

Научная статья

УДК 616-092.9

DOI 10.47475/2409-4102-2026-33-1-84-97

ГЛИКОПРОТЕИН-Р (АВСВ1): СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

**Вадим Эдуардович Цейликман¹, Владислав Андреевич Шатилов²,
Максим Сергеевич Жуков³, Георгий Нерсесович Патрикян⁴,
Тимур Линарович Хайбулин⁵**

¹Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vadimed@yandex.ru, 0000-0001-6430-030X

²Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, vlad.shatilov.2018@mail.ru, 0000-0001-9405-0348

³Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, whitebug23@mail.ru, 0009-0000-6347-6370

⁴Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, georgiy.patrikyan@gmail.com, 0009-0009-9059-3156

⁵Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия, tnmyp2001@yandex.ru, 0009-0006-4851-1813

Аннотация. Гликопротеин-Р (АВСВ1) является ключевым компонентом системы биозащиты организма, опосредуя АТР-зависимый транспорт широкого спектра ксенобиотиков и лекарственных веществ. Данный обзор посвящен анализу структурно-функциональных характеристик этого трансмембранного белка семейства АВС-транспортеров. Описана молекулярная архитектура гликопротеина-Р. Обсуждаются механизмы регуляции экспрессии белка на уровне транскрипции через ядерные рецепторы (PXR, CAR), а также посттрансляционные модификации, определяющие его активность и чувствительность к действию индукторов и ингибиторов. Анализируется клиническое значение гликопротеина-Р в контексте множественной лекарственной устойчивости при онкологических заболеваниях, а также его роль в фармакокинетике и биодоступности терапевтических препаратов.

Ключевые слова: гликопротеин-Р, АВСВ1, АВС-транспортеры, множественная лекарственная устойчивость, ксенобиотики, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия

Для цитирования: Цейликман В. Э., Шатилов В. А., Жуков М. С., Патрикян Г. Н., Хайбулин Т. Л. Гликопротеин-Р (АВСВ1): структурно-функциональная организация, молекулярно-генетические механизмы регуляции активности, молекулярный механизм действия и клиническое значение при множественной лекарственной устойчивости // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2025. 2026. № 1 (33). С. 84–97. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-33-1-84-97.

Original article

GLYCOPROTEIN-P (ABCBI): STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION, MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF ACTIVITY REGULATION, MOLECULAR MECHANISM OF ACTION AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN MULTIPLE-DRUG RESISTANCE

**Vadim E. Tseilikman¹, Vladislav A. Shatilov², Maxim S. Zhukov³, Georgiy N. Patrikyan⁴,
Timur L. Khaibulin⁵**

¹Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vadimed@yandex.ru, 0000-0001-6430-030X

²Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, vlad.shatilov.2018@mail.ru, 0000-0001-9405-0348

³Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, whitebug23@mail.ru, 0009-0000-6347-6370

⁴Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, georgiy.patrikyan@gmail.com, 0009-0009-9059-3156

⁵Chelyabinsky State University, Chelyabinsk, Russia, tnmyp2001@yandex.ru, 0009-0006-4851-1813

Abstract. P-glycoprotein (ABCB1) is a key component of the body's biodefense system, mediating ATP-dependent transport of a wide range of xenobiotics and drugs. This review analyzes the structural and functional characteristics of this transmembrane protein of the ABC transporter family. The molecular architecture of P-glycoprotein is described. The mechanisms of transcriptional regulation of protein expression via nuclear receptors (PXR, CAR) are discussed, as well as the post-translational modifications that determine its activity and sensitivity to inducers and inhibitors. The clinical significance of P-glycoprotein in the context of multidrug resistance in cancer, as well as its role in the pharmacokinetics and bioavailability of therapeutic drugs, are analyzed.

Keywords: P-glycoprotein, ABCB1, ABC transporters, multidrug resistance, xenobiotics, pharmacokinetics, drug interactions

For citation: Tseylikman VE, Shatilov VA, Zhukov MS, Patrikyan GN, Khaibulin TL. Glycoprotein-P (ABCB1): Structural-Functional Organization, Molecular-Genetic Mechanisms of Activity Regulation, Molecular Mechanism of Action and Clinical Significance in Multiple-Drug Resistance. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Healthcare.* 2026;(1(33):84-97. DOI: 10.47475/2409-4102-2026-33-1-84-97. (In Russ.).

Введение. Гликопротеин-Р (P-гр, ABCB1) представляет собой один из наиболее исследуемых и физиологически значимых трансмембранных транспортных белков в организме человека. Принадлежит к семейству АТР-связывающих кассетных транспортеров (ABC-транспортеров), этот белок выполняет критическую роль в защите организма от ксенобиотиков, обеспечивая детоксикацию и элиминацию токсических соединений. Историческое открытие гликопротеина-Р связано с исследованием феномена множественной лекарственной устойчивости (MDR) в опухолевых клетках, однако последующие исследования продемонстрировали его фундаментальное значение для функционирования гистогематических барьеров, включая гематоэнцефалический, гематотестикулярный и плацентарный барьеры.

