



УДК 612.015.3:576.34:546.3:577.112.386.2

МЕТАЛЛОТИОНЕИНЫ КАК СЕНСОРЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ В КЛЕТКАХ

Кутяков В.А., Салмина А.Б.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре изложены основные сведения о классификации, структуре, индукции и деградации, функциях семейства белков – металлотионеинов (МТ), в том числе в центральной нервной системе в норме и при патологии. Установлено, что четыре основные изоформы металлотионеинов выполняют разные биологические роли, локализуются в различных тканях. Индукция МТ является универсальной реакцией на воздействие разнообразных стрессорных факторов. В течение последних лет представления о роли МТ в поддержании гомеостаза металлов в тканях в норме и при патологии претерпели существенные изменения. Отмечается полифункциональность металлотионеинов (транспорт ионов металлов, поддержание окислительно-восстановительных реакций, протекторная, сигнальная, модулирующая и регулирующие функции) и их влияние на такие базовые клеточные функции, как пролиферация, дифференцировка, программированная клеточная гибель. Кроме того, показана особая роль МТ в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и опухолевых заболеваний. В настоящее время эти молекулы все чаще рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для терапии широкого спектра заболеваний, а разработка подходов к направленной регуляции экспрессии МТ – одно из перспективных направлений фармакологии и токсикологии. Подчеркнута безопасность применения металлотионеинов в качестве терапевтических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: металлотионеин, центральная нервная система, металлы.

Актуальность проблемы

Гомеостаз металлов в биологических системах – одно из актуальных и перспективных направлений исследований в токсикологии, физиологии и биохимии. Механизмы, регулирующие биодоступность металлов в клетках, к сожалению, мало изучены. В фокусе внимания ряда исследователей – металлотионеины (МТ) – белки, захватывающие и аккумулирующие тяжелые металлы в тканях в (пато)физиологических условиях. В настоящее время накапливается все больше данных о возможной роли дисбаланса МТ в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и опухолевых заболеваний [1–4], МТ могут стать достаточно привлекательными молекулярными мише-

нами для направленной фармакологической коррекции этих патологических состояний.

Общие сведения

Токсичные металлы и гены, которые они индуцируют, ассоциируются с клеточной гибелью и окислительным стрессом. Биологические системы выработали различные защитные пути. Одним из вариантов такой защиты являются металлотионеины, способные утилизировать и аккумулировать тяжелые металлы [5].

Металлотионеины были открыты M. Margoshes и V.L. Vallee в 1957 г. как новые протеины, выделенные из почки лошади [6], впервые описаны Kägi и Vallee в 1960 г. Эти белки широко встречаются в животном мире. Похожие белки экспрессируются бактериями, грибами и растениями. МТ являются белками с низкой молекулярной массой (от 2 до 16 кДа), уникальны

✉ Салмина Алла Борисовна, тел. 8 (391) 228-07-69;
e-mail: allasalmina@mail.ru

обилием остатков цистеина (на 30% больше в отличие от всех других аминокислот) [7].

Классификация МТ

Классификация МТ представляет определенную сложность, так как существуют различные трактовки. У млекопитающих были идентифицированы четыре основные изоформы (МТ-1 – МТ-4) [8]. Изоформа МТ-1 кодируется 11 генами (*MT-1A*, *MT-1B*, *MT-1E*, *MT-1F*, *MT-1G*, *MT-1H*, *MT-1I*, *MT-1J*, *MT-1K*, *MT-1L*, *MT-1X*), тогда как каждая из других изоформ кодируется 1 геном [9].

Несмотря на схожесть физико-химических свойств изоформ МТ, их биологическая роль и локализация в тканях различны. МТ-1 и МТ-2 являются наиболее широко распространенными изоформами, экспрессируются во всех типах мягких тканей, МТ-3 экспрессируется в основном в ткани мозга, а также в сердце, почках, репродуктивных органах [10], МТ-4 обнаружен в эпителиальных клетках. Апопротеин МТ (МТ без иона металла) выявляется в клетках, обедненных цинком. Поздними исследованиями эта изоформа была обнаружена в опухолевых клетках [9].

Структура МТ

Изначально МТ идентифицировались как белки, богатые цистеином. Сайт связывания металла в МТ содержит 20 остатков цистеина, соседствующих с лизинном и аргинином, которые локализованы в двух насыщенных остатками тиогрупп местами, названных *a* и *b* [11].

Все МТ имеют сходную пространственную структуру – гантелеподобная форма с двумя отдельными белковыми доменами – тетраэдрическими Me(II)-Cys единицами [12].

