

Н.Н. РЫСПЕКОВА, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, М.К. БАЛАБЕКОВА, А.А. АКАНОВ
Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова

МЕТАЛЛОТИОНЕИНЫ И ИХ РОЛЬ В АДАПТАЦИИ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В обзоре обсуждаются структура и функции металлотионеинов (МТ). Металлотионеины принадлежат к семейству белков, богатых цистеином, обладают способностью связывать тяжелые металлы, тем самым защищая клетки от их токсического действия. Функции металлотионеинов недостаточно выяснены, но экспериментальные данные показывают роль МТ в защите против окислительного стресса и гипоксии. МТ играют роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и канцерогенеза. В условиях патологии МТ запускают механизмы, направленные на повышение устойчивости ко многим повреждающим факторам.

Ключевые слова: металлотионеины, гипоксия, адаптация, тяжелые металлы

В последние десятилетия, по данным Pubmed, опубликовано более 10000 научных работ, посвященных роли металлотионеинов в жизнедеятельности растительных и животных клеток, и количество публикаций, раскрывающих все новые и новые функции этих белков, с каждым годом увеличивается. Большой интерес к металлотионеинам (МТ) был вызван, прежде всего, ролью этих белков в адаптации организма к металл-индуцированным повреждениям [1-5], обусловленным загрязнением окружающей среды солями тяжелых металлов.

Металлотионеины - семейство более 6000 низкомолекулярных белков массой 6-7 кДа с высоким содержанием цистеина. Впервые они были обнаружены в 1957 году Vallee и Margoshe из коркового вещества почек лошади [6]. В настоящее время показано, что МТ определяются у большого числа таксономических групп, начиная от прокариот, простейших, растений, дрожжей, беспозвоночных до млекопитающих и человека [7]. Типичный металлотионеин состоит из 61- 68 остатков аминокислот, 20 из которых – цистеин – Cys (30%), С-терминаль белка включает аланин, N-терминаль – метионин, отсутствуют ароматические аминокислоты. Все Cys встречаются в восстановленной форме и связаны через SH-группы с ионами металлов. Третичная структура металлотионеина имеет форму гантелей, образованную двумя белковыми доменами, созданными несколькими тетраэдрическими Me-II-Cys единицами. С-терминальный домен (альфа домен) связывает 3 атома металла, N-терминальный домен (бета домен) - 4 атома металла [8]. Для полноценного функционирования МТ имеет значение и взаимосвязь и взаимодействие между альфа и бета доменами [9].

У человека существует 4 семейства генов металлотионеинов, расположенных на 16 хромосоме: МТ-I, МТ-II, МТ-III и МТ-IV, которые кодируют синтез различных изоформ этого белка. Известны изоформы МТ-I и МТ-II: МТ-IA, -IB, -IE, -IF, -IG, -IH, -IX и МТ-IIA [10].

МТ-I и МТ-2 присутствуют во всех клетках организма, регулируют обмен цинка и меди, участвуют в процессах транскрипции белка, связывании солей тяжелых металлов, играют роль в иммунном ответе и функциях желудочно-кишечного тракта. МТ-III обнаруживаются в центральной нервной системе как ингибиторы пролиферации, в небольших количествах присутствуют в поджелудочной железе и кишечнике, адипоцитах и остеокластах, участвуют в развитии, дифференцировке и апоптозе клеток мозга. МТ-IV выявлены в коже и верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Они участвуют в регуляции рН желудочного сока, восприятию вкуса сосочками языка, защите кожи от солнечных ожогов и других травм [11, 12].

Металлотионеины локализуются в цитоплазме, ядре, лизосомах, митохондриях. Недавно было обнаружено, что они присутствуют в экстрацеллюлярном пространстве нервной ткани и могут взаимодействовать с семейством липопротеиновых рецепторов, запуская каскад внутриклеточных изменений в нейронах, глиальных клетках и клетках иммунной системы [13]. Показано, что деятельность рецепторов NMDA - ионотропных рецепторов глутамата, селективно связывающих [N-метил-D-аспартат](#), играющих ключевую роль в [синаптической пластичности](#), а, следовательно, и в процессах обучения и

памяти, модулируется ионами Zn^{2+} , что позволяет полагать об участии металлотионеинов в функционировании этих рецепторов [14].

Активация генов металлотионеинов происходит при действии многих факторов, включающих тяжелые металлы [15-18], окислительный стресс [19, 20, 21], гамма-излучение, УФ-излучение [22,23,24], глюкокортикоиды [25], провоспалительные цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли), липополисахариды, алкилирующие агенты, снижение калорийности пищи [26, 27], тиреотропный гормон [28].

Ключевую роль в регуляции транскрипции промоторов МТ-I и МТ-II генов играет фактор транскрипции -1 (metal transcription factor 1 - MTF-1), который активируется при связывании с цинком, и, соединяясь с металл-чувствительным элементом промотора (metal response element - MRE), вызывает экспрессию МТ-I и МТ-II генов [29]. Промоторная область гена металлотионеина представляет собой мозаику регуляторных элементов, таких как металл-чувствительный элемент MTF-1, антиоксидант-чувствительный элемент (AREs), глюкокортикоид чувствительный элемент (GRE), участки, с которыми связываются преобразователи и активаторы транскрипции (STAT) [30]. Активация транскрипции генов МТ-I и МТ-II возможна и с других участков генома [31].

