskaya N., Koepsell H. Amino acids critical for substrate affinity of rat organic cation transporter 1 line the substrate binding region in a model derived from the tertiary structure of lactose permease // *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 1600–1611. doi: 10.1124/mol.104.008839

Saier M. H. Jr., Reddy V. S., Tamang D. G., Vastermarck A. The transporter classification database // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. D251–258. doi: 10.1093/nar/gkt1097

Sata R., Ohtani H., Tsujimoto M., Murakami H., Koyabu N., Nakamura T., Uchiyama T., Kuwano M., Nagata H., Tsukimori K., Nakano H., Sawada Y. Functional analysis of organic cation transporter 3 expressed in human placenta // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. P. 888–895. doi: 10.1124/jpet.105.086827

Sato N., Ito K., Onogawa T., Akahira J., Unno M., Abe T., Niikura H., Yaegashi N. Expression of organic cation transporter SLC22A16 in human endometria // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007. Vol. 26. P. 53–60. doi: 10.1097/01.pgp.0000225845.67245.b3

Schmitt B. M., Koepsell H. Alkali cation binding and permeation in the rat organic cation transporter rOCT2 // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 24481–24490. doi: 10.1074/jbc.M414550200

Schmitt B. M., Gorbunov D., Schlachtbauer P., Egenberger B., Gorboulev V., Wischmeyer E., Müller T., Koepsell H. Charge-to-substrate ratio during organic cation uptake by rat OCT2 is voltage dependent and altered by exchange of glutamate 448 with glutamine // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 296. P. F709 – F722. doi: 10.1152/ajprenal.90323.2008

Seth P., Wu X., Huang W., Leibach F. H., Ganapathy V. Mutations in novel organic cation transporter (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter, with differential effects on the organic cation transport function and the carnitine transport function // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 33388–33392.

Soodvilai S., Nantavishit J., Muanprasat C., Chatsudthipong V. Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity // *Toxicol. Lett.* 2011. Vol. 204. P. 38–42. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.04.005

Schomig E., Spitzenberger F., Engelhard M., Martel F., Ordning N., Gründemann D. Molecular cloning and characterization of two novel transport proteins from rat kidney // *FEBS Letters*. 1998. Vol. 425. P. 79–86.

Srinivas S. R., Prasad P. D., Umapathy N. S., Ganapathy V., Shekhawat P. S. Transport of butyryl-L-carnitine, a potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB⁰⁺ // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293. P. G1046–G1053.

Tachampa K., Takeda M., Khamdang S., Noshiro-Kofuji R., Tsuda M., Jariyawat S., Fukutomi T., Sophasan S., Anzai N., Endou H. Interactions of organic anion transporters and organic cation transporters with mycotoxins // *J. Pharmacol. Sci.* 2008. Vol. 106. P. 435–443.

Tamai I., Yabuuchi H., Nezu J.-I., Sai Y., Oku A., Shimane M., Tsuji A. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1 // *FEBS Letters*. 1997. Vol. 419. P. 107–111.

Tokuhiro S., Yamada R., Chang X., Suzuki A., Kochi Y., Sawada T., Suzuki M., Nagasaki M., Ohtsuki M., Ono M., Furukawa H., Nagashima M., Yoshino S., Mabuchi A., Sekine A., Saito S., Takahashi A., Tsunoda T., Nakamura Y., Yamamoto K. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 35. P. 341–348. doi: 10.1038/ng1267

Tzvetkov M. V., Vormfelde S. V., Balen D., Meineke I., Schmidt T., Seht D., Sabolic I., Koepsell H., Brockmoller J. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 86. P. 299–306. doi: 10.1038/clpt.2009.92

Urban T. J., Brown C., Castro R. A., Shah N., Mercer R., Huang Y., Brett C. M., Burchard E. G., Giacomini K. M. Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 83. P. 416–421. doi: 10.1038/sj.clpt.6100271

Volk C., Gorboulev V., Kotzsch A., Müller T. D., Koepsell H. Five amino acids in the innermost cavity of the substrate binding cleft of organic cation transporter 1 interact with extracellular and intracellular corticosterone // *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 275–289. doi: 10.1124/mol.109.054783

Wang T., Li J., Chen F., Zha Y., He X., Wan D., Gu J. Choline transporters in human lung adenocarcinoma: expression and functional implications // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2007. Vol. 39. P. 668–674.