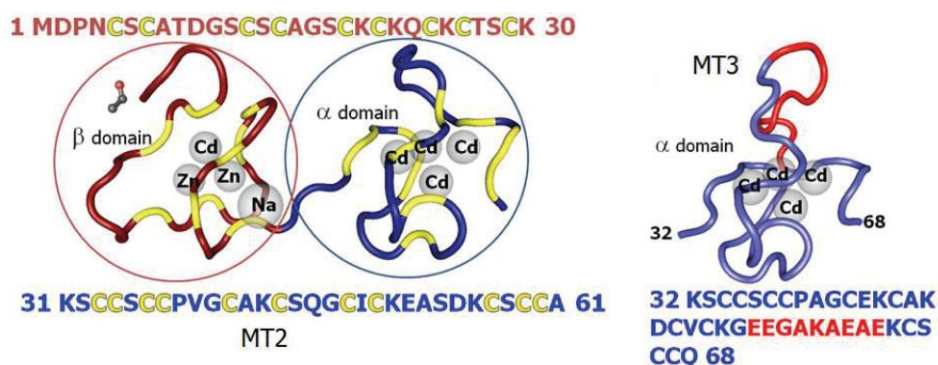
Третичная структура МТ сильно варьирует и зависит от наличия двухвалентных ионов металлов, связанных с сульфгидрильными группами остатков цистеина, представлена двумя отдельными областями: С-концевым α -доменом (аминокислоты 31–61) и N-

концевым β -доменом (аминокислоты 1–30), соединенными между собой. α -домен содержит 11 цистеиновых остатков, β -домен содержит 9 фрагментов цистеина, способных связывать три двухвалентных или шесть одновалентных ионов металла при формировании гексан-подобного кластера [13]. При отсутствии ионов металла образуется апопротеин (АРО-Т), преимущественно неструктурированный. Модели МТ-2/3 млекопитающих с фрагментами цистеина показаны на рис. 1.

Индукция и деградация МТ

Индукция МТ – универсальная реакция на воздействие разнообразных стрессорных факторов. Гипергликемия и тепловой стресс активируют в клетках транскрипционный фактор Sp1, который запускает экспрессию генов МТ, а также белков теплового шока, необходимых для регуляции процессов фолдинга белков при действии стресс-факторов.

Такая одновременная индукция экспрессии МТ и hsp представляется весьма логичной с учетом протеотоксического действия тяжелых металлов, проявляющегося повреждением макромолекул и индукцией клеточной гибели (некроз или апоптоз). Например, цинк и кадмий являются потенциальными индукторами транскрипции генов МТ-1 и МТ-2, причем первичным индуктором синтеза этих белков выступает цинк, а кадмий – промотором этого синтеза. Накопление МТ в клетках зависит от скорости деградации белков, а также во многом от уровня цинка в клетке, поступившего извне. Важной особенностью МТ является их способность к обмену цинка в сайте связывания металла на другие металлы, что объясняет высокую металл-аккумулирующую способность МТ. В целом, именно мобилизацией цинка из МТ при окислительном стрессе можно объяснить антиоксидантную функцию цинка [1], а также его протективную роль при действии тяжелых металлов в токсичных концентрациях.



а

б

Рис. 1. Третичная структура МТ крыс с ионами металлов (а), домены отмечены синим (α -домен) и красным (β -домен), цистеин отмечен фрагментами желтого. Молекулярная структура МТ-3 (б), вставки цистеина в первичной структуре выделены красным (Skutkova H. et al., 2012)

Помимо металлов, индукцию экспрессии МТ способны вызвать стероиды, канцерогены, химические вещества, вызывающие окислительный и нитрозативный стресс, ионизирующая радиация и УФ-облучение, провоспалительные цитокины. Если экспрессия МТ не индуцируется, возрастает чувствительность тканей к действию стрессорных факторов [5].

Какие молекулярные события способствуют реализации феномена индукции экспрессии МТ? Неподалеку от старта транскрипции и промотора ТАТА имеются энхансеры, узнаваемые специфическими регуляторными белками (индукторами), и GC-мотив – также короткая последовательность, узнаваемая регуляторными белками. Белки-индукторы взаимодействуют с энхансерами при повышении в клетке концентрации ионов металлов или кортизола. В результате конформационных изменений индукторы приобретают сходство к белкам, инициирующим транскрипцию, расположенным в ТАТА-области, и активируют инициацию транскрипции [14]. Важную роль в процессе индукции играют транскрипционные факторы NF- κ B, MTF-1, а также респонсивные элементы: металл-респонсивные элементы (MRE), реагирующие на изменение уровня цинка, глюкокортикоидные респонсивные элементы (GRE), респонсивные элементы, активируемые STAT при действии цитокинов, антиоксидантные респонсивные элементы (ARE), активируемые при изменении редокс-статуса клетки. С учетом того, что цинк играет существенную роль в регуляции активности факторов транскрипции, сигнальных молекул, неудивительно, что МТ влияют на такие базовые клеточные функции, как пролиферация, дифференцировка, программированная клеточная гибель.

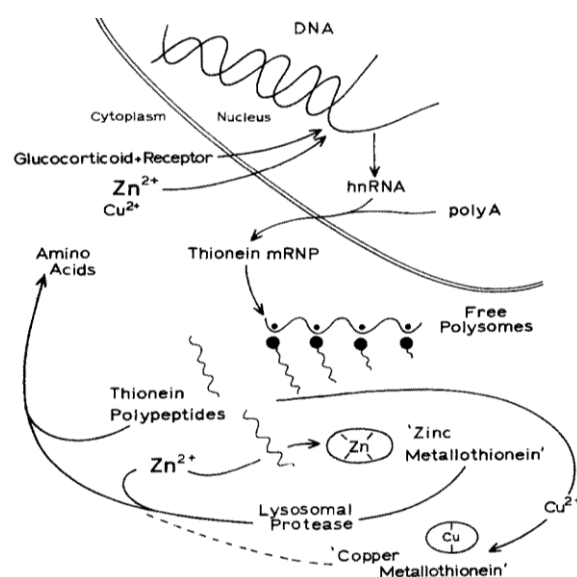


Рис. 2. Клеточный механизм синтеза и деградации металлотионеина (по R.J. Cousins, 1985)

Деградация МТ наблюдалась *in vivo* на примере меченых Zn^{65} и S-цистеина³⁵. Ее начало фиксировалось после максимального насыщения белка цинком (около 24 ч), период полураспада белка составил 18 и 20 ч соответственно. Установлено, что в процессе деградации белков в аминокислоты активно участвуют лизосомальные протеазы (рис. 2) [15].

