

- Р.1804–1807.
8. Половинко Г.П. Накопление фузариевой кислоты различными видами грибов рода *Fusarium* и их фитотоксические свойства // Микробиологич. журнал.– 1979.– Т. 41, № 5.– С.504–508.
 9. Роль дезоксиниваленолан на ранней стадии развития *Fusarium graminearum* Schwabe / Д.И.Чкаников, Г.Д.Соколова, Г.А. Девяткина и др. // Микол. и фитопатол.– 1999.– Т.31, вып. 2.– С.78–83.
 10. Юрин В.М., Кудряшов А.П. Индуцируемые пестицидами модификации транспортно-барьерных свойств плазматической мембраны клеток харовых водорослей // Озерные экосистемы: биологические процессы, антропогенная трансформация, качество воды. Матер. II междунар. науч. конф. Минск–Нарочь, 2003.– С.221–224.
 11. Кудряшов А.П., Ониани Д.А, Юрин В.М., Яковец О.Г., Кудряшова В.А. Оценка проницаемости плазматической мембраны для атразина на основе динамики ингибирования транспорта аммония внутрь клеток *Nitella flexilis* // Ксенобиотики и живые системы, Матер. 2 междунар. научн. конф. – Минск.– 2003.– С.152–155.
 12. Кудряшова В.А., Сидорова С.Г. Модификация липидного бислоя мембраны растительной клетки выделениями микромицета *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* (Sacc.) Snyder and Hansen / Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: сб. науч. ст. – Минск: РИВШ, 2007. – 346 с. (С.131–135).

ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА АВС В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Е.И. Слобожанина

*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь
sei@biobel.bas-net.by*

Все живые клетки экспрессируют мембранные белки, способные узнавать различные по составу и структуре органические соединения и затем с использованием энергии АТФ выводить их из цитоплазмы в наружную среду. Одной из важных и пока не решенных биологических проблем является регуляция активности защитных систем клетки – системы выведения из клетки токсичных соединений. Решение этой проблемы необходимо не только для биологии, но и для медицины, т.к. формирование множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток – одна из причин неудач химиотерапии. С каждым годом число известных транспортных мембранных белков, которые участвуют или могли бы участвовать в развитии МЛУ, увеличивается [1]. К белковому суперсемейству АВС (АТР Binding Cassette) в настоящее время относят около 300 мультилекарственных транспортеров эукариот, причем большое количество их (129) обнаружено у растений [2]. У человека к настоящему времени обнаружено 50 транспортных белков, относящихся суперсемейству АВС. В зависимости от их доменной организации (числа и сочетания трансмембранных и АТР-связывающих доменов) транспортные белки человека разделены на 8 подсемейств [2]. Доменная организация индивидуальных АВС-белков различна. Белки данного семейства имеют несколько трансмембранных доменов, например Р-гликопротеин (Pgp) содержит 12 гидрофобных трансмембранных участков. АТР-связывающие домены всех белков данного семейства имеют 30–40 % гомологии, однако при этом транспортные белки обладают необычно широкой субстратной специфичностью. Структурный анализ мультилекарственных транспортеров и других белков, распознающих множество веществ, позволил выдвинуть гипотезу, что белки-переносчики имеют большие гидрофобные сайты связывания и что они связывают свои субстраты скорее всего благодаря комбинации гидрофобного эффекта и электростатического притяжения, чем путем образования сети точных водородных связей и других специфических взаимодействий [3].

Физиологические функции известны пока не для всех белков семейства АВС. Подавляющее большинство этих белков переносят разнообразные вещества – от неорганических ионов до полисахаридов, аминокислот и белков [4]. Наиболее изученным из них является

Pgp – насос, выкачивающий вещества из клеток, который кодируется геном *MDR1* и способствует формированию МЛУ опухолей человека. Pgp конститутивно экспрессирован в различных органах и тканях, а также на мембранах гемопоэтических стволовых клеток человека и лимфоцитах периферической крови. Так как фенотип МЛУ, связанной с *MDR1/Pgp* был обнаружен при миеломе, остром миелоидном лейкозе, в поздних стадиях лимфогранулематоза и острого лимфобластного лейкоза, то неудачи в лечении гемобластозов часто связывают с повышенной экспрессией Pgp.

