

МАТЕ-транспортеры: участие в фармакокинетике лекарственных средств и межлекарственных взаимодействиях

В.А. Евтеев¹, А.Б. Прокофьев^{1, 2}, Н.Д. Бунятян^{1, 2}, В.Г. Кукус¹

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2;

²Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

Российская Федерация, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евтеев Владимир Александрович – старший аналитик отдела клинической фармакогенетики, Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП)МЗ РФ. Тел.: +7 (906) 771-27-16. E-mail:pharmchemist@gmail.com

Прокофьев Алексей Борисович – директор Центра клинической фармакологии НЦЭСМП, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (903) 755-23-18, E-mail:prokofyev56@gmail.com

Бунятян Наталья Дмитриевна – главный аналитик Центра клинической фармакологии НЦЭСМП, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии Сеченовского Университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (916) 797-07-72, E-mail:ndbun@mail.ru

Кукус Владимир Григорьевич – научный консультант Центра клинической фармакологии НЦЭСМП, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (903) 755-23-18. E-mail:elmed@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

МАТЕ-транспортеры, наряду с транспортерами органических катионов (ОСТ) и анионов (ОАТ), относятся к семейству SLC-транспортеров (solute carrier). Они представляют собой трансмембранные белки и располагаются на апикальной стороне мембраны клеток печени и почек. В настоящее время у человека изучено 3 изоформы: МАТЕ1, МАТЕ2 и МАТЕ2-К. МАТЕ1 экспрессируется главным образом в печени, почках и скелетных мышцах. МАТЕ2-К и МАТЕ2 экспрессируются в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев и гепатоцитах соответственно. Все транспортеры этого подсемейства являются выделяющими. Механизм транспорта еще до конца не изучен, наиболее предпочтительным в настоящее время считается транспорт по принципу антипорта в обмен на катионы Na⁺. Показано, что направление транспорта находится в зависимости от pH. МАТЕ-транспортеры обладают широким спектром транспортируемых субстратов, как эндогенных, так и ксенобиотиков, главным образом – органических катионов. Ключевыми субстратами МАТЕ-транспортеров среди лекарственных препаратов являются метформин, препараты платины, ацикловир, цефалоспорины и др. Стоит отметить большое сходство со спектром субстратов транспортеров органических катионов. По всей видимости, МАТЕ-транспортеры, расположенные на апикальной мембране, образуют функциональную единицу с базолатеральными ОСТ-транспортерами. Такая единица способна осуществлять транспорт органических катионов через гепатоцит и эпителий проксимального почечного канальца. Генетические полиморфизмы МАТЕ-транспортеров, имеющие клиническую значимость, в настоящее время не выявлены. При совместном назначении препаратов, субстратов МАТЕ-транспортеров, возможно возникновение межлекарственных взаимодействий, что проявляется в усилении побочных эффектов лекарств.

Ключевые слова: транспортеры, МАТЕ, метформин, цисплатин

Для цитирования: Евтеев В.А., Прокофьев А.Б., Бунятян Н.Д., Кукус В.Г. МАТЕ-транспортеры: участие в фармакокинетике лекарственных средств и межлекарственных взаимодействиях. Фармация, 2019; 68 (7): 44–47. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-08>

MATE TRANSPORTERS: INVOLVEMENT IN DRUG PHARMACOKINETICS AND DRUG-DRUG INTERACTIONS

V.A. Evteev¹, A.B. Prokofyev^{1, 2}, N.D. Bunyatyan^{1, 2}, V.G. Kukus¹

¹Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evteev Vladimir Aleksandrovich – senior analyst, department of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP)MH of the RF. Tel.: 7 (906) 771-27-16. E-mail:pharmchemist@gmail.com

Prokof'ev Aleksej Borisovich – Director of the Clinical Pharmacology Center SCEEMP, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propedeutics Sechenov University, Doctor of Medical Sciences, professor. Tel.: +7 (903)-755-23-18. E-mail:prokofyev56@gmail.com

Bunyatyan Natal'ya Dmitrievna – Chief analyst of the Clinical Pharmacology Center SCEEMP; Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology Sechenov University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor. Tel.: +7 (916) 797-07-72. E-mail:ndbun@mail.ru

Kukes Vladimir Grigor'evich – Scientific Consultant Clinical Pharmacology Center, Doctor of Medical Sciences, professor. Tel.: +7 (903) 755-23-18. E-mail:elmed@yandex.ru