Функции МТ

Основными функциями МТ в организме являются транспорт ионов металлов, поддержание окислительно-восстановительных реакций и протекторные функции.

Связывание тяжелых металлов в различные бионеорганические комплексы происходит мгновенно при введении металлов в организм любым способом и в любой концентрации [16]. Это связывание носит динамический характер, т.е. металл мигрирует из соединений с меньшей прочностью связывания к тем соединениям, связывание с которыми наиболее крепко [12].

Металлотионеины обоснованно считаются белками, включенными в детоксификацию эссенциальных и неэссенциальных металлов. Продемонстрировано, например, что 4 гена *Drosophila melanogaster* проявляют индивидуальные, даже перекрывающиеся роли в гомеостазе тяжелых металлов и предупреждении токсичности [17].

В исследовании А. Formigari и соавт. подчеркнуты защитные эффекты цинка и комплекса цинк – МТ при обусловленном медью и железом окислительном стрессе и наблюдаемом при этом апоптозе [18].

Кроме отмеченных, МТ выполняют сигнальную, модулирующую и регулируемую функции [12].

Резюмируя вышесказанное, следует констатировать, что в конце 90-х гг. на смену бытовавшим ранее представлениям об МТ исключительно в детоксикации металлов пришла концепция роли МТ как полифункциональных внутриклеточных регуляторов роста, деления и дифференцировки клеток. Большинство из функций МТ можно объяснить изменением внутриклеточной концентрации цинка или модуляцией генной экспрессии. Кроме того, МТ присущи другие функции, например, предупреждение канцерогенеза. Быстрое возрастание внутриклеточной концентрации цинка важно для сигнальной клеточной трансдукции, таким образом, МТ может быть вовлечен в систему клеточной сигнализации [19]. Дальнейшее исследование МТ позволит открыть точные молекулярные механизмы этих процессов [20].

Функции МТ в центральной нервной системе

Металлотионеины и их физиологическая роль остаются предметом интенсивных исследований и дискуссий спустя 50 лет после их открытия. Это особенно верно в отношении их функций в центральной нервной системе (ЦНС) [21], однако данные носят фрагментарный характер.

Существует предположение о том, что дисбаланс минералов (уменьшение цинка и избыток меди), возникающий как следствие избыточного поступления ртути из окружающей среды, приводит к нарушению экспрессии МТ, что, в свою очередь, вызывает окислительный стресс, снижение пластичности нейронов, что актуально при развитии заболеваний аутистического спектра. Показано, что дети с аутизмом имеют дефицит цинка, у них часто наблюдается дисфункция МТ. Таким образом, тяжесть состояния при аутизме может быть связана со сниженной способностью экскретировать токсичные тяжелые металлы [22].

Установлено, что нейротоксичность β -амилоида при болезни Альцгеймера ослабляется металлотионеином посредством осуществления так называемого двойного механизма: активация микроглии способствует развитию патологических признаков многих нейродегенеративных заболеваний. МТ-1, секретируемый астроцитами, может защитить нейроны от токсичности $A\beta$ прямо или косвенно — путем ингибирования нейротоксичности микроглии [23].

По утверждению Y. Uchida и соавт., изоформа МТ-3 присутствует в более низких уровнях в мозге людей, страдающих болезнью Альцгеймера, чем у здоровых. Они также показали, что МТ-2, в отличие

от МТ-1/2, ингибирует рост культивируемых нейронов коры. Отмеченные исследования приводят к гипотезе, что способствующим фактором для некоторых случаев возникновения болезни Альцгеймера является снижение экспрессии МТ-3, что приводит к интенсификации гибели нейронов [24, 25].

В работах В. Ruttkay-Nedeckу и соавт. отмечено, что МТ принадлежат к важным составляющим цинкового пула и могут быть связаны с «очисткой» клеток от свободных радикалов. Очевидно, что потенциал МТ в качестве акцептора реактивных форм полностью не изучен, но опубликованные данные показывают, что этот белок может быть выбран в качестве мишени для лечения некоторых, главным образом опухолевых, заболеваний. В дополнение к этому суперэкспрессия МТ может использоваться в качестве прогностического маркера неблагоприятного прогноза и служить признаком достоверной оценки отдельных опухолей [26].

При болезни Паркинсона МТ ингибируют формирования тел Charnoly, действуя как «чистильщики» свободных радикалов [27]. Показано, что МТ предупреждает нейротоксическое действие ртути [21].