Двойственная функция гликопротеина-Р определяет его исключительное значение для современной фармакологии и терапии. С одной стороны, этот белок осуществляет защитную функцию, предотвращая накопление липофильных соединений в чувствительных тканях и обеспечивая выведение потенциально токсических веществ. С другой стороны, этот же механизм является причиной клинически значимой резистентности к противоопухолевым препаратам и другим терапевтическим средствам, существенно ограничивая эффективность лечения. Понимание структурных особенностей, механизмов регуляции и функциональных характеристик гликопротеина-Р необходимо для рационального проектирования новых лекарственных препаратов и оптимизации существующей терапевтической практики. Данная обзорная статья представляет комплексный анализ современных знаний о гликопротеине-Р, включая его молекулярную организацию, механизмы регуляции, участие в биотрансформа-

ции ксенобиотиков и роль в развитии лекарственной резистентности при онкологических заболеваниях.

Общая информация по гликопротеину-Р. Гликопротеин-Р (Pgr, ABCB1), принадлежит к надсемейству АТР-связывающих кассетных транспортеров (ABC-транспортеров), и представляет собой один из ключевых трансмембранных транспортных белков. Он играет ведущую роль в защите организма от ксенобиотиков и активно участвует в выведении токсинов. Был открыт при исследовании феномена множественной лекарственной устойчивости (MDR) опухолевых клеток, Р-гликопротеин впоследствии был идентифицирован как критический компонент гистогематических барьеров, определяющий фармакокинетику и биодоступность широкого спектра терапевтических средств [3].

Физиологическая функция гликопротеина-Р заключается в АТР-зависимом выведении липофильных соединений из клетки, что предотвращает их накопление в чувствительных тканях. Белок экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника, гепатоцитов, проксимальных канальцев почек, а также в эндотелии гематоэнцефалического, гематотестикулярного и плацентарного барьеров. Такая локализация позволяет гликопротеину-Р контролировать процессы всасывания, распределения и выведения субстратов, выступая первой линией биохимической защиты [38].

Этот же механизм, обеспечивающий физиологическую детоксикацию, лежит в основе клинически значимой резистентности к химиотерапевтическим препаратам при онкологических заболеваниях, существенно ограничивая эффективность терапии [3].

Структурно гликопротеина-Р представляет собой гликозилированный белок массой около

170 кДа, состоящий из двух симметричных доменов, каждая из которых включает трансмембранный домен, формирующий пору для транспорта, и цитоплазматический нуклеотид-связывающий домен. Широкий спектр субстратов Р-гликопротеина — от противоопухолевых агентов и антибиотиков до сердечных гликозидов и иммунодепрессантов — объясняется наличием объемного гидрофобного субстрат-связывающего кармана, способного взаимодействовать с разнородными молекулами [4]. Экспрессия и активность белка регулируются комплексно, включая контроль на уровне транскрипции через ядерные рецепторы (PXR, CAR), а также посттрансляционные модификации, что делает его чувствительным к действию индукторов и ингибиторов, часто обуславливая значимые лекарственные взаимодействия [9].

Гликопротеин-Р является центральным элементом системы биотрансформации и элиминации ксенобиотиков, а его двойственная роль, от поддержания гомеостаза до опосредования лекарственной резистентности определяет необходимость всестороннего изучения для рационального проектирования лекарственной терапии.

Строение гликопротеина-Р. Как уже упоминалось гликопротеин-Р (Pgp, ABCB1) представляет собой трансмембранный белок массой приблизительно 170 кДа, состоящий из 1280 аминокислотных остатков и принадлежащий к подсемейству В (MDR/TAP) обширного семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC-транспортеров) [3]. Структурная организация гликопротеина-Р является повторяющейся и симметричной, что отражает общий принцип построения ABC-транспортеров. Белок состоит из двух гомологичных половин, каждая из которых включает гидрофобный трансмембранный домен (ТМД) и цитоплазматический нуклеотид-связывающий домен (НСД). Эти два домена образуют минимальную функциональную единицу транспортера [4].

Каждый ТМД образован шестью альфаспиральями, пронизывающими стенку клетки, в сумме 12 трансмембранных сегментов. Гидрофобные спирали формируют обширную полость внутри мембраны, так называемый «субстратсвязывающий карман», характеризующийся высокой пластичностью. Эта полость выстлана преимущественно ароматическими и гидрофобными остатками, что предопределяет способность гликопро-

теина-Р взаимодействовать с чрезвычайно широким спектром лиофильных соединений различной химической природы [5]. Важно отметить, что в формировании кармана участвуют спирали как с одной, так и с другой половины белка, что обеспечивает кооперативность при связывании.

Нуклеотид-связывающие домены расположены в цитоплазме и содержат высоко консервативные мотивы Уокера А, Уокера В и ABC-сигнатуры (С-петлю), необходимые для связывания и гидролиза АТФ. НСДs представляют собой глобулярные структуры, которые в процессе каталитического цикла образуют плотный димер, сближаясь по типу «голова-к-хвосту». Этот димер служит молекулярным двигателем, преобразующим химическую энергию гидролиза АТФ в механическую работу конформационных перестроек трансмембранных доменов [3; 27].