Wang C., Urayl P., Mazumdar A., Mayer J. A., Brown P. H. SLC22A5/OCTN2 expression in breast cancer is induced by estrogen via a novel intronic estrogen-response element (ERE) // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 134. P. 101–115. doi: 10.1007/s10549-011-1925-0

Winter T. N., Elmquist W. F., Fairbanks C. A. OCT2 and MATE1 provide bidirectional agmatine transport // *Mol. Pharm.* 2011. Vol. 8. P. 133–142. doi: 10.1021/mp100180a

Wu X., Prasad P. D., Leibach F. H., Ganapathy V. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 246. P. 589–595. doi: 10.1006/bbrc.1998.8669

Wu W., Dnyanmote A. V., Nigam S. K. Remote Communication through Solute Carriers and ATP Bind-

ing 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

Zhang L., Dresser M. J., Gray A. T., Yost S. C., Terasita S., Giacomini K. M. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter // *Mol. Pharmacol.* 1997. Vol. 51. P. 913–921.

Zhang X., Shirahatti N. V., Mahadevan D., Wright S. H. A conserved glutamate residue in transmembrane helix 10 influences substrate specificity of rabbit OCT2 (SLC22A2) // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 34813–34822. doi: 10.1074/jbc.M506342200

Zhang T., Xiang C. D., Gale D., Carreiro S., Wu E. Y., Zhang E. Y. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: implications for ocular drug disposition // *Drug Metab. Dispos.* 2008. Vol. 36. P. 1300–1307. doi: 10.1124/dmd.108.021121

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. P. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0140569

Поступила в редакцию 17.05.2018

References

Smirnov L. P., Sukhovskaya I. V., Borvinskaya E. V. 1. Transportery organicheskikh anionov (OAT). Molekulyarnoe rasnoobrazie, funktsiya, struktura, 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. KarRC RAS]. 2017a. No. 12. P. 28–42. doi: 10.17076/eb622

Smirnov L. P., Sukhovskaya I. V., Borvinskaya E. V. 2. Transportery organicheskikh anionov (OATP). Svoistva, struktura, uchastie v protsessakh biotransformatsii ksenobiotikov u zhivotnykh [2. Organic anion transporters of the SLCO Family. Properties, structure, contribution to the functioning of the xenobiotic biotransformation system in animals (a review)]. *Trudy KarNTs RAN* [Trans. KarRC RAS]. 2017b. No. 12. P. 43–56. doi: 10.17076/eb629

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

Aouida M., Poulin R., Ramotar D. The human carnitine transporter SLC22A16 mediates high affinity uptake of the anticancer polyamine analogue bleomycin-A5. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. P. 6275–6284. doi: 10.1074/jbc.M109.046151

Bacq A., Balasse L., Biala G., Guiard B., Gardier A. M., Schinkel A., Louis F., Vialou V., Martres M.-P., Chevarin C., Hamon M., Giros B., Gautron S. Organic cation transporter 2 controls brain norepinephrine and serotonin clearance and antidepressant response. *Mol. Psychiatry.* 2011. Vol. 17. P. 926–938.

Barendt W. M., Wright S. H. The human organic cation transporter (hOCT2) recognizes the degree of substrate ionization. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 22491–22496. doi: 10.1074/jbc.M203114200

Brast S., Grabner A., Sucic S., Sitte H. H., Hermann E., Pavenstädt H., Schlatter E., Ciarimboli G. The cysteines of the extracellular loop are crucial for trafficking of human organic cation transporter 2 to the plasma membrane and are involved in oligomerization. *FASEB J.* 2011. Vol. 26. P. 976–986.

Burckhardt G., Wolff N. A. Structure of renal organic anion and cation transporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000. Vol. 278. P. F853–F866.

Chien H.-C., Zur A. A., Maurer T. S., Yee S.-W., Tolsma J., Jasper P., Scott D. O., Giacomini K. M. Rapid method to determine intracellular drug concentrations in cellular uptake assays: application to metformin in OCT1-transfected HEK cells. *Drug Metab. Dispos.* 2016. Vol. 44. P. 356–364. doi: 10.1124/dmd.115.066647

Ciarimboli G., Schlatter E. Regulation of organic cation transport. *Pflugers Arch.* 2005. Vol. 449. P. 423–441. doi: 10.1007/s00424-004-1355-5

Ciarimboli G., Deuster D., Knief A., Sperling M., Holtkamp M., Edemir B., Pavenstädt H., Lanvers-Kaminsky C., am Zehnhoff-Dinnesen A., Schinkel A. H., Koepsell H., Jurgens H., Schlatter E. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 176. P. 1169–1180. doi: 10.2353/ajpath.2010.090610

Ciarimboli G., Holle S. K., Vollenbrocker B., Hagos Y., Reuter S., Burckhardt G., Bierer S., Herrmann E., Pavenstädt H., Rossi R., Kleita R., Schlatter E.