По данным М. Aschner и А.К. West, зарегистрированы связи между содержанием МТ, гомеостазом Zn и некоторыми неврологическими нарушениями. Экспрессия мРНК МТ-3 совпадает с высокими концентрациями везикулярного Zn в гиппокампе, коре и миндалине головного мозга, что может объяснять некоторые механизмы глутаматергической сигнальной трансдукции, в том числе при реализации феномена эксайтотоксичности [4].

Отмечена роль МТ-1 и МТ-2 при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и рассеянном склерозе, которые характеризуются нейровоспалением, обширной демиелинизацией, гибелью клеток нейрональной и глиальной природы. Zn-МТ-II во время лечения аутоиммунного энцефаломиелита значительно ослаблял демиелинизацию и повреждение аксонов, стимулировал регенерацию олигодендроцитов из клеток предшественников, а также экспрессию факторов роста: основного фактора роста фибробластов (BFGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), нейротрофина-3 (NT-3), NT-4/5, и фактора роста нервов (NGF) [4].

Использование МТ при лечении отравлений

Токсичные металлы, такие как мышьяк, кадмий, свинец, ртуть и другие, способствуют развитию неинфекционных хронических заболеваний, в том числе металлоаллергозов [28]. Помимо использования серосодержащих аминокислот, хелатирующая терапия

некоторых заболеваний состоит в применении димеркаптопуриновой кислоты и ее сульфоната, натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, пенициллина, 2,3-димеркаптопропанола и других комплексообразующих соединений. Но все эти хелатообразователи имеют существенные недостатки, основной из которых – их быстрое выведение в течение нескольких часов или дней. Металлсвязывающие белки, в том числе металлотионеины, являются мощными энтеросорбентами для тяжелых металлов и занимают центральное место в естественном ответе организма на воздействие токсичных элементов [29].

Одним из главных достоинств использования МТ в качестве терапевтических средств представляется безопасность их применения. Благодаря высокой связывающей способности по отношению к металлам,

МТ могут быть актуальны при терапии или профилактике заболеваний химической этиологии, когнитивных нарушений, опухолевых заболеваний. Перспективно исследование механизмов действия МТ при разработке средств защиты тканей от возрастных изменений и внешних воздействий. Изоформы МТ-1 и МТ-2, способствуя восстановлению и выживанию нейронов, являются потенциально безопасными для успешного лечения рассеянного склероза и эпилепсии. Перспективно использование подходов, увеличивающих экспрессию МТ, для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, возрастной макулярной дегенерации.

В таблице представлена роль различных типов МТ в норме и при патологии.

Роль тканевых металлотионеинов в норме и при патологии				
Ткань	Экспрессируемый тип МТ	Роль тканевых МТ		Источник информации
		В норме	При патологии	
Все типы тканей	МТ-1, МТ-2	Фактор защиты от токсичности металлов, оксидативного и нитрозативного стресса, канцерогенеза химического и радиационного происхождения. Транспорт металлов в клетку, цитопротекция, связывание газообразных медиаторов – гидроксильных радикалов, оксида азота, участие в клеточных процессах экспрессии генов, апоптозе, пролиферации и дифференциации клеток. Резервуар цинка		[2, 30, 31]
Все типы тканей	МТ-1, МТ-2, МТ-3		Нейропротекторная роль при ишемии головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, пигментном ретините, дегенерации сетчатки	[32]
ЦНС	МТ-3		Важное нейропротекторное действие при дегенерации сетчатки. Защита активных форм кислород-индуцированного повреждения ДНК через прямое взаимодействие с активными формами кислорода	[33, 34]
ЦНС	МТ-3		Экзогенно введенный Zn7МТ-3 увеличивает растворимость Аβ40, Аβ42, амилоидных бляшек и глиозом, особенно в коре головного мозга, изменяя поведенческие реакции при болезни Альцгеймера	[35]
Все типы тканей	МТ-1, МТ-2, МТ-3		Защита клеток печени от фиброза	[36]
Все типы тканей	МТ-1		Снижение проявлений HBV-индуцированного гепатита	[36]
Жировая ткань	МТ-1		Подавление болезненно-измененной генерации супероксидантного и ретикулярного стресса и связанных с ними изменений	[37]
Все типы тканей	МТ-1, МТ-2		Важная роль в гемопэтической клеточной дифференцировке, пролиферации и предупреждении апоптоза	[38]
Все типы тканей	МТ-1, МТ-2	Ингибирование эффектов провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, матриксных металлопротеиназ и проапоптотических сиг-		[39]

		налов, которые могут вызывать широкий спектр мозговых расстройств	
Все типы тканей	MT-1, MT-2	Избыточная экспрессия MT увеличивает продолжительность жизни мышей, защищает их от развития ожирения. Ингибирование сигнальной системы инсулиноподобного фактора роста	[40]
Специфический тип клеток в материнских половых путях (<i>deciduum</i>)	MT-1, MT-2, MT-3, MT-4	Согласованно регулируются во время развития эмбрионов	[41]
Сквамозный эпителий	MT-4	Метаболизм цинка в кератиноцитах, метаболизм меди. Метаболизм цинка в процессе дифференцировки слонистого эпителия, участие в детоксикации кадмия в репродуктивных процессах	[42, 43]