Между ТМД и НСД расположены так называемые внутриклеточные шарнирные домены (или домены сцепления, ICD), которые играют критическую роль в передаче сигнала от НСД к ТМД. Эти структуры, обогащенные остатками глутамина и глутаминовой кислоты, функционируют как эластичные «рычаги», обеспечивая координированное движение спиралей при смене конформаций белка [42].

Важным аспектом является N-гликозилирование гликопротеина-Р. Белок содержит три потенциальных сайта гликозилирования (аспарагиновые остатки) во внеклеточной петле между трансмембранными сегментами 1 и 2. Присоединение сложных олигосахаридных цепей общей массой около 10 кДа, обеспечивает правильный фолдинг, стабильность белка в мембране, и защищает его от протеолиза [7].

Согласно современным данным, полученным методами криоэлектронной микроскопии, в отсутствие субстрата и АТФ гликопротеин-Р преимущественно находится в «инвертированной» конформации с открытием субстрат-связывающего кармана внутрь клетки. Связывание субстрата в гидрофобной полости индуцирует конформационные изменения, облегчающие последующее связывание АТФ. Димеризация НСД и гидролиз двух молекул АТФ запускает изменение конформации — переход в «наружную» конформацию с резким снижением аффинности к субстрату и его высвобождением во внеклеточную среду. Завершение цикла и диссоциация продуктов гидролиза (АДФ и неорганического

фосфата) возвращают белок в исходное состояние [27; 34].

Регуляция активности гликопротеин-Р представляет из себя многоуровневую и сложно организованную систему затрагивающую такие процессы как транскрипцию, трансдукцию сигнала, посттрансляционные модификации, внутриклеточный транспорт до локализации в мембране и субстрат-зависимые механизмы («выкачивание» субстратных молекул из клетки). Исходя из выше сказанного представляется разумным понимать, что активность ABCB1 регулируется не только на генетическом, но и на динамическом уровне его расположения и модуляции конформационных возможностей при взаимодействии с лигандными молекулами.

Регуляция активности и транспортировка гликопротеина-Р. В настоящее время можно выделить 2 основных уровня регуляции активности ABCB1:

1) Транскрипционная регуляция

Наиболее интересным, обеспечивающим «быстрый» динамический ответ, механизмом транскрипционной регуляции ABCB1 является его активация посредством ядерного рецептора — прегнан-Х-рецептора (PXR/NR1I2) или/и конститутивного андростанового рецептора (CAR, NR1I3). Данный механизм является наиболее «биологически логичной» т. к. PXR выполняет роль сенсора большинства различных цитотоксических соединений, активируемых его напрямую, а CAR имеет более высокую специфичность и направлен на выявление производных андростанов (видовая специфичность) и некоторых производных схожих с фенобарбиталом, различных ингибиторов ферменты 1 и 2 стадии метаболизма лекарств, обеспечивающих не прямую активацию, возможно «критическую» индукцию экспрессии ABCB1. Механизм активации через действия PXR проявляется в связывании с гидрофобными лигандами, их «освобождении» от HSP90 и HSP70 и последующей гетеродимеризации с ретиноидным внутриклеточным рецептором X (RXR). Так как в промоторной области гена ABCB1 содержится последовательность, ассоциированная с данным гетеродимером PXR-RXR, то это запускается механизм транскрипции мРНК ABCB1, а именно конформационное изменение ДНК-связывающего домена PXR. В зависимости от «предшественника» активация может происходить либо через XREM (PXR), либо через PBREM (CAR) элементы

промоутера. Также PXR-RXR комплекс трансдуцирует сигнал опосредованно через коактиватор стероидного рецептора 1, 2 и 3 (SRC1/2/3) с собственной гистоновой ацетилтрансферазой (НАТ), что способствуют модуляции сигнала через различные вторичные мессенджеры, такие как CBP, p300, CARM1 и PRMT1. Таким образом происходит формирование каскадного механизма, опосредованного только PXR [45].

Активация синтеза гликопротеина-Р через NF-κB играет центральную роль при развитии лекарственной резистентности. Сам механизм опосредованный через NF-κB представляет из себя «антикаскадный путь» и инициируется различными факторами. Так, одним из возможных механизмов является активация рецепторов PRRs и TNF, что приводит к индукции TRADD, который, в свою очередь, привлекает сигнальный белок RIP1 и TRAF2. Они же в свою очередь активируют TAK1, которая далее фосфорилирует IKK, специфически фосфорилируя IκBα. «Активная» IκBα, косвенным путем через убиквитирование, способствует высвобождению и транслокации NF-κB. Также активация NF-κB через TNFα возможно посредством активации NOS и изоформы PKCβ2, которые по средствам различных вторичных мессенджеров активирует NF-κB для усиления транскрипции ABCB1. Еще одним механизмом регулирования ABCB1 является воздействие сульфорофана, который вызывает окислительный стресс и тем самым активирует нейропротекторный молекулярного сенсор окислительного стресса, ядерный фактора эритроидного происхождения 2-подобного 2 (Nrf2), он косвенно активирует NF-κB посредством сигналов через p53 и p38. Также индукция синтеза ABCB1 опосредована через активацию посредством избыточной секреции глутамата, который воздействуя на NMDA активирует фосфолипазу A2, она в свою очередь высвобождает арахидоновую кислоту которая модифицируясь под действием COX-2 в простагландин E2 через рецептор EP-1, который активирует NF-κB [20].