Хотя функции металлотионеинов полностью не выяснены, в настоящее время известно, что металлотионеины участвуют в транспорте, депонировании, обмене ионов металлов, защите от металл-индуцированных повреждений, антиоксидантной защите, влияют на иммунный ответ и канцерогенез [32].

В исследованиях многих авторов показано, что в районах, загрязненных тяжелыми металлами (вулканические извержения, промышленные районы), в клетках растений [33], животных [34,35], рыб [36,37], моллюсков [38] лягушек [39], в плаценте рожениц [40] повышено содержание металлотионеинов. Доказано, что при поступлении в организм токсического агента происходит его связывание с транспортными белками. Как правило, на первом этапе это связывание является нестойким, токсичные металлы связываются с внешними функциональными группами альбуминов, глобулинов. Комплекс металл-белок транспортируется в печень, где происходит перегруппировка с образованием комплексов тяжелых металлов с металлотионеинами. Это связывание помогает снизить токсическое действие тяжелых металлов. Далее комплекс металл-металлотионеин поступает в почки и разрушается в лизосомах эпителия проксимальных почечных канальцев [40].

Поскольку цитотоксичность металлов обусловлена усилением перекисидации липидов, повышением проницаемости лизосомальных мембран, угнетением митохондриального дыхания [41, 42], резистентность к металл-индуцированным повреждениям обеспечивается способностью МТ связывать тяжелые металлы тиоловыми группами остатков цистеинов, ингибировать процессы свободно-радикального окисления.

Металлотионеины способны связывать как физиологические (цинк, медь, селен), так и ксенобиотические (кадмий, ртуть, серебро, мышьяк и др.) тяжелые металлы. В физиологических условиях МТ связывают преимущественно цинк, но при интоксикации тяжелыми металлами происходит вытеснение

цинка из этой связи [43, 44]. Значение МТ-I и МТ-II в резистентности к повреждающему действию металлов была показана в экспериментах с МТ- 0 линией мышей. Nabeebu *et al.* [45] доказали, что у крыс, лишенных гена МТ-I и МТ-II, развивается кадмий-индуцированное повреждение печени, возрастает токсичность цинка [46]. Исследования роли металлотионеинов в обмене цинка свидетельствуют о том, что МТ, с одной стороны, защищают клетку от высоких концентраций цинка, связывая ионы цинка, с другой стороны, активируют синтез цинк-зависимых ферментов и белков «цинковые пальцы» (Zn-finger proteins) – цинк-содержащих регуляторов транскрипции, которые взаимодействуют с ДНК. Апо-тионеины могут удалять цинк из связи с Zn-finger белками. Связывая и высвобождая цинк, МТ обеспечивают механизм «включение-выключение» функции этих факторов транскрипции [47]. МТ регулируют уровень цинка в организме, перемещение цинка из одной части клетки в другую. Система тионеин - металлотионеин становится ключевым компонентом цинк-зависимого сигнального пути, который играет важную роль в функционировании клетки и регуляции апоптоза [48]. Связывание и высвобождение цинка представляет собой окислительно-восстановительный цикл МТ. Высвобождение цинка возникает при окислении тиоловых групп домена в результате действия окислителей (H_2O_2 и др). Если все атомы металла высвобождаются из связи с МТ, белок превращается в тионин и разрушается. При снижении действия окислителей тионин восстанавливается в тионеин и вновь связывается с металлами [49].

Первое предположение об антиоксидантной роли металлотионеинов было высказано Vakka A *et al.* при изучении роли металлотионеинов в радиопротекции фибробластов мыши и культуры клеток человека [50]. Thornally *et al.* сравнили антиоксидантную активность металлотионеина и глутатиона в гепатоцитах кролика [51]. Оказалось, что в отношении супероксид радикала их активность достоверно не отличалась, в то же время в нейтрализации гидроксил радикала металлотионеины были в 300 раз активнее, чем глутатион. Эти данные доказывали, что МТ играют значительную роль в антиоксидантной защите. Дальнейшими исследованиями было показано, что МТ способны нейтрализовать и оксид азота, и пероксинитрит [52]. Kondoh M *et al.* [53] изучали синтез МТ в ответ на введение прооксидантов антимицина А и динитрофенола. При введении антимицина скорость синтеза МТ возрастала в 11,8 раз, в ответ на введение динитрофенола – в 3,7 раз. Активность каталазы, глутатионпероксидазы, Мп-СОД, Zn-СОД не повышалась. Убедительные доказательства роли МТ в нейтрализации свободных радикалов были получены при изучении линии мышей, лишенных гена металлотионеина МТ-0 [54]. Futakawa *et al.* показали, что при обработке фибробластов линии мышей МТ-0 динитрофенолом значительно повышался уровень H_2O_2 . При введении динитрофенола обычным мышам митохондриальный ингибитор динитрофенола повышал концентрацию МТ, тем самым защищая митохондрии от окислительного стресса. В экспериментах Kang *et al.* показано, что доксорубин повреждает кардиомиоциты мышей линии МТ-null за счет генерации супероксид радикалов, в то время как кардиомиоциты мышей с большим содержанием металлотионеинов резистентны к оксидативному стрессу [55,56]. Антиоксидантные свойства МТ обусловлены большим содержанием тиоловых групп и способностью активировать СОД. Первый механизм доказывается исследованиями Ghoshal K. *et al.*, показавших антиоксидантную активность МТ у линии мышей, лишенных Cu/Zn-СОД [57]. Moonjoo *et al.* изучали влияние МТ на активность ферментов антиоксидантной защиты Cu/Zn-СОД, каталазы и пероксидазы [58]. Было показано, что в присутствии МТ активность СОД возрастает. Напротив, в присутствии апо-металлотионеинов (МТ без Zn) активность СОД снижается. Аналогичные результаты получены Zhang B. *et al.*, выявившими экспрессию генов СОД в ответ на введение экзогенных металлотионеинов коровам [59]. Очевидно, активация СОД обусловлена способностью МТ высвобождать Zn, так как ионы Zn необходимы для формирования третичной