О к о н ч а н и е т а б л и ц ы

Ткань	Экспрессируемый тип MT	Роль тканевых MT		Источник информации
		В норме	При патологии	
Многослойный чешуйчатый эпителий	MT-4	Особая роль в регуляции метаболизма цинка во время дифференцировки стратифицированного эпителия. Важный защитный механизм против токсичности тяжелых металлов (кадмий, цинк и др.). Барьерная функция от избыточного поступления ионов металлов через кожу		[44]
Нейроны, глия, женские репродуктивные органы	MT-3	MT-3 могут участвовать в утилизации Zn как нейромодулятора, опосредованно участвуя в процессе апоптоза	Восстановление ишемизированных участков ЦНС, способствует выживаемости нейронов. Предотвращение глутамат-нейротоксичности в первичных культурах нейронов мозжечка	[31]
Все типы тканей	MT-2		Клиническое улучшение в модели рассеянного склероза при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите	[31]

Литература

- Davis S.R., Cousins R. Metallothionein Expression in Animals: A Physiological Perspective on Function // J. J. Nutr. 2000. May. V. 130, № 5. P. 1085–1088.
- Fujiwara Y., Satoh M. Protective Role of Metallothionein in Chemical and Radiation Carcinogenesis // Curr. Pharm. Biotechnology. 2013. Mar. V. 14, № 4. P. 394–399.
- Krizkova S. et al. Metallothionein – a promising tool for cancer diagnostics // Bratisl. Med. J. – Bratisl. Lek. Listy. 2009. V. 110, № 2. P. 93–97.
- Aschner M., West A.K. The role of MT in neurological disorders // Journal of Alzheimer's Disease. 2005. Nov. V. 8, № 2. P. 139–145.
- Громова О.А., Сотникова Н.Ю., Катаев С.И. и др. Протективная роль церебролизин-индуцированной экспрессии генов металлотионеина-1 и металлотионеина-2 при церебральной очаговой ишемии у крыс // Цитокины и воспаление. 2005. № 1, С. 40–45.
- Margoshes M., Vallee B.L. A cadmium protein from equine kidney cortex // J. Am. Chem. Soc. 1957. V. 79, № 17. P. 4813–4814.
- Blindauer C.A. Metallothioneins with unusual residues: histidines as modulators of zinc affinity and reactivity // J. Inorg. Biochem. 2000. Mar. V. 102, № 3. P. 507–521. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2007.10.032. Epub. 2007. Nov. 28.
- Carpene E., Andreani G., Isani G. Metallothionein functions and structural characteristics // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2007. Dec. V. 21. Suppl. 1. P. 35–39.
- Ryvolova M. et al. Analytical methods for metallothionein detection // Current Analytical Chemistry. 2011. July. V. 7, № 3. P. 243–261.
- Hozumi I. et al. Metallothionein-3 is expressed in the brain and various peripheral organs of the rat // J. Neurosci. Lett. 2008. Jun. V. 438, № 1. P. 54–58. doi: 10.1016/j.neulet.2008.04.047. Epub. 2008. Apr. 18.
- Skutkova H. et al. Structure, Polymorphisms and Electrochemistry of Mammalian Metallothioneins – A Review // Int. J. Electrochem. Sci. 2012. Dec. V. 7, № 12. P. 12415–12431.
- Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. Роль металлотионеина в транспорте металлов в организме // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2009. № 4 (18). С. 44–58.
- Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М., Большой Д.В., Шитко Е.С. Роль металлотионеинов в обеспечении гомеостаза цинка при беременности // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011. № 4 (26). С. 96–102.
- Николаев А.Я. Биологическая химия. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство, 2004. С. 144–145.
- Cousins R.J. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin // Physiol. Rev. 1985. V. 65, № 2. P. 238–309.
- Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Токсикология металлов в решении задач охраны здоровья населения и окружающей среды // Причерноморский экологичный бюллетень. 2003. № 1 (7). С. 93–100.
- Egli D. et al. The four members of the Drosophila metallothionein family exhibit distinct yet overlapping roles in heavy metals homeostasis and detoxification // Genes