Индукция транскрипции гена ABCB1 может происходить посредством глюкокортикоидного рецептора, т. к. содержит четко идентифицированный GRE в своей промоторной последовательности. Данный аспект этой регуляции заключается в формировании своеобразного ответа на адаптационный механизм опосредованный гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью.

Так в условиях хронического стресса происходит повышение уровня мРНК ABCB1 в коре надпочечников, ассоциированных с уменьшением концентрации кортикостероидов в самих клетках, что указывает на ответный адаптационный механизм при общем адаптационном механизме. Индукция транскрипции, посредством данной системы, представляет собой образования комплекса лиганд-рецептор с последующей гетеродимеризацией с HSP90, через FKBP5 взаимодействие, обеспечивающее правильное складывание комплекса и его ядерную транслокацию [33; 47].

NF-κB связывается с ассоциированным участком в промоторной области гена, включая ABCB1. Стоит отметить что данные пути активируют не только синтез Р-гликопротеина, но и ряд генов, участвующих в метаболизме различных соединений, обладающих цитотоксичностью, например, ферментов и другие транспортных белков.

2) Посттрансляционные модификации

Наиболее часто фосфорилирование является «переключателем» активности различных метаболических путей. Гликопротеин-Р не стал исключением, так были обнаружены множественные сайты фосфорилирования в структуре ABCB1, в частности в «R-подобном» домене связывающим между собой трансмембранные домены. Одним из ферментов участвующим в данном катализе является протеинкиназа С, которая фосфорилирует ABCB1 по серинам 661, 667 и 671 в «R-подобном» домене. Протеинкиназа А также может фосфорилировать ABCB1, серины в положении 667 и 671. Более того, казеинкиназа 2 фосфорилирует до пяти сайтов ABCB1 в внутри «R-подобного» домена, сходным образом с РКС и РКА. Также стимулирование фосфорилирования гликопротеина-Р связано с ГТФ. Так, внутриклеточное соотношение АТФ/ГТФ имеет отчетливое влияние на статус его фосфорилирования, а в совокупности с теоретической способностью протинкиназы-С также фосфорилировать по определенным сериновым остаткам (в зависимости от треониновых) и участие NOS в активации гуанилатциклазной системы, ассоциированной с изменением активности ABCB1, то молекулярно-биохимический/физиологический смысл таких механизмов заключается в регуляции АТФ-азной активности ABCB1. А учитывая противоречивые данные о влиянии фосфорилирования на активность ABCB1, возможно предположить, что в совокупности с увеличением активности гликопро-

теина-Р вследствие истощение не ферментативных систем, в частности, глутатиона, и индукции экспрессии накопление перекиси водорода и прочих АФК, а также активации НАДФН-оксидазы, сопряженной с генерацией синтеза АТФ и по совместительству главным механизмом генерации АФК в митохондриях, указывает на способность перекрестной регуляции между различными механизмами и их разной интенсивности, обеспечивающих энергетический статус клетки и активности ABCB1 [2; 42].

Обратным процессом, деактивирующим гликопротеин-Р, но связанным с фосфорилированием является MAPK и, в частности, RSK1. Активация данного каскадного механизма MEK-ERK-RSK приводит к фосфорилированию фермента UBE2R1 по остатку треонина 162 и запускает процесс его деградации, однако при распознавании ABCB1 FBXO15, убиквитированию подвергается последний. Специфичность его дальнейшей деградации проявляется в распознавании полиубиквитинированного продукта приводящее к расщеплению 26S протеасомой. Регулирующим фактором данного механизма выступает SKP1, что, ассоциировавшись с FBXO15, дополнительно фосфорилирует и инактивирует UBE2R1, при этом эффективность убиквитинирования ABCB1 снижается, что приводит к его сохранению [26].

Помимо выше описанного посттрансляционного фосфорилирования, который играет важную роль в фолдинге и последующей транспортировке ABCB1 является N-гликозилирование. ABCB1 синтезируется гранулярном ЭПР как белок с массой 150 кДа при этом по месту синтеза происходит его первичное гликозилирование, защищая от преждевременного расщепления протеазами. Далее в аппарате Гольджи происходит конечное гликозилирование с достижением зрелой формы массой 170 кДа. Следующим этапом ABCB1 транспортируется в везикулах, движущихся по цитоскелету или через интрацеллюлярную эндосомную систему. Малые GTPases Rab5 и RalA участвуют в регуляции внутриклеточного трафика ABCB1. Изоформа протеинкиназы А типа II и AKAP350 создают векторную доставку ABCB1, что оказывает высокую степень влияния на его функционирование в гепатоцитах [10].

Механизм действия Р-гликопротеина. Ключевой особенностью функционирования Р-гр является сложный, скоординированный процесс транслокации субстратов через плазматическую

мембрану. Этот процесс основан на тонкой аллостерической связи (дистанционном взаимодействии) между множественными сайтами связывания лекарственного субстрата, расположенными в трансмембранном домене (ТМД), и двумя каталитическими нуклеотид-связывающими доменами (NBD), ответственными за гидролиз АТФ [11].