SUMMARY

Along with organic cation transporters (OCT) and organic anion transporters (OAT), MATE transporters belong to the solute carrier (SLC) family. They are transmembrane proteins and are located on the apical side of the cell membrane of the liver and kidney. Three human MATE isoforms, namely MATE1, MATE2, and MATE2-K, have been now studied. MATE1 is predominantly expressed in the liver, kidneys, and skeletal muscles. MATE2-K and MATE2 are expressed in the renal proximal tubular epithelial cells and hepatocytes, respectively. All the transporters of this subfamily are distinguishing. The transport mechanism has not yet been fully studied; the transport according to the principle of antiport in exchange for sodium cations (Na^+) is currently considered most preferable. The direction of transport is shown to be pH-dependent. The MATE transporters have a broad range of transportable substrates, both endogenous and xenobiotic, mainly organic cations. The key substrates of MATE transporters among drugs are metformin, platinum preparations, acyclovir, cephalosporins, etc. It is worth noting that there is a great similarity to the spectrum of OCT substrates. The MATE transporters located on the apical membrane are most likely to form a functional unit with basolateral OCT transporters. This unit is capable of transporting organic cations through the hepatocyte and renal proximal tubular epithelium. The clinically significant genetic polymorphisms of MATE transporters have not yet been identified now. When drugs and MATE transporter substrates are used simultaneously, there may be a drug-drug interaction, which is manifested by the higher incidence of adverse drug reactions.

Key words: transporters, MATE, metformin, cisplatin.

For citation: Evteev V.A., Prokofyev A.B., Bunyatyan N.D., Kukes V.G. MATE transporters: involvement in drug pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (7): 44–47. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-08>

MATE (multidrug and toxin extrusion)-транспортеры относятся к семейству SLC (Solute Carrier), куда также входят транспортеры органических катионов и анионов. Представители этого семейства осуществляют транспорт субстратов без прямой зависимости от АТФ. MATE-транспортеры являются выбрасывающими транспортерами и располагаются на апикальной мембране клеток. В настоящее время у человека изучено 3 изоформы: MATE1, MATE2 и MATE2-K.

Благодаря рентгеноструктурному анализу стало ясно, что MATE-транспортеры состоят из 12 трансмембранных доменов, разделенных на 2 псевдосимметричные доли. Эти доли расположены в форме буквы «V», расширяясь к наружной стороне мембраны.

MATE1 экспрессируется главным образом в печени, почках и скелетных мышцах. MATE2-K и MATE2 – в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев и гепатоцитах соответственно [1, 2]. Предполагается, что транспорт субстратов посредством MATE-транспортеров происходит по принципу антипорта [3]. После связывания субстрата с транспортером ион натрия присоединяется к транспортеру и вызывает сдвиг пары трансмембранных доменов, что в свою очередь вызывает

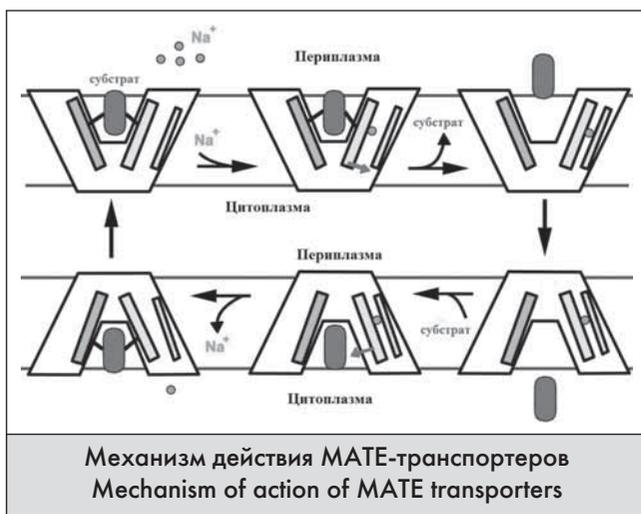
диссоциацию комплекса «субстрат–транспортер». Затем комплекс транспортера с Na^+ меняется на обращенную внутрь клетки конформацию. Далее происходит захват субстрата и связанное с этим отцепление Na^+ . Конформация транспортера опять меняется на обращенную снаружи клетки (см. рисунок). Направление транспорта посредством MATE1 определяется градиентом концентрации протонов: MATE 1 становится поглощающим транспортером, когда *in vitro* $\text{pH} > 7,4$ [4].