New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol. Pharm.* 2011. Vol. 8. P. 270–279. doi: 10.1021/mp100329u

Ciarimboli G. Role of organic cation transporters in drug-induced toxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011. Vol. 7. P. 159–174. doi: 10.1517/17425255.2011.547474

Cotton L. M., Rodriguez C. M., Suzuki K., Orgebin-Crist M.-C., Hinton B. T. Organic cation/carnitine transporter, OCTN2, transcriptional activity is regulated by osmotic stress in epididymal cells. *Mol. Reprod. Dev.* 2010. Vol. 77. P. 114–125. doi: 10.1002/mrd.21122

Enomoto A., Wempe M. F., Tsuchida H., Shin H. J., Cha S. H., Anzai N., Goto A., Sakamoto A., Niwa T., Kanai Y., Anders M. W., Endou H. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277. P. 36262–36271. doi: 10.1074/jbc.M203883200

Eraly S. A., Nigam S. K. Novel human cDNAs homologous to Drosophila Orct and mammalian carnitine transporters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 297. P. 1159–1166.

Garrett Q., Xu S., Simmons P. A., Vehige J., Flanagan J. L., Willcox M. D. Expression and localization of carnitine/organic cation transporter OCTN1 and OCTN2 in ocular epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008. Vol. 49. P. 4844–4849. doi: 10.1167/iovs.07-1528

Gilchrist S. E., Alcorn J. Lactation stage-dependent expression of transporters in rat whole mammary gland and primary mammary epithelial organoids. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 24. P. 205–214. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00760.

Gong S., Lu X., Xu Y., Swiderski C. F., Jordan C. T., Moscow J. A. Identification of OCT6 as a novel organic cation transporter preferentially expressed in hematopoietic cells and leukemias. *Exp. Hematol.* 2002. Vol. 30. P. 1162–1169.

Gorboulev V., Shatskaya N., Volk C., Koepsell H. Subtype-specific affinity for corticosterone of rat organic cation transporters rOCT1 and rOCT2 depends on three amino acids within the substrate binding region. *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 1612–1619. doi: 10.1124/mol.104.008821

Gorboulev V., Volk C., Arndt P., Akhoundova A., Koepsell H. Selectivity of the polyspecific cation transporter rOCT1 is changed by mutation of aspartate 475 to glutamate. *Mol. Pharmacol.* 1999. Vol. 56. P. 1254–1261.

Gorbunov D., Gorboulev V., Shatskaya N., Mueller T., Bamberg E., Friedrich T., Koepsell H. High-affinity cation binding to organic cation transporter 1 induces movement of helix 11 and blocks transport after mutations in a modeled interaction domain between two helices. *Mol. Pharmacol.* 2008. Vol. 73. P. 50–61. doi: 10.1124/mol.107.040170

Grigat S., Fork C., Bach M., Golz S., Geerts A., Schömig E., Gründemann D. The carnitine transporter SLC22A5 is not a general drug transporter, but it efficiently translocates mildronate. *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. P. 330–337. doi: 10.1124/dmd.108.023929

Grube M., Meyer Zu Schwabedissen H., Draber K., Präger D., Möritz K.-U., Linnemann K., Fusch C.,

Jedlitschky G., Kroemer H. K. Expression, localization, and function of the carnitine transporter octn2 (slc22a5) in human placenta. *Drug Metab Dispos.* 2005. Vol. 33. P. 31–37. doi: 10.1124/dmd.104.001560

Grube M., Meyer zu Schwabedissen H. E. U., Präger D., Haney J., Möritz K.-U., Meissner K., Rosskopf D., Eckel L., Böhm M., Jedlitschky G., Kroemer H. K. Uptake of cardiovascular drugs into the human heart: expression, regulation, and function of the carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5). *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 1114–1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.586107

Gründemann D., Schechinger B., Rappold G. A., Schömig E. Molecular identification of the corticosterone-sensitive extraneuronal catecholamine transporter. *Nat. Neurosci.* 1998. Vol. 1. P. 349–351. doi: 10.1038/1557