Цикл транспорта можно представить, как последовательность нескольких взаимозависимых фаз:

Фаза распознавания и инициации

На начальном этапе липофильная молекула лекарственного средства, проникшая в клетку путем пассивной диффузии, взаимодействует со специфическими высокоаффинными сайтами связывания внутри гидрофобной полости трансмембранного домена Р-гр. Практически одновременно с этим событием происходит связывание молекулы АТФ с нуклеотид-связывающими доменами (NBD). Эти два процесса — связывание субстрата и нуклеотида — являются функционально сопряженными. Это сопряжение наглядно демонстрируется двумя фактами: во-первых, само связывание субстрата существенно стимулирует скорость гидролиза АТФ; во-вторых, для осуществления полноценного транспорта абсолютно необходима работа обоих NBD-доменов, что указывает на их кооперативное взаимодействие [6; 21; 23; 31].

Фаза конформационного перехода и димеризации NBD

Гидролиз первой молекулы АТФ (или, согласно некоторым моделям, само ее связывание) служит триггером для масштабной перестройки всей структуры белка. Два NBD-домена, расположенные в цитоплазме, сильно сближаются, формируя стабильный «сэндвич-димер», где две молекулы АТФ (или продукты их гидролиза) оказываются зажатыми («запертыми») на стыке между доменами [14]. Это сближение NBD через систему петель и α -спиралей передает механическое усилие на трансмембранные домены, вызывая их радикальное переориентирование.

Фаза транслокации и выброса субстрата

В результате конформационного переворота трансмембранных спиралей внутренняя полость, содержащая связанную молекулу субстрата, меняет свою топологию: из состояния, открытого внутрь клетки, она переходит в состояние, открытое наружу. Критически важным для успешного высвобождения субстрата является снижение его

аффинности к сайту связывания в этой новой конформации. Таким образом, белок последовательно переключается между состоянием с высокой аффинностью (что обеспечивает эффективный «захват» субстрата из мембраны или цитоплазмы) и состоянием с низкой аффинностью (что способствует его диссоциации во внеклеточное пространство) [37].

Фаза сброса и возврата в исходное состояние

После высвобождения молекулы лекарства во внешнюю среду белок не может немедленно начать новый цикл. Для этого ему необходимо вернуться в исходную конформацию с высокоаффинными сайтами, обращенными внутрь клетки. Эта завершающая фаза «перезарядки» или сброса требует второго акта гидролиза АТФ (или высвобождения уже гидролизованных продуктов). Данный этап предполагает размыкание NBD-димера, обратную перестройку трансмембранных доменов и восстановление исходной архитектуры сайта связывания субстрата, после чего транспортный цикл может быть иницирован заново [1].

Мутации и изменение активности Р-гликопротеина. Мутации в гене АВСВ1, кодирующем Р-гликопротеин, являются важнейшим фактором, определяющим его активность, и лежат в основе индивидуальных различий в эффективности и токсичности множества лекарств.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) — самые частые и клинически значимые:

- C1236T (rs1128503, экзон 12, синонимичный Gly412Gly)
- G2677T/A (rs2032582, экзон 21, несинонимичный Ala893Ser/Thr)
- C3435T (rs1045642, экзон 26, синонимичный Ile1145Ile)

Пионерская работа Hoffmeyer et al. (2000) впервые продемонстрировала, что синонимичный полиморфизм C3435T ассоциирован со сниженной экспрессией Р-гр в слизистой оболочке кишечника человека, что напрямую влияет на биодоступность субстратов [35].

Клинический эффект гаплотипов: Исследование Johne et al. (2002) на примере дигоксина показало, что носители гаплотипа Т-Т-Т (1236-2677-3435) имеют повышенные концентрации препарата в плазме по сравнению с носителями других гаплотипов. Это подтверждает, что для точного прогноза фенотипа необходимо учитывать гаплотип, а не отдельные SNPs [40].

Соматические мутации, приводящие к множественной лекарственной устойчивости (в онкологии).

В опухолевых клетках под давлением химиотерапии возникают не популяционные, а приобретенные изменения:

- Амплификация гена ABCB1: увеличение числа копий гена ведет к резкой гиперэкспрессии P-гр на мембране раковых клеток. Это классический механизм резистентности к доксорубину, таксанам, винкаалкалоидам, подробно описанный в обзоре Gottesman et al. (2002) [18].

- Мутации, изменяющие функцию: мутации в доменах связывания АТФ (NBD) могут повышать скорость гидролиза, а мутации в трансмембранных доменах — изменять сродство или спектр субстратов, что также способствует устойчивости [18].

Редкие инактивирующие мутации гликопротеина-P. Описаны случаи редких мутаций (например, нонсенс-мутации, делеции в критических доменах), приводящих к потере функции P-гр. Носители таких мутаций теоретически гиперчувствительны к субстратам P-гр из-за отсутствия защитного барьера в кишечнике и ГЭБ, однако в клинической практике они встречаются редко [13].