структуры молекулы СОД, что обуславливает ее активность. В этой связи понятны эксперименты Wolfgang Maret [60], показавшего, что антиоксидантные свойства МТ возрастают в присутствии цинка.

Функции металлотионеинов не ограничиваются связыванием металлов и нейтрализацией свободных радикалов [61,62]. В экспериментах J.B. Klein *et al.* доказана способность металлотионеинов подавлять апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный ФНО- α [63]. ФНО- α вызывает апоптоз кардиомиоцитов за счет повышения концентрации свободных радикалов и фосфорилирования p38 –МАР-киназы. В клетках, содержащих большое количество металлотионеинов, не повышалась активность p38 и не увеличивалась концентрация свободных радикалов. Levadoux-Martin *et al.* выявили, что перинуклеарная локализация МРНК МТ-I необходима для предупреждения повреждения ДНК и апоптоза, вызванного внешним воздействием [64].

Механизм подавления апоптоза до конца не выяснен. Показано, что МТ подавляют выход цитохрома С из митохондрий и активацию каспазы 3 [52].

Металлотионеины регулируют клеточный цикл. В исследованиях Studer R. *et al.* показано, что в пролиферирующих клетках печени содержание МТ-II возрастает в 4 раза по сравнению с покоящимися клетками. Максимальная ядерная концентрация МТ, превышающая базальный уровень в 2-3 раза обнаруживается в фазах S и G₂ клеточного цикла [65]. Imoto A *et al.* выявили, что экспрессия гена МТ-I происходит под влиянием гемопозитического фактора транскрипции PU.1, образование которого повышено при опухолевых заболеваниях крови, таких как острый миелолейкоз [66].

Maghdooni Bagheri *et al.* исследовали содержание МТ в культуре гемопозитических клеток человека линий K562, DAM1, MEG-01 and EFL-153 [67]. Оказалось, что содержание МТ было выше в более зрелых клетках K562, DAM1, MEG-01, чем незрелых EFL-153. При исследовании клеток из пуповинной крови было выявлено, что содержание МТ так же выше в зрелых CD34⁻ клетках, чем в незрелых CD34⁺ клетках [68]. При исследовании клеток эритроидного ряда крыс с анемией или активированным эритропоэзом, оказалось, что в эритроблестах усиливался синтез МТ. Однако у крыс без анемии индукция синтеза МТ происходила только под действием эритропоэтина (ЭПО) [69]. Abdel-Mageed *et al.* выявили, что ЭПО вызывает трехкратное увеличение транскрипции МТ в K562 клетках [70]. Однако ЭПО индуцированная дифференцировка в K562 клетках ингибировалась при трансфекции МТ-II гена человека. Таким образом, МТ активируют пролиферацию и ингибируют дифференцировку в клетках эритроидного ряда, тогда как в мегакариоцитах активируют дифференцировку [71]. Активация процессов пролиферации обусловлена способностью МТ повышать экспрессию протоонкогенов (с-мус) генов, ингибирующих апоптоз (bcl-2) и повышать синтез факторов роста [52].

Участие в процессах пролиферации и дифференцировки клеток определяет роль МТ в канцерогенезе. МТ вызывают рост опухолевых клеток и способствуют выживаемости опухолевых клеток, защищая от свободных радикалов и подавляя апоптоз. Кроме того, МТ вызывают устойчивость к химиотерапии [72, 73]. Повышенная экспрессия МТ обнаружена в различных опухолях молочной железы, почек, легких, яичников, простаты, слюнных желез, щитовидной железы, мочевого пузыря. Показано, что при опухоли грудной железы повышено содержание МТ-I изоформ А, Е, F, G, H, X и МТ-III, причем выявление повышенной экспрессии МТ-III ассоциируется с плохим прогнозом для пациентов. При опухолях почек выявляется повышенная экспрессия МТ-IIA, МТ-IA и МТ-IG. МТ-III изоформа считается биомаркером для рака мочевого пузыря [73].