В клетках млекопитающих ABC-транспортёры не только экспортируют ксенобиотики, но и участвуют в ключевых внутриклеточных процессах, таких как биогенез митохондриальных и цитоплазматических гемсодержащих белков, гомеостаз фосфо- и сфинголипидов, метаболизм холестерина, угнетение апоптоза. Эти белки оказались участниками таких патологических процессов у человека как семейные формы холестаза, ретинопатия, наследственная сидеробластная анемия, муковисцероз, адренолейкодистрофия и др. Функциональная активность белков-переносчиков зависит от многих факторов. Из литературы известно, что базальная активность Pgp может зависеть от способа экспрессии белка в клетках (селекция или трансфекция), от типа биологической системы, в которой он экспрессируется, от степени очистки белка, от количества и состава липидов, которые используются для реконструкции.

Результаты проведенных исследований сотрудниками нашего института совместно с сотрудниками РНПЦ гематологии и трансфузиологии свидетельствуют об изменении микровязкости липидного бислоя мембран в винкристин-резистентной сублинии лимфобластоидной клеточной линии IM-9, обладающей повышенной активностью Pgp, а также в лимфоцитах периферической крови больных с острыми и хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Повышенная чувствительность клеток к ксенобиотикам в острой стрессовой ситуации приводила к увеличению микровязкости мембранных липидов параллельно с повышением функциональной активности Pgp [5, 6]. Нами также показано, что повышение концентрации ионов кальция в физиологическом диапазоне снижает скорость выхода конъюгатов глутатиона из эритроцитов и изменяет асимметрию мембранных липидов, что свидетельствует о регуляторном влиянии ионов кальция на активность другого белка-переносчика – MRP1-белка [7].

В настоящее время выяснение функциональной роли мультилекарственных транспортёров и исследование различных молекулярных механизмов их действия проводится во многих научных лабораториях мира, т.к. это очень важно для разработки эффективных способов защиты организма от воздействия токсичных и потенциально вредных веществ.

Литература

1. Website:[http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/gene family/abc.html](http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/gene_family/abc.html).
2. Website:<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>.
3. Нейфах А.А. Множественная лекарственная устойчивость: решение проблемы? // Биологические мембраны.– 2003.– Т.20, №3.– С.206–212.
4. Ставровская А.А. Множественная лекарственная устойчивость, обусловленная активностью транспортных белков клетки: некоторые новые факты и перспективы исследований // Биологические мембраны.– 2003.– Т.20, №3.– С.196–205.
5. Свирновский А.И., Слобожанина Е.И., Вязова А.А., Пасюков В.В., Тамашевский А.В., Лукьяненко Л.М., Сергиенко Т.Ф. Мембранные ответы лимфоидных клеток на действие ксенобиотиков // Достижения медицинской науки Беларуси. Мн.: ГУ РНМБ. – 2006. – В.ХІ.– С.98–100.
6. Tamashevski A., Slobozhanina E.I., Sergienko T., Dakkun A., Taras I., Medved I., Svirnovski A. Apoptosis of peripheral human blood lymphocytes induced by physical-chemical influences and generation of reactive oxygen species. The Annals of the New York Academy of Science.– 2005.– V.1048, № 1–2.– P.449–450.
7. Костин Д.Г., Козлова Н.М., Слобожанина Е.И. Изменение асимметрии липидов и транспорта конъюгатов глутатиона в эритроцитах человека под влиянием ионов кальция // Биофизика.– 2004.– Т.49, вып.4.– С.685–691.