Биологические эффекты гликопротеина-P и связь с различными заболеваниями. P-гр синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме в виде предшественника полипептида массой 150 кДа, который после правильного сворачивания с помощью кальнексина и Hsc70 [16] подвергается дальнейшему гликозилированию и превращается в зрелый белок массой 170 кДа [19]. P-гр перемещается из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи (АГ) для гликозилирования, а затем встраивается в плазматическую мембрану. Механизм перемещения P-гр из эндоплазматического ретикулума в плазматическую мембрану до конца не изучен. Сообщалось, что для его транспортировки из эндоплазматического ретикулума в гранулезу необходимы микротрубочки [36], а также был предложен прямой или косвенный путь к плазматической мембране через внутриклеточный пул эндосом [12]. Нарушение процесса сворачивания или гликозилирования гликопротеинов (в том числе P-гр) может привести к быстрой деградации под действием протеасом [17].

P-гр является белком-переносчиком, экспрессирующимся на апикальной поверхности различных

нормальных тканей, например, на эпителиальных клетках почек, печени, кишечника, в эндотелиальных клетках головного мозга и плаценты, а также на поверхности многих опухолевых клеток [43; 44].

Гликолипид P способен транспортировать широкий спектр короткоцепочечных липидных молекул через плазматическую мембрану [44].

Было обнаружено, что он выводит из клетки множество лекарственных препаратов, у которых мало общего, кроме амфипатической структуры. Согласно одной из моделей механизма действия, MDR1 Pgr связывает амфипатическую молекулу в цитоплазматическом слое плазматической мембраны и перемещает её полярную группу через плазматическую мембрану, чтобы доставить молекулу в экстраплазматический слой плазматической мембраны [22]. Поскольку амфипатическая молекула теперь может диффундировать с поверхности клетки во внеклеточную среду, «переворачивающее» действие MDR1 Pgr приводит к чистому удалению субстрата из цитоплазмы. Используя АТФ, MDR1 Pgr может перекачивать лекарства против градиента концентрации, который в модели «переворачивающей» транслокации представляет собой градиент между цитоплазматическим и экстраплазматическим листками липидного бислоя плазматической мембраны.

Помимо выведения ксеноотоксинов из клеток, он может участвовать в организации естественных липидов, как короткоцепочечных, так и длинноцепочечных [43].

P-гликопротеин — это важнейший эффлюксный переносчик, который может существенно влиять на фармакокинетику различных лекарственных препаратов, воздействуя на их всасывание, распределение и выведение.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) серьезно ограничивает клиническое применение химиотерапии. P-гр был первым обнаруженным белком, связанным с лекарственной устойчивостью. В 1976 г. P-гр был идентифицирован в устойчивых к лекарствам клетках яичников китайского хомячка как мембранный гликопротеин с молекулярной массой ~170 кДа [25].

В многочисленных исследованиях сообщалось, что P-гр сверхэкспрессируется в различных опухолях, таких как остеосаркома, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [29], рак молочной железы [30], рак желудка [24], рак лёгких [8] и рак кишечника [39] что приводит к устойчивости к химиотерапии.

Избыточная экспрессия Р-гр снижает внутриклеточную концентрацию лекарственных препаратов и цитотоксичность за счёт того, что этот белок выполняет функцию насоса, выводящего из клеток цисплатин [32], паклитаксел [46], 5-фторурацил [15], доксорубин [28] и другие химиотерапевтические препараты.

Заключение. Гликопротеин-Р (АВСВ1) представляет собой фундаментальный элемент системы биотрансформации и элиминации ксенобиотиков, эволюционно сохраняемый у различных организмов и играющий центральную роль в поддержании гомеостаза организма. Анализ его структурных характеристик раскрывает молекулярную основу полифункциональности: уникальная архитектура субстрат-связывающего кармана, образованная двумя симметричными половинами белка, позволяет гликопротеину-Р взаимодействовать с чрезвычайно разнородными липофильными молекулами — от противоопухолевых агентов и антибиотиков до сердечных гликозидов и иммунодепрессантов. Эта полифункциональность обуславливает как защитную функцию в физиологических условиях, так и патологические последствия при их патологических состояниях.

Комплексная регуляция экспрессии и активности гликопротеина-Р на уровне транскрипции (через ядерные рецепторы PXR и CAR) и посттрансляционных модификаций обеспечивает чувстви-

тельность к различным физиологическим стимулам, фармакологическим индукторам и ингибиторам. Именно эта регуляторная гибкость делает гликопротеин-Р источником значимых лекарственных взаимодействий и определяет индивидуальную вариативность фармакокинетики многих препаратов.

Несмотря на значительные успехи в изучении структуры и функции гликопротеина-Р, проблема множественной лекарственной устойчивости остается одной из главных преград в химиотерапии онкологических заболеваний. Понимание молекулярных механизмов его действия и регуляции открывает перспективы для разработки более специфичных и эффективных ингибиторов, способных преодолеть лекарственную резистентность и улучшить клинические исходы. Будущие исследования должны быть направлены на выявление новых регуляторных элементов, изучение влияния генетических полиморфизмов на функцию гликопротеина-Р и разработку персонализированных подходов к фармакотерапии, учитывающих индивидуальные особенности экспрессии и активности этого транспортера. Таким образом, гликопротеин-Р остается ключевой мишенью для развития более эффективных стратегий лечения онкологических заболеваний и оптимизации фармакотерапии в целом.