Gupta S., Wulf G., Henjakovic M., Koepsell H., Burckhardt G., Hagos Y. Human organic cation transporter 1 is expressed in lymphoma cells and increases the susceptibility to irinotecan and paclitaxel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 341. P. 16–23. doi: 10.1124/jpet.111.190561

Gutgesell A., Ringseis R., Brandsch C., Stangl G. I., Hirche F., Eder K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha and enzymes of carnitine biosynthesis in the liver are down-regulated during lactation in rats. *Metabolism.* 2009. Vol. 58. P. 226–232. doi: 10.1016/j.metabol.2008.09.018

Harper J. N., Wright S. H. Multiple mechanisms of ligand interaction with the human organic cation transporter, OCT2. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 304. P. F56–F67.

Horvath G., Schmid N., Fragoso M. A., Schmid A., Conner G. E., Salathe M., Wanner A. Epithelial organic cation transporters ensure pH-dependent drug absorption in the airway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007. Vol. 36. P. 53–60. doi: 10.1165/rcmb.2006-0230OC

Iwata D., Kato Y., Wakayama T., Sai Y., Kubo Y., Iseki S., Tsuji A. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN2 (SLC22A5) in distribution of its substrate carnitine to the heart. *Drug Metab. Pharmacokin.* 2008. Vol. 23. P. 207–215.

Januszewicz E., Pajak B., Gajkowska B., Samluk L., Djavadian R. L., Hinton B. T., Nalecz K. A. Organic cation/carnitine transporter OCTN3 is present in astrocytes and is up-regulated by peroxisome proliferators-activator receptor agonist. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009. Vol. 41. P. 2599–2609. doi: 10.1016/j.biocel.2009.08.020

Jong N. N., Nakanishi T., Liu J. J., Tamai I., McKeage M. J. Oxaliplatin transport mediated by organic cation/carnitine transporters OCTN1 and OCTN2 in over-expressing human embryonic kidney 293 cells and rat dorsal root ganglion neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 338. P. 537–547. doi: 10.1124/jpet.111.181297

Kato Y., Sai Y., Yoshida K., Watanabe C., Hirata T., Tsuji A. PDZK1 Directly Regulates the Function of Organic Cation/Carnitine Transporter OCTN2. *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 734–743. doi: 10.1124/mol.104.002212

Kato Y., Watanabe C., Tsuji A. Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. Vol. 27. P. 487–500.