MATE-транспортеры обладают широкой субстратной специфичностью и в основном транспортируют положительно заряженные молекулы как эндогенного происхождения, так и ксенобиотики. Лекарственные препараты – субстраты MATE-транспортеров: метформин, агматин, циметидин, прокаинамид, атенолол, хинидин, верапамил, а также препараты платины – цисплатин и оксалиплатин (см. таблицу). Хотя у MATE1 и MATE2K большинство субстратов одинаковы, однако некоторые циттеронионы (цефалексин и цефрадин) – субстраты исключительно MATE1-транспортера [5]. Среди ингибиторов MATE-транспортеров наиболее распространены фторхинолоны, циметидин и ондансетрон.

Спектр транспортируемых соединений у MATE-транспортеров во многом сходен с таковым у

транспортеров органических катионов (ОСТ). По-видимому, в клетках печени и почек МАТЕ-транспортеры, расположенные на апикальной мембране, образуют функциональную единицу с базолатеральными ОСТ-транспортерами. Такая единица способна осуществлять транспорт органических катионов через гепатоцит и эпителий проксимального почечного канальца. В этой функциональной единице ОСТ захватывают органические катионы из кровотока, а МАТЕ – транспортеры (МАТЕ1 – в печени и МАТЕ2К – в почках) экскретируют их. Опыты на модели клеточной линии MDCK с двойной трансфекцией подтвердили это предположение [6]. Ингибиторами МАТЕ-транспортеров *in vitro* являются таковые для ОСТ-транспортеров: циметидин, пириметамин, левофлоксацин, ципрофлоксацин и моксифлоксацин, а также специфические, в частности навобан.

Учитывая строгую взаимосвязь с транспортерами органических катионов и относительно недавнее открытие МАТЕ-транспортеров, все межлекарственные взаимодействия, строго ассоциированные с МАТЕ-транспортерами, на данный момент пока еще недостаточно изучены и описание их редко встречается в литературе. Поэтому



Субстраты и ингибиторы МАТЕ-транспортеров

Substrates and inhibitors of MATE transporters

Лекарственные препараты-субстраты	Субстраты, используемые в экспериментах	Ингибиторы
Циметидин, метформин, цефалексин, ацикловир, ганцикловир, фексофенадин, оксалиплатин, топотекан, атенолол	Тетраэтил-аммоний, метил-фенилпиридин	Хинидин, циметидин, верапамил, прокаинамид, левофлоксацин, ранитидин, ципрофлоксацин, пириметаминмоксифлоксацин, ондансетрон

большинство исследований, посвященных клинической значимости МАТЕ-транспортеров, касалось эффективности и токсичности субстратов ОСТ – метформина и цисплатина, а также влияния циметидина на почечную элиминацию лекарств. До открытия МАТЕ-транспортеров считалось, что ОСТ – единственные транспортеры лекарств, вовлеченные в эти процессы, но сейчас широко распространено мнение, что МАТЕ-транспортеры так же важны. Доклинические оценки и результаты экспериментов *in vitro* об относительном вкладе ОСТs и МАТЕ1 в выведении цисплатина и метформина убедительно доказали участие в этом процессе МАТЕ1 и МАТЕ2К [7–10]. Аналогичные результаты были получены при изучении влияния пириметамин и циметидина на функцию почек [11].

Функциональные полиморфизмы МАТЕ-транспортеров обуславливают повышение эффекта от метформина, хотя роль полиморфизмов ОСТ в данном случае также важна. У мышей, нокаутированных по гену МАТЕ1, наблюдалось двукратное повышение концентрации метформина по сравнению с диким типом [7]. Также было показано, что нокаут по МАТЕ1 вызывает повышение чувствительности к нефротоксическому действию цисплатина и повышенные концентрации цисплатина в плазме крови и почках. Полиморфизм rs2289669 вызывал понижение почечного клиренса метформина при его совместном назначении с ранитидином – ингибитором МАТЕ1 [12]. Тот же самый полиморфизм влиял на распределение метформина даже при отсутствии медикаментозного лечения: пациенты с диабетом 2-го типа с генотипом AA оказались медленными элиминаторами метформина и лучше реагировали на препарат [13, 14].