Металлотионеины способны повышать устойчивость к гипоксии [74, 75]. Эксперименты Kunikazu Tanji *et al.* показали, что астроциты человека в условиях гипоксии экспрессируют ген металлотионеина МТ-III. Высказано предположение, что МТ-III увеличивает устойчивость клеток мозга к гипоксическому повреждению, что связано с повышением транскрипционной активности HIF-1 (гипоксия индуцибельного фактора) [76].

Интересные данные получены в экспериментах Singh M., Shukla D. *et al.* [77, 78]. Гипоксическое preconditionирование сердца и легких крыс путем введения хлорида кобальта – неспецифического блокатора трансмембранных кальциевых каналов, уменьшало степень повреждения последующей гипобарической гипоксии. Было показано, что в меньшей степени активировалось свободно-радикальное окисление, перекисидация липидов и протеинов, увеличивалось содержание антиоксидантов – геммоксигеназы и металлотионеинов, повышалась активность HIF-1 α с последующей активацией генов ЭПО, эндотелиального фактора роста и GLUT-1. Murphy VJ *et al.* показали взаимосвязь между металл-чувствительным фактором транскрипции (MTF-1) и HIF-1 α . В условиях гипоксии HIF-1 α взаимодействует с MTF и является коактиватором транскрипции гена MTF-1. Предполагается, что ассоциация этих важных факторов транскрипции в мультипротеиновом комплексе представляет собой общую стратегию регуляции гипоксия-индуцибельных генов в норме и патологии [79]. Kojima I *et al.* вызывали ишемию почки путем сужения почечной артерии [80]. Эти исследователи показали, что в условиях гипоксии в клетках почек повышается уровень металлотионеинов, которые стабилизируют HIF и стимулируют гены-мишени для HIF (HIF-HRE).

Роль металлотионеинов в процессе старения остается спорной. Malavolta M *et al.* выявили увеличение продолжительности жизни мышей со сверхэкспрессией гена MTF-1 [81]. Показано, что у долгоживущих мышей с дефицитом соматотропина/инсулиноподобного фактора роста-I (GH/IGF-I-deficient) увеличено содержание MTF и ферментов, метаболизирующих ксенобиотики [82]. В основном, увеличение продолжительности жизни достигается улучшением функций жизненно важных органов. Так, в исследованиях Yang *et al.* [83] было показано, что экспрессия MTF в ткани сердца увеличивала

продолжительность жизни мышей на 14%. Исследователи показали, что старение приводит к замедлению и снижению амплитуды сокращений кардиомиоцитов, увеличению содержания внутриклеточного кальция, но при сверхэкспрессии в миокарде гена MTF эти эффекты старения уменьшались. Кроме того, в миоцитах трансгенных мышей со сверхэкспрессией MTF, определялась сниженная концентрация свободных радикалов и угнетался апоптоз. Hashimoto K *et al.* моделировали амиотрофический латеральный склероз у мышей, затем вводили аденовирус с геном MTF-III, который экспрессировался в мотонейронах спинного мозга. Было показано, что MTF-III предупреждает гибель мотонейронов и увеличивает продолжительность жизни мышей до 178 \pm 13 дней по сравнению с контролем 163 \pm 7 [84]. Показано, что содержание MTF в организме увеличивается с возрастом, но в старческом возрасте и у детей содержание MTF ниже, чем в зрелом возрасте [85, 86]. В то же время индукция синтеза MTF-III в ответ на окислительный стресс снижается с возрастом, что может лежать в основе развития нейродегенеративных изменений [87]. Увеличение содержания MTF в клетках трактуется по-разному. С одной стороны предупреждаются негативные последствия окислительного стресса, включая повреждение ДНК, с другой стороны, уменьшается высвобождение Zn, что приводит к снижению активности Zn-зависимых ферментов, количества Zn-зависимых синапсов в гиппокампе, функции иммунных клеток [88,89]. Кроме того, подавление апоптоза имеет положительное значение только в постмитотических клетках, в противном случае стимулируется опухолевый рост.