- Keller T., Egenberger B., Gorboulev V., Bernhard F., Uzelac Z., Gorbunov D., Wirth C., Koppatz S., Dutsch V., Hunte C., Sitte H. H., Koepsell H. The large extracellular loop of organic cation transporter 1 influences substrate affinity and is pivotal for oligomerization. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. P. 37874–37886. doi: 10.1074/jbc.M111.289330
- Klaassen C. D., Aleksunes L. M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol. Rev.* 2010. Vol. 62. P. 1–96. doi: 10.1124/pr.109.002014
- Kobayashi D., Tamai I., Sai Y., Yoshida K., Wakayama T., Kido Y., Nezu J., Iseki S., Tsuji A. Transport of carnitine and acetylcarnitine by carnitine/organic cation transporter (OCTN) 2 and OCTN3 into epididymal spermatozoa. *Reproduction.* 2007. Vol. 134. P. 651–658. doi: 10.1530/REP-06-0173.
- Koepsell H., Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflugers Arch.* 2004. Vol. 447. P. 666–676. doi: 10.1007/s00424-003-1089-9
- Koepsell H., Lips K., Volk C. Polyspecific organic cation transporters: structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm. Res.* 2007. Vol. 24. P. 1227–1251. doi: 10.1007/s11095-007-9254-z
- Koepsell H., Schmitt B. M., Gorboulev V. Organic cation transporters. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 150. P. 36–90. doi: 10.1007/s10254-003-0017-x
- Koepsell H., Substrate recognition and translocation by polyspecific organic cation transporters. *Biol. Chem.* 2011. Vol. 392. P. 95–101. doi: 10.1515/BC.2011.009
- Koepsell H. Polyspecific organic cation transporters: their functions and interactions with drugs. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 25. P. 375–381. doi: 10.1016/j.tips.2004.05.005
- Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol. Aspects Med.* 2013. Vol. 34. P. 413–435. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.010
- Konishi H., Fujiya M., Kohgo Y. Traffic Control of Bacteria-Derived Molecules: A New System of Host-Bacterial Crosstalk. *Int. J. Cell Biol.* 2013. Vol. 2013. P. 1–8. doi: 10.1155/2013/757148
- Kwok B., Yamauchi A., Rajesan R., Chan L., Dhilon U., Gao W., Xu H., Wang B., Takahashi S., Semple J., Tamai I., Nezu J., Tsuji A., Harper P., Ito S. Carnitine/xenobiotics transporters in the human mammary gland epithelia, MCF12A. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. R793–R802. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2005
- Lamhonwah A.-M., Mai L., Chung C., Lamhonwah D., Ackerley C., Tein I. Upregulation of mammary gland OCTNs maintains carnitine homeostasis in suckling infants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 404. P. 1010–1015. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.100
- Lin C.-J., Tai Y., Huang M.-T., Tsai Y.-F., Hsu H.-J., Tzen K.-Y., Liou H.-H. Cellular localization of the organic cation transporters, OCT1 and OCT2, in brain microvessel endothelial cells and its implication for MPTP transport across the blood – brain barrier and MPTP-induced dopaminergic toxicity in rodents. *J. Neurochem.* 2010. Vol. 114. P. 717–727. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06801.x
- Ling B., Alcorn J., Acute administration of cefepime lowers L-carnitine concentrations in early lactation stage rat milk. *J. Nutr.* 2008. Vol. 138. P. 1317–1322. doi: 10.1093/jn/138.7.1317
- Lips K. S., Volk C., Schmitt B. M., Pfeil U., Arndt P., Miska D., Ermert L., Kummer W., Koepsell H. Polyspecific cation transporters mediate luminal release of acetylcholine from bronchial epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005. Vol. 33. P. 79–88. doi: 10.1165/rcmb.2004-0363OC
- Lovejoy K. S., Todd R. C., Zhang S., McCormick M. S., D'Aquino J. A., Reardon J. T., Sancar A., Giacomini K. M., Lippard S. J. Cis-Diammine (pyridine) chloroplatinum (II), a monofunctional platinum (II) antitumor agent: Uptake, structure, function, and prospects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. Vol. 105. P. 8902–8907. doi: 10.1073/pnas.0803441105
- Markova N. G., Karaman-Jurukovska N., Dong K. K., Damaghi N., Smiles K. A., Yarosh D. B. Skin cells and tissue are capable of using L-ergothioneine as an integral component of their antioxidant defense system. *Free Radical Biol. Med.* 2009. Vol. 46. P. 1168–1176. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.021
- Meier Y., Eloranta J. J., Darimont J., Ismail M. G., Hiller C., Fried M., Kullak-Ublick G. A., Vavricka S. R. Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract. *Drug Metab. Dispos.* 2007. Vol. 35. P. 590–594. doi: 10.1124/dmd.106.013342
- Minuesa G., Volk C., Molina-Arcas M., Gorboulev V., Erkizia I., Arndt P., Clotet B., Pastor-Anglada M., Koepsell H., Martinez-Picado J. Transport of lamivudine [(-)-beta-L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine] and high-affinity interaction of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with human organic cation transporters 1, 2, and 3. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 329. P. 252–261. doi: 10.1124/jpet.108.146225
- More S. S., Li S., Yee S. W., Chen L., Xu Z., Jablons D. M., Giacomini K. M. Organic cation transporters modulate the uptake and cytotoxicity of picoplatin, a third-generation platinum analogue. *Mol. Cancer Ther.* 2010. Vol. 9. P. 1058–1069. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1084
- Moreno-Navarrete J. M., Ortega F. J., Rodriguez-Hermosa J. I., Sabater M., Pardo G., Ricart W., Fernandez-Real J. M. OCT1 Expression in adipocytes could contribute to increased metformin action in obese subjects. *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 68–176. doi: 10.2337/db10-0805
- Motohashi H., Sakurai Y., Saito H., Masuda S., Urakami Y., Goto M., Fukatsu A., Ogawa O., Inui K. I. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 866–874.
- Müller J., Lips K. S., Metzner L., Neubert R. H., Koepsell H., Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). *Biochem Pharmacol.* 2005. Vol. 70. P. 1851–1860. doi: 10.1016/j.bcp.2005.09.011
- Nakamura T., Nakanishi T., Haruta T., Shirasaka Y., Keogh J. P., Tamai I. Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells: implications for carrier-me-