Список источников

1. Mildvan A. S. Mechanisms of signaling and related enzymes. *Proteins*, 29. 1997. P. 401–416.
2. Abdin S. M., Tolba M. F., Zaher D. M., Omar H. A. Nuclear factor- κ B signaling inhibitors revert multidrug-resistance in breast cancer cells // *Chem Biol Interact*. 2021 May 1;340:109450. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109450. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775688.
3. Ahmed Juvale I. I., Abdul Hamid A. A., Abd Halim K. B., Che Has A. T. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease // *Heliyon*. 2022 Jun 22;8(6):e09777. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777. PMID: 35789865; PMCID: PMC9249865.
4. Alam A., Küng R., Kowal J., McLeod R. A., Trempe N., Broude E. V., Roninson I. B., Stahlberg H., Locher K. P. Structure of a zosuquidar and UIC2-bound human-mouse chimeric ABCB1 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 27;115(9):E1973-E1982. DOI: 10.1073/pnas.1717044115. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29440498; PMCID: PMC5834697.
5. Aller S. G., Yu J., Ward A., Weng Y, Chittaboina S., Zhuo R., Harrell P. M., Trinh Y. T., Zhang Q., Urbatsch I. L., Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding // *Science*. 2009 Mar 27;323(5922):1718-22. DOI: 10.1126/science.1168750. PMID: 19325113; PMCID: PMC2720052.
6. B. Sarkadi E. M. Price R. C. Boucher U. A. Germann G. A. Scarborough, Expression of the human multidrug resistance cDNA in insect cells generates a high activity drug-stimulated membrane ATPase. *J. Biol. Chem.*, 267, (1992). P. 4854–4858.
7. Cai G., Salonikidis P. S., Fei J., Schwarz W., Schüle R., Reutter W., Fan H. The role of N-glycosylation in the stability, trafficking and GABA-uptake of GABA-transporter 1. Terminal N-glycans facilitate effi-

cient GABA-uptake activity of the GABA transporter // *FEBS J.* 2005 Apr;272(7):1625-38. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.04595.x. PMID: 15794750.

8. Chen Q., Liu X., Luo Z., Wang S., Lin J., Xie Z., Li M., Li C., Cao H., Huang Q., Mao J., Xu B. Chloride channel-3 mediates multidrug resistance of cancer by upregulating P-glycoprotein expression // *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):6611-6623. DOI: 10.1002/jcp.27402. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30230544.

9. Coumau C., Csajka C. A Systematic Review and Classification of the Effects of P-glycoprotein Inhibitors and Inducers in Humans, Using Digoxin, Fexofenadine, and Dabigatran as Probe Drugs // *Clin Pharmacokinet.* 2025 Jun;64(6):849-863. DOI: 10.1007/s40262-025-01514-3. Epub 2025 May 11. PMID: 40349292; PMCID: PMC12158833.

10. da Fonseca L. M., da Silva V. A., Freire-de-Lima L., Previato J. O., Mendonça-Previato L., Capella M. A. Glycosylation in Cancer: Interplay between Multidrug Resistance and Epithelial-to-Mesenchymal Transition? // *Front Oncol.* 2016 Jun 22;6:158. DOI: 10.3389/fonc.2016.00158. PMID: 27446804; PMCID: PMC4916178.

11. Duraisingh M. T., Cowman A. F. Contribution of the *pfmdr1* gene to antimalarial drug-resistance // *Acta Trop.* 2005 Jun;94(3):181-90. doi: 10.1016/j.actatropica.2005.04.008. PMID: 15876420.

12. Fu D., Roufogalis B. D. Actin disruption inhibits endosomal traffic of P-glycoprotein-EGFP and resistance to daunorubicin accumulation // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Apr;292(4):C1543-52. DOI: 10.1152/ajpcell.00068.2006. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17122416.

13. Fung K. L., Gottesman M. M. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function // *Biochim Biophys Acta.* 2009 May;1794(5):860-71. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.02.014. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19285158; PMCID: PMC2810319.

14. Tomblin G., Bartholomew L. A., Tyndall G. A., Gimi K., I. L. Urbatsch A. E. Senior, Properties of P-glycoprotein with mutations in the “catalytic carboxylate” glutamate residues. *J. Biol. Chem.*, 279, (2004), 46518–46526.

15. Gao J., Hou D., Hu P., Mao G. Curcumol increases the sensitivity of colon cancer to 5-FU by regulating Wnt/ β -catenin signaling // *Transl Cancer Res.* 2021 May;10(5):2437-2450. DOI: 10.21037/tcr-21-689. PMID: 35116559; PMCID: PMC8798486.

16. Gething M. J., Sambrook J. Protein folding in the cell // *Nature.* 1992 Jan 2;355(6355):33-45. DOI: 10.1038/355033a0. PMID: 1731198

17. Goldberg A. L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins // *Nature.* 2003 Dec 18;426(6968):895-9. DOI: 10.1038/nature02263. PMID: 14685250.

18. Gottesman M. M., Fojo T., Bates S. E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters // *Nat Rev Cancer.* 2002 Jan;2(1):48-58. DOI: 10.1038/nrc706. PMID: 11902585.