Таким образом, роль металлотионеинов не ограничивается участием в адаптации к металл-индуцированным повреждениям, а включает целый ряд механизмов, направленных на повышение устойчивости ко многим повреждающим факторам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Nishimura S, Tatano S, Miyamoto Y *et al.* A zinc-binding citrus protein metallothionein can act as a plant defense factor by controlling host-selective ACR-toxin production // *Plant Mol Biol.* – 2013. – Vol 81, N.1-2 – P. 1-11
- 2 Ding Zhang, Jianfeng Gao, Kerong Zhang *et al.* Effects of Chronic Cadmium poisoning on Zn, Cu, Fe, Ca and Metallothionein in liver and Kidney of rats // *Biological trace elementary research.* - 2012 Vol. 149 num 1. –P. 57-63
- 3 Neelam Gautam, Pankaj Kumar Verma *et al.* Genome-wide identification of rice class I metallothionein gene: tissue expression patterns and induction in response to heavy metal stress // *Functional and integrative genomics.* - 2012 <http://www.springerlink.com/content/1438-793x/>
- 4 Aleel. K. Grennan. Metallothioneins, a Diverse Protein Family // *Plant Physiology.* – 2011. – Vol. 155, N. 4. – P. 1750-1751
- 5 Шафран Л.М. Пыхтеева Е.Г. Большой Д.В. Роль металлотионеина в развитии токсических нефропатий // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2006. - № 2. – С. 24-29
- 6 Margoshes, M. and B.L. Vallee (1957). A cadmium protein from equine kidney cortex. *Journal of American Chemical Society.* –1957. - Vol. **79.** – P. 4813-4814.
- 7 Paola Irato, Alessandro Santon, Elena Ossi *et al.* Interactions between metals in rat liver and kidney: localization of metallothionein // *The histological Journal.* - 2001. – Vol.33, num. 2, - P. 79-86
- 8 Nordberg M., Gunnar F. Nordberg. Metallothioneins: Historical development and overview // *Met. Ions Life.Sci.* – 2009. – Vol.5. – P. 1-29
- 9 LuoY., Xu Y., Bao Q. *et al.* The molecular mechanism for human metallothionein-3 to protect against the neuronal cytotoxicity of A β (1-42) with Cu ions // *JBiol Inorg Chem.* – 2013. – Vol. 18, N.1. – P. 39-47
- 10 Shinichiro Takahashi. Molecular functions of metallothionein and its role in hematological malignancies // *Journal of Hematology & Oncology.* - 2012. - Vol 5. <http://www.jhoonline.org/content/5/1/41>
- 11 Thirumoorthy N., A Shyam Sunder, KT Manisenthil Kumar *et al.* A Review of Metallothionein Isoforms and their Role in Pathophysiology // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2011. –Vol 9. <http://www.wjso.com/content/9/1/54>
- 12 Suzuki-Kurasaki, M. Okabe, M Kurasaki Copper-metallothionein in the kidney of macular mice: a model for Menkes disease // *J. Histochem. Cytochem.* -1997. – Vol. 45. – P. 1493-1501
- 13 West AK, Leung JY, Chung RS. Neuroprotection and regeneration by extracellular metallothionein via lipoprotein-receptor-related proteins // *J Biol Inorg Chem.* - 2011. – Vol.16, N.7. – P. 1115-1122
- 14 Choi Y, Chen HV, Lipton SA. Three pairs of cysteine residues mediate both redox and zn²⁺ modulation of the NMDA receptor // *J Neurosci.* – 2001. – Vol. 21, N.2. – P. 392-400.
- 15 Lin Wang, Dawai Chen, Heng Wang, Zongping Liu. Effects of Lead and/or Cadmium on the expression of Metallothionein in the kidney of rats // *Biological trace element research.* - 2009. - Vol.129 num.1-3. – P. 190-199
- 16 Eun Ji Won, Jac Sung Rhee *et al.* Molecular cloning and expression of novel Metallothionein gene in the polychaete *Perinereis nuntia* exposed to metals // *Environmental science and pollution research.* – 2011. -Vol. 19, num.7. – P. 2606-2618
- 17 Dalene van Heerden, Andre Volsloo, MikkoNikinmaa. Effects of short-term copper exposure on gill structure, metallothionein and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Aquatic toxicology.* – 2004. –Vol.69, Issue 3. – P. 271-280
- 18 Miyavama T, Arai Y, Suzuki N *et al.* Mitochondrial electron transport is inhibited by disappearance of metallothionein in human bronchial epithelial cells following exposure to silver nitrate // *Toxicology.* – 2013. – Vol. 305. – P. 20-29
- 19 M. Sato, I. Bremner. Oxygen free radicals and metallothionein // *Free Radic. Biol. Med.* – 1993. – Vol. 14. – P.325-337