- diated pulmonary absorption. *Mol. Pharmacol.* 2010. Vol. 7. P. 187–195. doi: 10.1021/mp900206j
- Nies A. T., Koepsell H., Winter S., Burk O., Klein K., Kerb R., Zanger U. M., Keppler D., Schwab M., Schaeffeler E. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver. *Hepatology.* 2009. Vol. 50. P. 1227–1240. doi: 10.1002/hep.23103
- Nies A. T., Koepsell H., Damme K., Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *Handbook of Exp. Pharmacol.* 2010. Vol. 201. P. 105–167. doi: 10.1007/978-3-642-14541-43
- Nies A. T., Hofmann U., Resch C., Schaeffeler E., Rius M., Schwab M. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS ONE.* 2011. 6(7). e22163. doi: 10.1371/journal.pone.0022163
- 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
- Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 20. P. 452–477.
- Ohnishi S., Okamura N., Sakamoto S., Hasegawa H., Norikura R., Kanaoka E., Takahashi K., Horie K., Sakamoto K., Baba T. Role of Na⁺/L-carnitine transporter (OCTN2) in renal handling of pivaloylcarnitine and valproylcarnitine formed during pivalic acid-containing prodrugs and valproic acid treatment. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2008. Vol. 23. P. 293–303.
- Okabe M., Szakacs G., Reimers M. A., Suzuki T., Hall M. D., Abe T., Weinstein J. N., Gottesman M. M. Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters. *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7. P. 3081–3091. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0539
- Ota K., Ito K., Akahira J., Sato N., Onogawa T., Moriya T., Unno M., Abe T., Niikura H., Takano T., Yaegashi N. Expression of organic cation transporter SLC22A16 in human epithelial ovarian cancer: a possible role of the adriamycin importer. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007. Vol. 26. P. 334–340. doi: 10.1097/01.pgp.0000236951.33914.1b
- 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
- Pochini L., Scalise M., Galluccio M., Amelio L., Indiveri C. Reconstitution in liposomes of the functionally active human OCTN1 (SLC22A4) transporter overexpressed in *Escherichia coli*. *Biochem. J.* 2011. Vol. 439. P. 227–233. doi: 10.1042/BJ20110544
- Popp C., Gorboulev V., Muller T. D., Gorbunov D., Shatskaya N., Koepsell H. Amino acids critical for substrate affinity of rat organic cation transporter 1 line the substrate binding region in a model derived from the tertiary structure of lactose permease. *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67. P. 1600–1611. doi: 10.1124/mol.104.008839
- Saier M. H. Jr., Reddy V. S., Tamang D. G., Vastermark A. The transporter classification database. *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42. P. D251–258. doi: 10.1093/nar/gkt1097
- Sata R., Ohtani H., Tsujimoto M., Murakami H., Koyabu N., Nakamura T., Uchiumi T., Kuwano M., Nagata H., Tsukimori K., Nakano H., Sawada Y. Functional analysis of organic cation transporter 3 expressed in human placenta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. P. 888–895. doi: 10.1124/jpet.105.086827
- Sato N., Ito K., Onogawa T., Akahira J., Unno M., Abe T., Niikura H., Yaegashi N. Expression of organic cation transporter SLC22A16 in human endometria. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007. Vol. 26. P. 53–60. doi: 10.1097/01.pgp.0000225845.67245.b3
- Schmitt B. M., Koepsell H. Alkali cation binding and permeation in the rat organic cation transporter rOCT2. *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 24481–24490. doi: 10.1074/jbc.M414550200
- Schmitt B. M., Gorbunov D., Schlachtbauer P., Egenberger B., Gorboulev V., Wischmeyer E., Müller T., Koepsell H. Charge-to-substrate ratio during organic cation uptake by rat OCT2 is voltage dependent and altered by exchange of glutamate 448 with glutamine. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. Vol. 296. P. F709–F722. doi: 10.1152/ajprenal.90323.2008
- Seth P., Wu X., Huang W., Leibach F. H., Ganapathy V. Mutations in novel organic cation transporter (OCTN2), an organic cation/carnitine transporter, with differential effects on the organic cation transport function and the carnitine transport function. *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P. 33388–33392.
- Soodvilai S., Nantavishit J., Muanprasat C., Chatsudthipong V. Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicol. Lett.* 2011. Vol. 204. P. 38–42. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.04.005
- Schomig E., Spitzenberger F., Engelhard M., Martel F., Ordung N., Gründemann D. Molecular cloning and characterization of two novel transport proteins from rat kidney. *FEBS Letters.* 1998. Vol. 425. P. 79–86.
- Srinivas S. R., Prasad P. D., Umapathy N. S., Ganapathy V., Shekhawat P. S. Transport of butyryl-L-carnitine, a potential prodrug, via the carnitine transporter OCTN2 and the amino acid transporter ATB⁰⁺. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293. P. G1046–G1053.
- Tachampa K., Takeda M., Khamdang S., Noshiro-Kofuji R., Tsuda M., Jariyawat S., Fukutomi T., Sophasan S., Anzai N., Endou H. Interactions of organic anion transporters and organic cation transporters with mycotoxins. *J. Pharmacol. Sci.* 2008. Vol. 106. P. 435–443.
- Tamai I., Yabuuchi H., Nezu J.-I., Sai Y., Oku A., Shimane M. et al. Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Letters.* 1997. Vol. 419. P. 107–111.
- Tokuhiro S., Yamada R., Chang X., Suzuki A., Kochi Y., Sawada T., Suzuki M., Nagasaki M., Ohtsuki M., Ono M., Furukawa H., Nagashima M., Yoshino S., Mabuchi A., Sekine A., Saito S., Takahashi A., Tsunoda T., Nakamura Y., Yamamoto K. An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 2003. Vol. 35. P. 341–348. doi: 10.1038/ng1267