- Cell. 2006. Jun. V. 11, № 6. P. 647–658.
18. *Formigari A., Irato P., Santon A.* Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects // *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.* 2007. Nov. V. 146, № 4. P. 443–459.
 19. *Yamasaki S. et al.* Zinc is a novel intracellular second messenger // *J. Cell. Biol.* 2007. May. V. 177, № 4. P. 637–645.
 20. *Kimura T., Itoh N.* Function of metallothionein in gene expression and signal transduction: Newly found protective role of metallothionein // *Journal of Healthy Science.* 2008. V. 54, № 3. P. 251–260. doi: 10.1248/jhs.54.251.
 21. *West A.K. et al.* Metallothionein in the central nervous system: Roles in protection, regeneration and cognition // *Neurotoxicology.* 2008. May. V. 29, № 3. P. 489–503. doi: 10.1016/j.neuro.2007.12.006. Epub. 2008. Jan. 19.
 22. *Dufault R. et al.* A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States // *Clin. Epigenetics.* 2012. Apr. V. 4, № 1. doi: 10.1186/1868-7083-4-6.
 23. *Kim Jong-Heon et al.* Amyloid neurotoxicity is attenuated by metallothionein: dual mechanisms at work // *J. Neurochem.* 2012. V. 121, № 5. P. 751–762.
 24. *Uchida Y. et al.* The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein // *Neuron.* 1991. Aug. V. 7, № 2. P. 337–347.
 25. *Uchida Y.* Growth-inhibitory factor, metallothionein-like protein, and neurodegenerative diseases // *Biol. Signals.* 1994. Jul-Aug. V. 36, № 4. P. 211–215.
 26. *Ruttkay-Nedecky B. et al.* The Role of Metallothionein in Oxidative Stress // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14, № 3. P. 6044–6066. doi: 10.3390/ijms14036044.
 27. *Sharma S. et al.* Biomarkers in Parkinson's disease (recent update) // *Neurochem. Int.* 2013. Sep. V. 63, № 3. P. 201–229. doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005.
 28. *Казанбаев Р.Т., Прохоренков В.И., Яковлева Т.А., Васильева Е.Ю.* Иммунологические механизмы развития аллергических дерматозов // *Сиб. мед. обозрение.* 2013. № 4. С. 9–13.
 29. *Sears M.E.* Chelation: Harnessing and enhancing heavy metal detoxification – a review // *The Scientific World Journal.* V. 2013, Article ID 219840. 13 p. doi.org/10.1155/2013/219840.
 30. *Inoue K., Takano H.* Metallothionein as a Therapeutic Molecular Target against Human Diseases // *Curr. Pharm. Biotechnology.* 2013. Mar. V. 14, № 4. P. 391–393.
 31. *Hidalgo J. et al.* Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system // *Brain Research Bulletin.* 2001. May. V. 55, № 2. P. 133–145.
 32. *Ito Y., Tanaka H., Hara H.* The Potential Roles of Metallothionein as a Therapeutic Target for Cerebral Ischemia and Retinal Diseases // *Curr. Pharm. Biotechnology.* 2013. Mar. V. 14, № 4. P. 400–407.
 33. *Tsuruma K. et al.* Metallothionein-III Deficiency Exacerbates Light-Induced Retinal Degeneration // *IOVS.* 2012. Nov. V. 53, № 12. P. 7896–7903. doi: 10.1167/iovs.12-10165.
 34. *You Ho Jin et al.* Protective effect of metallothionein-III on DNA damage in response to reactive oxygen species // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects.* 2002. Oct. V. 1573, № 1. P. 33–38.
 35. *Manso Y. et al.* Characterization of the role of metallothionein-3 in an animal model of Alzheimer's disease // *Cell. Mol. Life Sci.* 2012. Nov. V. 69. P. 3683–3700. doi: 10.1007/s00018-012-1047-9. Epub. 2012. Jun. 22.
 36. *Nagamine T.* Significance of Metallothionein Expression in Liver Disease // *Curr. Pharm. Biotechnology.* 2013. Mar. V. 14, № 4. P. 420–426.
 37. *Sato M. et al.* Obesity and Metallothionein // *Curr. Pharm. Biotechnology.* 2013. Mar. V. 14, № 4. P. 432–440.
 38. *Takahashi S.* Molecular functions of metallothionein and its role in hematological malignancies // *Journal of Hematology & Oncology.* 2012. 5:41. doi: 10.1186/1756-8722-5-41.
 39. *Penkowa M.* Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology // *FEBS Journal.* 2006. May. V. 273, № 9. P. 1857–1870.
 40. *Swindell W.R.* Metallothionein and the Biology of Aging // *Ageing Res. Rev.* 2011. Jan. V. 10, № 1. P. 132–145. doi: 10.1016/j.arr.2010.09.007. Epub. 2010. Oct. 8.
 41. *Liang L. et al.* Activation of the Complete Mouse Metallothionein Gene Locus in the Maternal Deciduum // *Molecular reproduction and development.* 1996. Jan. V. 43, № 1. P. 25–37.
 42. *Meloni G. et al.* Organization and Assembly of Metal-Thiolate Clusters in Epithelium-specific Metallothionein-4 // *The Journal of Biological Chemistry.* 2006. May. V. 281, № 21. P. 14588–14595. Epub. 2006. Mar. 23.
 43. *Nuño-Ayala M. et al.* Cystathionine – synthase deficiency causes infertility by impairing decidualization and gene expression networks in uterus implantation sites // *Physiol Genomics.* 2012. Jul. V. 44, № 14. P. 702–716. doi: 10.1152/physiolgenomics.00189.2010. Epub. 2012. May 22.
 44. *Quaife Carol J. et al.* Induction of a New Metallothionein Isoform (MT-IV) Occurs during Differentiation of Stratified Squamous Epithelia // *Biochemistry.* 1994. Jun. V. 33, № 23. P. 7250–7259.