Большинство межлекарственных взаимодействий, касающихся МАТЕ-транспортеров, во многом аналогичны таковым у ОСТ из-за сходства субстратов. Ранее считалось, что почечная секреция метформина зависит только от активности поглощающего его транспортера ОСТ2. Однако позднее выяснили, что циметидин ингибировал также и МАТЕ1-опосредованный транспорт метформина [15]. Таким образом, стало ясно, что почечная секреция метформина зависит от активности обоих транспортеров. Клинические исследования, посвященные изучению влияния пириметамин (предполагаемого селективного ингибитора МАТЕ1) на элиминацию метформина в почках после перо-

ральной микродозы и терапевтических доз у здоровых людей, показали, что пириметамин значительно снижает почечный клиренс метформина, как в микродозе, так и в терапевтических дозах [16]. При изучении фармакологического эффекта метформина оказалось, что ингибирование МАТЕ-транспортеров пириметамином увеличивает АУС метформина, но не усиливает его антигипергликемический эффект [17]. Часто применяемый при химиотерапии противорвотный препарат «Ондансетрон», являясь ингибитором МАТЕ1, может усиливать нефротоксическое действие цисплатина [18].

Заключение

МАТЕ-транспортеры пока не включены в рекомендации FDA по оценке фармакокинетики ЛС и лекарственного взаимодействия. Однако в руководстве ЕМА 2012 г. рекомендуется их оценивать. В любом случае, поскольку Международный консорциум транспортеров подчеркнул важность МАТЕ-транспортеров в фармакодинамике и фармакокинетики лекарств [19], возможно, регулирующие органы рассмотрят вопрос о включении МАТЕ1 и МАТЕ2-К в свои рекомендации. В настоящее время оценку влияния МАТЕ-транспортеров следует рассматривать для тех препаратов, которые являются катионными и подвергаются значительной почечной элиминации, а также тех, которые могут вводиться совместно с субстратами или ингибиторами МАТЕ-транспортеров [20].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература/References

1. Terada T. et al. Molecular cloning, functional characterization and tissue distribution of rat H⁺/organic cation antiporter MATE1. *Pharm. Res.*, 2006; 23(8): 1696–701.
2. Masuda S. et al. Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17 (8): 2127–35.
3. Lu M1., Symersky J., Radchenko M. et al. Structures of a Na⁺-coupled, substrate-bound MATE multidrug transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2013; 110 (6): 2099–104.
4. Tsuda M. et al. Oppositely directed H⁺ gradient functions as a driving force of rat H⁺/organic cation antiporter MATE1. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2007; 292 (2): 593–8.
5. Tanihara Y. et al. Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters. *Biochem. Pharmacol.*, 2007; 74 (2): 359–71.

6. Sato T., Masuda S., Yonezawa A. et al. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem. Pharmacol.*, 2008; 76: 894–903.
7. Tsuda M. et al. Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (mate1) gene in mice reduces renal secretion of metformin. *Mol. Pharmacol.*, 2009; 75 (6): 1280–6.
8. Nakamura T. et al. Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.*, 2010; 80 (11): 1762–67.
9. Tsuda M. et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009; 329 (1): 185–91.
10. Yonezawa A., Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. *Br. J. Pharmacol.*, 2011; 164 (7): 1817–25.
11. Kusuha H. et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2011; 89 (6): 837–44.
12. Cho S.K., Chung J.Y. The MATE1 rs2289669 polymorphism affects the renal clearance of metformin following ranitidine treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2016; 54 (4): 253–62.
13. He R. et al., SLC47A1 gene rs2289669 G>A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2015; 109 (1): 57–63.
14. Tkac I. et al., Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2013; 15(2): 189–91.
15. Tsuda M. et al. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009; 329(1): 185–191.
16. Kusuha H. et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2011; 89(6): 837–844.
17. Oh J. et al. Inhibition of the multidrug and toxin extrusion (MATE) transporter by pyrimethamine increases the plasma concentration of metformin but does not increase antihyperglycaemic activity in humans. *Diabetes Obes. Metab.*, 2016; 18(1): 104–108.
18. Li Q. et al. Ondansetron can enhance cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibition of multiple toxin and extrusion proteins (MATEs). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2013; 273(1): 100–109.
19. Hillgren K.M. et al. Emerging transporters of clinical importance: an update from the international transporter consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2013; 94(1): 52–63.
20. Букатина Т.М., Пастернак Е.Ю., Романов Б.К. и др. Рекомендации зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 4: 31–40. Bukatina T.M., Pasternak E.Y., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Lepakhin V.K., Kazakov A.S., Zatolochina K.E., Snegireva I.I., Darmostukova M.A., Kolesnikova E.Y., Zhuravleva E.O., Romanova T.V., Velts N.Y., Maksimov M.L., Kutekhova G.V. Information on the decisions of foreign regulatory authorities. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2016; (4): 31–40 (in Russian)].

Поступила 12 марта 2019 г.

Received 12 March 2019

Принята к публикации 3 июля 2019 г.

Accepted 3 July 2019