- 20 M. Satoh, Y. Aoki, C. Tohyama. Protective role of metallothionein in renal toxicity of cisplatinum // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 40. – P. 358-362
- 21 Levy MA, Tsai YH, Reaume A, Bray TM. Cellular response of antioxidant metalloproteins in Cu/Zn SOD transgenic mice exposed to hyperoxia // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2001. – Vol 281, N.1. – P. 172-182
- 22 Szelachowska J, Dziegiel P, Tarkowski R. et al. Therapeutic radiation induces different changes in expression profiles of metallothionein (MT) mRNA, MT protein, Ki67 and minichromosome maintenance protein 3 in human rectal adenocarcinoma // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol.32, N/12. – P. 5291-5297
- 23 Tsuruma K, Shimazaki H, Ohno Y. et al. Metallothionein-III deficiency exacerbates light-induced retinal degeneration // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53, N. 12. – P.7896-7903.
- 24 Saito T, Tezuka T, Konno R, Fujii N. Protective effects of metallothioneins I and II against metal- and ultraviolet radiation-induced damage in cultured lens epithelial cells // *Jpn J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 54, N. 5. – P. 486-493
- 25 Martinho A, Goncalves I, Santos CR. Glucocorticoids regulate metallothionein-1/2 expression in rat choroid plexus: effects on apoptosis // *Mol Cell Biochem.* – 2013. – Vol. 376, N.1-2. – P. 41-51
- 26 M.B. Iszard, J. Liu, C.D. Klaassen. Effect of several metallothionein inducers on oxidative stress defense mechanisms in rats // *Toxicology/* - 1995. – Vol 104. – P. 25-33
- 27 Swindell W.R. Genes and gene expression modules associated with caloric restriction and aging in the laboratory mouse. – 2009. – Vol. 10. – P.585
- 28 [Baeck CM, Stohr S, Schaefer EA](#) et al. Thyrotropin (TSH) induces metallothionein 1 in thyrocytes via Gq/11- and PKC-dependent signaling // [J Mol Endocrinol.](#) 2013 Apr 23. [Epub ahead of print]
- 30 Emilio Carpena, Giulia Andreani, Gloria Isani Metallothionein functions and structural characteristics // *Journal of trace elements in medicine and biology.* – 2007. – Vol 21. –P. 35-39.
- 31 William R. Swindell. Metallothionein and biology of ageing // *Ageing research Reviv.*-2011.-Vol 10.num.1.- P. 132-145
- 32 N. Frankel, G.K. Davis, D. Vargas *et al.* Phenotypic robustness conferred by apparently redundant transcriptional enhancers // *Nature.* – 2010. – Vol. 466. –P. 490-493
- 33 H.Y. Yang, Y.M. Wang, S.Q. Peng. Basal expression of metallothionein suppresses butenolide-induced oxidative stress in liver homogenates in vitro // *Toxicol.* – 2009. – Vol 53. – P. 246-253
- 34 Gupta DK, Huang HG, Corpas FJ. Lead tolerance in plants: strategies for phytoremediation // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2013. – Vol. 20, N.4. - P.2150-2161
- 35 Andre Amaral, Carolina Cabral, Claudia Guedes et al. Apoptosis, metallothionein, and bioavailable metals in domestic mice from human-inhaled volcanic area // *Ecotoxicology, - 2007, - Vol .16 num. 6. – P. 475-482*
- 36 M'kandawire E, Syakalima M, Muzandu K. et al. The nucleotide sequence of metallothioneins (MT) in liver of the Kafue lechwe (*Kobus lechwe kafuensis*) and their potential as biomarkers of heavy metal pollution of the Kafue River. // *Gene.* – 2012. – Vol 506, N. 2. – P.310-316
- 37 Simpkins AM, Tatum TE, Cardin DL, Wolf WC. Metallothionein and heat-shock protein 70 induction in caged and wild fathead minnows (*Pimephales promelas*) exposed to the Ouachita River, Louisiana. // *J Toxicol Environ Health A.* – 2013. – Vol 76, N.2. – P. 98-106
- 38 Ladhari-achaabouni R, Machreki-Ajmi M, Hamza-Chaffai A. Use of metallothioneins as biomarkers for environmental quality assessment in the Gulf of Gabès (Tunisia). // *Environ Monit Assess.* – 2012. – Vol 184, N. 84. – P. 2177-2192
- 39 Подгурская О.В. Механизмы детоксикации тяжелых металлов у моллюсков семейства Mytilidae: автореф. канд. биол. наук. – Владивосток, 2006. - 22с
- 40 Cooper S, Fortin C. Metal and metallothionein content in bullfrogs: study of a whole watershed impacted by agricultural activities. // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2010. – Vol. 73, N. 3. – P/391-399
- 41 Zhang Q, Zhou T, Xu X et al. Downregulation of placental S100P is associated with cadmium exposure in Guiyu, an e-waste recycling town in China. // *Sci Total Environ.* – 2011. – Vol. 410. – P. 53-58
- 42 Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. Роль металлотионеина в транспорте металлов в организме // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2009. - № 5. – С. 44-56.
- 43 Нурмухамбетов А.Н. Патогенетические основы техногенных поражений систем организма // *Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы патофизиологии».* – Алматы, 2008. – С. 10-19
- 44 Shaw C.F., Savas M.M., Petering D.H. Ligand substitution and sulfhydryl reactivity of metallothioneins // *Methods Enzymol.* – 1991. – Vol. 205. – P. 401-414
- 45 Freisinger E, Vasak M. Cadmium and metallothioneins // *Met Ions Life Sci.* – 2013. – Vol.11. – P. 339-371
- 46 Habeebu SS, Liu J, Liu Y. Klaassen CD. Metallothionein-null mice are more sensitive than wild-type mice to liver injury induced by repeated exposure to cadmium // *Toxicol. Sci.* 2002. – Vol, 55. – P. 223-232
- 47 Kelly E.J., Quaipe C.J., Froelick G.J., Palmiter R.D. Metallothionein I and II protect against zinc deficiency and zinc toxicity in mice // *J.Nutr.* 1996. – Vol. 126. – P. 1782-1790
- 48 Dean P. Jones. Radical-free biology of oxidative stress // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 295, N. 4. – P.849-868
- 49 Hijova E. Metallothioneins and zinc: their functions and interactions // *Bratisl Lec Listy.* – 2004. – Vol.105, N 5-6. – P. 230-234.
- 50 J. James Kang. Metallothionein redox cycle and function // *Exp Biol Med.* – 2006. – Vol. 231, N 9. – 1459-1467
- 51 Bakka A, Johnsen A.S., Endresen L. Radioresistance in cells with high content of metallothionein // *Cellular and molecular life sciences.* – 1982. – Vol. 38, num. 3. – P. 381-383
- 52 Thornalley P.J., Vasák M.. Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxyl radicals // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 827, Issue 1. – P.36-44
- 53 Nielsen AE, Bohr A, Penkowa M. The balance between life and death of cells: roles of metallothioneins // *Biomark.Insights.* – 2007. – Vol 1. – P. 99-111
- 54 Kondoh M, Inoue Y, Atagi S. Specific induction of metallothionein synthesis by mitochondrial oxidative stress // *Life science.* – 2001. – Vol 69, N.18. – P.2137-2146
- 55 N. Futakawa, M. Kondoh, S. Ueda *et al.* Involvement of oxidative stress in the synthesis of metallothionein induced by mitochondrial inhibitors // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol 29. –P 2016-2020
- 56 Kang Y.J., Chen Y., Yu A. *et al.* Overexpression of metallothionein in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin cardiotoxicity // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol 100. – P. 1501-1506
- 57 Sun X., Kang Y.J. Prior increase in metallothionein levels is required to prevent doxorubicin cardiotoxicity // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* - 2002. – Vol. 227. – P. 652-657
- 58 Ghoshal K, Majumder S, Li Z *et al.* Transcriptional induction of metallothionein-landII genes in the livers of Cu Zn-superoxide dismutase knockout mice. – 1999. – Vol 264, N.3. – P. 735-742