Поступила в редакцию 11.02.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

Кутяков Виктор Андреевич (✉), КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Салмина Алла Борисовна – д-р мед. наук, профессор КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

✉ **Салмина Алла Борисовна**, тел. 8 (391) 228 07 69; e-mail: allasalmina@mail.ru

METALLOTHIONEINS AS SENSORS AND CONTROLS EXCHANGE OF METALS IN THE CELLS

Kutyakov V.A., Salmina A.B.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The basic information on the classification, structure, induction and degradation, functions of the protein family – metallothionein (MT), including CNS in health and disease are presented in this review. It was found that four major isoforms of metallothionein perform different biological roles, are localized in different tissues. Induction of MT is a universal reaction to the impact of a variety of stress factors. In recent years, understanding of the role of metallothioneins in metal homeostasis in the tissues in normal and pathological conditions have changed significantly. Notes polyfunctionality metallothioneins (transport of metal ions, maintaining redox reactions, tread, signal, modulated and regulatory functions) and their impact on basic cellular functions such as proliferation, differentiation, programmed cell death. Furthermore, a special role is shown MT in the pathogenesis of cardiovascular, neurodegenerative and neoplastic disorders.

Currently, these molecules are increasingly considered as potential targets for therapy of a wide range of diseases and the development of targeted approaches to the regulation of expression of MT – one of the promising areas of pharmacology and toxicology. Stressed the safety of metallothioneins as therapeutic agents.

KEY WORDS: metallothionein, central nervous system, metals.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 91–99

References

- Davis S.R., Cousins R. Metallothionein Expression in Animals: A Physiological Perspective on Function. *J. J. Nutr.*, 2000, May, vol. 130, no. 5, pp. 1085–1088.
- Fujiwara Y., Satoh M. Protective Role of Metallothionein in Chemical and Radiation Carcinogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnology*, 2013, Mar., vol. 14, no. 4, pp. 394–399.
- Krizkova S. et al. Metallothionein – a promising tool for cancer diagnostics. *Bratisl. Med. J. – Bratisl. Lek. Listy*, 2009, vol. 110, no. 2, pp. 93–97.
- Aschner M., West A.K. The role of MT in neurological disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2005, Nov., vol. 8, no. 2, pp. 139–145.
- Gromova O.A., Sotnikova N.Yu., Katayev S.I. et al. Protective role of the tserbrolizin-induced expression of genes metallothionein-1 and metallothionein-2 at cerebral focal ischemia at rats. *Tsitokins and an inflammation*, 2005, no. 1, pp. 40–45 (in Russian).
- Margoshes M., Vallee B.L. A cadmium protein from equine kidney cortex. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, vol. 79, no. 17, pp. 4813–4814.
- Blindauer C.A. Metallothioneins with unusual residues: histidines as modulators of zinc affinity and reactivity. *J. Inorg. Biochem.*, 2000, Mar., vol. 102, no. 3, pp. 507–521. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2007.10.032. Epub. 2007. Nov. 28.
- Carpene E., Andreani G., Isani G. Metallothionein functions and structural characteristics. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biologym.*, 2007. Dec., vol. 21, suppl. 1, pp. 35–39.
- Ryvolova M. et al. Analytical methods for metallothionein detection. *Current Analytical Chemistry*, 2011, July, vol. 7, no. 3, pp. 243–261.
- Hozumi I. et al. Metallothionein-3 is expressed in the brain and various peripheral organs of the rat. *J. Neurosci. Lett.*, 2008, Jun, vol. 438, no. 1, pp. 54–58. doi: 10.1016/j.neulet.2008.04.047. Epub. 2008. Apr. 18.
- Skutkova H., et al. Structure, Polymorphisms and Electrochemistry of Mammalian Metallothioneins – A Review. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2012, Dec., vol. 7, no. 12, pp. 12415–12431.
- Pykhteeva E.G. Metallothionein: biological functions. Role of Metallothionein in transport of metals in an organism. *Actual problems of transport medicine*, 2009, no. 4 (18), pp. 44–58 (in Russian).
- Pykhteeva E.G., Schafran L.M., Bolshoy D.V., Shitko E.S. Role of metallothioneins in providing a homeostasis of zinc at pregnancy. *Actual problems of transport medicine*, 2011, no. 4 (26), pp. 96–102 (in Russian).
- Nikolaev A.Ya. *Biological chemistry. 3-rd ed. Res. and additional.* Moscow, Medical inform. agency Publ., 2004, pp. 144–145 (in Russian).
- Cousins R.J. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.*, 1985, vol. 65, no. 2, pp. 238–309.
- Schafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V. Toxicology of metals in the solution of problems of public health care and environment. *Prichernomorsky Ekologichny Bulletin*, 2003, no. 1 (7), pp. 93–100 (in Russian).
- Egli D. et al. The four members of the Drosophila metallothionein family exhibit distinct yet overlapping roles