Tzvetkov M. V., Vormfelde S. V., Balen D., Meineke I., Schmidt T., Sehart D., Sabolic I., Koepsell H., Brockmüller J. The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 86. P. 299–306. doi: 10.1038/clpt.2009.92

Urban T. J., Brown C., Castro R. A., Shah N., Mercer R., Huang Y., Brett C. M., Burchard E. G., Giacomini K. M. Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 83. P. 416–421. doi: 10.1038/sj.clpt.6100271

Volk C., Gorboulev V., Kotzsch A., Müller T. D., Koepsell H. Five amino acids in the innermost cavity of the substrate binding cleft of organic cation transporter 1 interact with extracellular and intracellular corticosterone. *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 275–289. doi: 10.1124/mol.109.054783

Wang T., Li J., Chen F., Zha Y., He X., Wan D., Gu J. Choline transporters in human lung adenocarcinoma: expression and functional implications. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2007. Vol. 39. P. 668–674.

Wang C., Urayl P., Mazumdar A., Mayer J. A., Brown P. H. SLC22A5/OCTN2 expression in breast cancer is induced by estrogen via a novel intronic estrogen-response element (ERE). *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. Vol. 134. P. 101–115. doi: 10.1007/s10549-011-1925-0

Winter T. N., Elmquist W. F., Fairbanks C. A. OCT2 and MATE1 provide bidirectional agmatine transport. *Mol. Pharm.* 2011. Vol. 8. P. 133–142. doi: 10.1021/mp100180a

Wu X., Prasad P. D., Leibach F. H., Ganapathy V. cDNA sequence, transport function, and genomic organization of human OCTN2, a new member of the organic cation transporter family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 246. P. 589–595. doi: 10.1006/bbrc.1998.8669

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

Zhang L., Dresser M. J., Gray A. T., Yost S. C., Tera-shita S., Giacomini K. M. Cloning and functional expression of a human liver organic cation transporter. *Mol. Pharmacol.* 1997. Vol. 51. P. 913–921.

Zhang X., Shirahatti N. V., Mahadevan D., Wright S. H. A conserved glutamate residue in transmembrane helix 10 influences substrate specificity of rabbit OCT2 (SLC22A2). *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 34813–34822. doi: 10.1074/jbc.M506342200

Zhang T., Xiang C. D., Gale D., Carreiro S., Wu E. Y., Zhang E. Y. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: implications for ocular drug disposition. *Drug Metab. Dispos.* 2008. Vol. 36. P. 1300–1307. doi: 10.1124/dmd.108.021121

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. P. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0140569

Received May 17, 2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Смирнов Лев Павлович

ведущий научный сотрудник лаборатории экологической биохимии, д. б. н. Институт биологии КарНЦ РАН, Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН» ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910 эл. почта: levps@rambler.ru тел.: +79212263211

CONTRIBUTOR:

Smirnov, Lev

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences 11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia e-mail: levps@rambler.ru tel.: +79212263211