- 59 Moonjoo Koh, Ace Young Kim. The effects of metallothionein on the activity of enzymes involved in removal of reactive oxygen species. – 2001. – Vol.22, N.4. – P.362-366
- 60 Zhang B, Xue LQ, Li LL et al. Effects of exogenous metallothionein on thermoresistance and SOD gene expression of dairy cattle // The journal applied ecology. – 2007. – Vol. 18, N.1. – P. 193-198
- 61 Wolfgang Maret. Fluorescent probes for the structure and function of metallothionein // Journal of Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci. - 2009. –Vol. 877, N.28. – P. 3378-3383
- 62 Leung Y.K., Pankhurst M., et al. Metallothionein induces a regenerative reactive astrocyte phenot STAT and RhoA signaling pathways // Experimental Neur. – 2010. – Vol. 221. – P. 98-106
- 63 Cherian M.G., Kang Y.J. Metallothionein and liver cell regeneration // Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 231. – P 138-14
- 64 Klein Jon B., Guang-Wu Wang, Zhanxiang Zhou et al. Inhibition of Tumor Necrosis factor – α -dependent Cardiomyocyte apoptosis by metallothionein // Cardiovasculae toxicology. - 2002. – Vol. 2, № 3. – P.2009-2017
- 65 Levadoux-Martin M., Hesketh JE., Beattie JH., Wallace HM. Influence of metallothionein-1 localization on its function // Biochem J. – 2001. –Vol. 355. – P. 473-479
- 66 Studer R, Vogt CP, Cavigelli M. et al. Metallothionein accretion in human hepatic cells is linked to cellular proliferation // Biochem J. - 1997. – Vol. 328. – P. 63-67
- 67 Imoto A, Okada M, Okazaki T. et al. Metallothionein-1 isoforms and vimentin are direct PU.1 downstream target genes in leukemia cells // *J Biol Chem.* - 2010. – Vol. 285, N.14. – P.10300-10309
- 68 Maghdooni Bagheri P, Rahman MT, Van Soest S. et al. Differential quantitative zinc-induced expression of human metallothionein isogenes in haematopoietic precursor cell lines // *J Trace Elem Med Biol.* – 2009. – Vol. 23, N.2. – P. 124-131
- 69 Maghdooni Bagheri P, De Ley M. Metallothionein in human immunomagnetically selected CD34(+) haematopoietic progenitor cells // *Cell Biol Int.* – 2011. – Vol. 35, N.1. – P. 39-44
- 70 Huber KL, Cousins RJ. Zinc metabolism and metallothionein expression in bone marrow during erythropoiesis // *Am J Physiol.* – 1993. – Vol. 264. – P.770-775.
- 71 Abdel-Mageed AB, Zhao F, Rider BJ, Agrawal KC. Erythropoietin-induced metallothionein gene expression: role in proliferation of K562 cells // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2003. – Vol. 228, N.9. – 1033-1039
- 72 Maghdooni Bagheri P, Govaerts I, De Ley M. Role of metallothionein in differentiation of leukemia cells // *Mol Biol Rep.* – 2011. – Vol.38, N.5. – P. 3017-3022
- 73 Ruttkay-Nedecy B., Nejdil L., Gumulec J. et al. The role of metallothionein in oxidative stress // *Int J Mol Sci.* – 2013. –Vol. 14. – P. 6044-6066
- 74 Pekarik V., Gumulec J., Masaric M. et al. Prostate cancer miRNAs, metallothioneins and resistance to cytostatic drugs // *Curr.Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, N.14. – P. 534-544
- 75 Cherian M George, Jayasurya A, Bay Boon-Huat. Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogenesis // *Mutation Research.* – 2003. – Vol. 533. – P. 201-209
- 76 James A Raleigh, Shu-chuan Chou, Lakesha Tables et al. Relationship of hypoxia to metallothionein expression in murine tumors // *International journal of Radiation oncology, biology physics.*- 1998. -Vol. 42 Issue 4. - P. 727-730
- 77 Kunikazu Tanji, Yoshifumi Irie, Yoko Uchida et al. Expression of metallothionein-III induced by hypoxia attenuates hypoxia-induced cell death in vitro // *Brain Research.* -2003. –Vol. 976, Issue 1. – P. 125-129
- 78 Singh M., Shukla D., Thomas P et al. Hypoxic preconditioning facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat heart // *Pharm Pharmacol.* – 2010. – Vol. 62, N. 12. – P/ 1729-1739
- 79 Shukla D., Saxena S., Jayamurthy P. et al. Hypoxic preconditioning with cobalt attenuates hypobaric hypoxia-induced oxidative damage in rat lungs // *High Alt Med Biol.* – 2009. – Vol. 10, N.1. – P. 57-59
- 80 Murphy BJ, Kimura N, Sato BG et al. Metallothionein induction by hypoxia involves cooperative interactions between metal-responsive transcription factor-1 and hypoxia-inducible transcription factor-1 alpha // *Mol Cacer Res.* – 2008. – Vol. 6, N.3. – P. 483-490
- 81 Kojima I, Nanaka T, Inagi R. et al. Metallothionein is upregulated by hypoxia and stabilizes hypoxia-inducible factor in the kidney // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75, N. 3. – P. 268-277
- 82 Malavolta M, Basso A, Piacenza F et al. – 2012. - Survival study of metallothionein-1 transgenic mice and respective controls (C57BL/6J): influence of a zinc-enriched environment// *Rejuvenation Res.* – 2012. – Vol. 15, N.2. – P.140-143X.
- 83 Steibaugh MJ, Sun LY, Bartke A, Miller RA. Activation of genes involved in xenobiotic metabolism is a shared signature of mouse models with extended lifespan // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol 303, N.4. – P. 488-495
- 84 Yang, T.A. Doser, C.X. Fang et al. Metallothionein prolongs survival and antagonizes senescence -associated cardiomyocyte diastolic dysfunction: role of oxidative stress // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20. – P/ 1024-1026
- 85 Miyazaki I, Asanuma M, Higashi Y. et al. Age-related changes in expression of metallothionein-III in rat brain // *Neurosci Res.* – 2002. – Vol. 43, N.4. – 323-333
- 86 Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y. et al. Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese // *Biol Trace Elem Res.* – 1998. – Vol.63, N.2. – P. 167-175
- 87 MalavoltaM, Cipriano C, Costarelli L. et al. Metallothionein downregulation in very old age: a phenomenon associated with cellular senescence? // *Rejuvenation Res.* – 2008. – Vol 11, N.2. – P.455-459
- 88 Hashimoto K, Hayashi Y, Watabe K. et al. Metallothionein-III prevents neuronal death and prolongs life span in amyotrophic lateral sclerosis model mice // *Neuroscience.* – 2011. – Vol.189. – P.293-298
- 89 Mocchegiani E Zinc, metallothioneins, longevity: effect of zinc supplementation on antioxidant response: a Zincage study// *Rejuvenation Res.* – 2008. – Vol.11,N.2. – P.419-423
- 90 Mocchegiani E, Costarelli L, Basso A et al. Metallothioneins, ageing and cellular senescence: a future therapeutic target.// *Curr Pharm Des.* – 2013. – Vol 19, N.9. – P. 1753-1764