- in heavy metals homeostasis and detoxification. *Genes Cell*, 2006, Jun., vol. 11, no. 6, pp. 647–658.
18. Formigari A., Irato P., Santon A. Zinc, antioxidant systems and metallothionein in metal mediated-apoptosis: biochemical and cytochemical aspects. *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.*, 2007, Nov., vol. 146, no. 4, pp. 443–459.
 19. Yamasaki S. et al. Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell. Biol.*, 2007, May, vol. 177, no. 4, pp. 637–645.
 20. Kimura T., Itoh N. Function of metallothionein in gene expression and signal transduction: Newly found protective role of metallothionein. *Journal of Healthy Science*, 2008, vol. 54, no. 3, pp. 251–260. doi: 10.1248/jhs.54.251.
 21. West A.K. et al. Metallothionein in the central nervous system: Roles in protection, regeneration and cognition. *Neurotoxicology*, 2008, May, vol. 29, no. 3, pp. 489–503. doi: 10.1016/j.neuro.2007.12.006. Epub. 2008. Jan. 19.
 22. Dufault R. et al. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States. *Clin. Epigenetics*, 2012, Apr., vol. 4, no. 1. doi: 10.1186/1868-7083-4-6.
 23. Kim Jong-Heon et al. Amyloid neurotoxicity is attenuated by metallothionein: dual mechanisms at work. *J. Neurochem.*, 2012, vol. 121, no. 5, pp. 751–762.
 24. Uchida Y. et al. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron.*, 1991, Aug., vol. 7, no. 2, pp. 337–347.
 25. Uchida Y. Growth-inhibitory factor, metallothionein-like protein, and neurodegenerative diseases. *Biol. Signals*, 1994, Jul–Aug., vol. 36, no. 4, pp. 211–215.
 26. Ruttkay-Nedecky B. et al. The Role of Metallothionein in Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 6044–6066. doi: 10.3390/ijms14036044.
 27. Kazanbaev R.T., Prohorenkov V.I., Yakovleva T.A., Vasilieva E.Yu. Immunological mechanisms in development of the allergic dermatoses. *Siberian Medical Review*, 2013, no. 4, pp. 9–13 (in Russian).
 28. Sharma S. et al. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochem. Int.*, 2013, Sep., vol. 63, no. 3, pp. 201–229. doi.org/10.1016/j.neuint.2013.06.005.
 29. Sears M.E. Chelation: Harnessing and enhancing heavy metal detoxification – a review. *The Scientific World Journal*, vol. 2013, Article ID 219840, 13 p. doi.org/10.1155/2013/219840.
 30. Inoue K., Takano H. Metallothionein as a Therapeutic Molecular Target against Human Diseases. *Curr. Pharm. Biotechnology*, 2013, Mar., vol. 14, no. 4, pp. 391–393.
 31. Hidalgo J. et al. Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 2001, May, vol. 55, no. 2, pp. 133–145.
 32. Ito Y., Tanaka H., Hara H. The Potential Roles of Metallothionein as a Therapeutic Target for Cerebral Ischemia and Retinal Diseases. *Curr. Pharm. Biotechnology*, 2013, Mar., vol. 14, no. 4, pp. 400–407.
 33. Tsuruma K. et al. Metallothionein-III Deficiency Exacerbates Light-Induced Retinal Degeneration. *IOVS*, 2012, Nov., vol. 53, no. 12, pp. 7896–7903. doi: 10.1167/iovs.12-10165.
 34. You Ho Jin et al. Protective effect of metallothionein-III on DNA damage in response to reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 2002, Oct., vol. 1573, no. 1, pp. 33–38.
 35. Manso Y. et al. Characterization of the role of metallothionein-3 in an animal model of Alzheimer's disease. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2012, Nov., vol. 69, pp. 3683–3700. doi: 10.1007/s00018-012-1047-9. Epub. 2012. Jun. 22.
 36. Nagamine T. Significance of Metallothionein Expression in Liver Disease. *Curr. Pharm. Biotechnology*, 2013, Mar., vol. 14, no. 4, pp. 420–426.
 37. Sato M. et al. Obesity and Metallothionein. *Curr. Pharm. Biotechnology*, 2013, Mar., vol. 14, no. 4, pp. 432–440.
 38. Takahashi S. Molecular functions of metallothionein and its role in hematological malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, 2012, 5:41. doi: 10.1186/1756-8722-5-41.
 39. Penkowa M. Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology. *FEBS Journal*, 2006, May., vol. 273, no. 9, pp. 1857–1870.
 40. Swindell W.R. Metallothionein and the Biology of Aging. *Ageing Res. Rev.*, 2011, Jan., vol. 10, no. 1, pp. 132–145. doi: 10.1016/j.arr.2010.09.007. Epub. 2010. Oct. 8.
 41. Liang L. et al. Activation of the Complete Mouse Metallothionein Gene Locus in the Maternal Deciduum. *Molecular reproduction and development*, 1996, Jan., vol. 43, no. 1, pp. 25–37.
 42. Meloni G. et al. Organization and Assembly of Metal-Thiolate Clusters in Epithelium-specific Metallothionein-4. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, May, vol. 281, no. 21, pp. 14588–14595. Epub. 2006. Mar. 23.
 43. Nuño-Ayala M. et al. Cystathionine – synthase deficiency causes infertility by impairing decidualization and gene expression networks in uterus implantation sites. *Physiol Genomics*, 2012, Jul., vol. 44, no. 14, pp. 702–716. doi: 10.1152/physiolgenomics.00189.2010. Epub. 2012. May 22.
 44. Quaiife Carol J. et al. Induction of a New Metallothionein Isoform (MT-IV) Occurs during Differentiation of Stratified Squamous Epithelia. *Biochemistry*, 1994, Jun., vol. 33, no. 23, pp. 7250–7259.

Kutyakov Victor A. (✉), V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Salmina Alla B., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ **Salmina Alla B.**, Ph. +7 (391) 228-07-69; e-mail: allasalmina@mail.ru