Н.Н. РЫСПЕКОВА, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, М.К. БАЛАБЕКОВА, А.А. АКАНОВ
МЕТАЛЛОТИОНЕИНДЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ЗАҚЫМДАУШЫ ЖАЙТТАРДЫҢ ӨСЕРІНЕ БЕЙІМДЕЛУДЕГІ МАҢЫЗЫ

Түйін: Бұл мақалада металлотиионеиндердің (MT) құрылымы мен қызметі қарастырылған. Металлотиионеиндер цистеинге бай нәруыздар жанұясына кіреді, ауыр металдарды байланыстыру арқылы жасушаларды олардың токсикалық әсерінен қорғайды. Металлотиионеиндердің қызметі әлі толық зерттелмеген, ал тәжірибелік көрсеткіштерде MT стреспен гипоксияға қарсы қорғаныстық маңызы бар екені анықталған. MT жасушаның бөлінуін, апоптозды және канцерогенезді реттеуге қатысады. Патология кезінде MT көптеген зақымдаушы өсерлерге төзімділікті жоғарылататын тетіктерді іске қосады.

Түйінді сөздер: металлотиионеин, гипоксия, адаптация, ауыр металдар

N.N. RYSPEKOVA, A.N. NURMUCHAMBETOV, M.K. BALABEKOVA, A.A. AKANOV
METALLOTHIONEINS AND THEIR ROLE IN ADAPTATION TO DAMAGING FACTORS

Resume: Functions and structure of Metallothioneins (MT) are discussed in the review. MTs belong to the family of cystein – rich proteins which have the capacity to bind heavy metals thus providing protection against metal toxicity. MTs function is not clear, but experimental data suggest MTs provide protection against oxidative stress and hypoxia. MTs play a significant role in regulation of cell cycle, apoptosis and carcinogenesis. Mts set in motion different mechanisms provided adaptation to multiple damaging agents.

Keywords: metallothionein, hypoxia, adaptation, heavy metals