19. Greer D. A., Ivey S. Distinct N-glycan glycosylation of P-glycoprotein isolated from the human uterine sarcoma cell line MES-SA/Dx5 // *Biochim Biophys Acta.* 2007 Sep;1770(9):1275-82. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.07.005. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17692467; PMCID: PMC2034348.

20. Guo Y., Ashrafzadeh M., Tambuwala M. M., Ren J., Orive G., Yu G. P-glycoprotein (P-gp)-driven cancer drug resistance: biological profile, non-coding RNAs, drugs and nanomodulators // *Drug Discov Today.* 2024 Nov;29(11):104161. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104161. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39245345.

21. van Veen H. W., Callaghan R., Holland I. B. S.P.C. Cole K. Kuchler C.F. Higgins ABC PROTEINS: From Bacteria to Man (2003), Elsevier London 81–106.

22. Higgins C. F., Gottesman M. M. Is the multidrug transporter a flippase? // *Trends Biochem Sci.* 1992 Jan;17(1):18-21. DOI: 10.1016/0968-0004(92)90419-a. PMID: 1374941.

23. Urbatsch I. L., Sankaran B., Bhagat S., Senior A. E. Both P-glycoprotein nucleotide-binding sites are catalytically active. *J. Biol. Chem.*, 270, (1995), 26956–26961.

24. Jeddi F., Soozangar N., Sadeghi M. R., Somi M. H., Shirmohamadi M., Eftekhari-Sadat A. T., Samadi N. Nrf2 overexpression is associated with P-glycoprotein upregulation in gastric cancer // *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:286-292. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.129. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29091877.

25. Juliano R. L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta.* 1976 Nov 11;455(1):152-62. DOI: 10.1016/0005-2736(76)90160-7. PMID: 990323.

26. Katayama, K., Fujiwara, C., Noguchi, K. et al. RSK1 protects P-glycoprotein/ABCB1 against ubiquitin–proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1. *Sci Rep* 6, 36134 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep36134>.

27. Kim Y., Chen J. Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation // *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):915-919. DOI: 10.1126/science.aar7389. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29371429.
28. Li M., Li Zh., Song J., Li X., Zhai P., Mu X., Qiu F., Yao L. miR-205 Reverses MDR-1 Mediated Doxorubicin Resistance via PTEN in Human Liver Cancer HepG2 Cells // *Cell J*. 2022 Mar;24(3):112-119. DOI: 10.22074/cellj.2022.7231. PMID: 35451580; PMCID: PMC9035231.
29. Liu T., Wei R., Zhang Y., Chen W., Liu H. Association between NF- κ B expression and drug resistance of liver cancer // *Oncol Lett*. 2019 Jan;17(1):1030-1034. DOI: 10.3892/ol.2018.9640. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30655862; PMCID: PMC6312998.
30. Liu Y., Cao F., Xia F., Li J., Dong X., Guo Y., Zhang J., Zhao Q., Liu Y. Shc3 facilitates breast cancer drug resistance by interacting with ErbB2 to initiate ErbB2/COX2/MDR1 axis // *Cancer Med*. 2023 May;12(9):10768-10780. DOI: 10.1002/cam4.5768. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36880347; PMCID: PMC10225176.
31. al-Shawi M. K., Senior A. E. , Characterization of the adenosine triphosphatase activity of Chinese hamster P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, 268, (1993), 4197–4206.
32. Mai L., Luo M., Wu J. J., Yang J. H., Hong L. Y. The combination therapy of HIF1 α inhibitor LW6 and cisplatin plays an effective role on anti-tumor function in A549 cells // *Neoplasma*. 2019 Jun 3;66(5):776-784. DOI: 10.4149/neo_2018_180921N708. PMID: 31169018.
33. Müller M., Keck M., Binder E. et al. ABCB1 (MDR1)-Type P-Glycoproteins at the Blood–Brain Barrier Modulate the Activity of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System: Implications for Affective Disorder. *Neuropsychopharmacol* 28, 1991–1999 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300257>.
34. Nosol K., Romane K., Irobalieva R. N., Alam A., Kowal J., Fujita N., Locher K. P. Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 20;117(42):26245-26253. DOI: 10.1073/pnas.2010264117. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020312; PMCID: PMC7585025.
35. Pal D., Kwatra D., Minocha M., Paturi D. K., Budda B., Mitra A. K. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals // *Life Sci*. 2011 May 23;88(21-22):959-71. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.09.012. Epub 2010 Nov 1. PMID: 20932495; PMCID: PMC3100475.
36. Presley J. F., Cole N. B., Schroer T. A., Hirschberg K., Zaal K. J., Lippincott-Schwartz J. ER-to-Golgi transport visualized in living cells // *Nature*. 1997 Sep 4;389(6646):81-5. doi: 10.1038/38001. PMID: 9288971.
37. Qu Q., Sharom F. J., Proximity of bound Hoechst 33342 to the ATPase catalytic sites places the drug binding site of P-glycoprotein within the cytoplasmic membrane leaflet. *Biochemistry*, 41, (2002), 4744–4752.
38. Rani P., Mandal P., Rajak B. K. and Singh D. V. (2024) A review on dynamics of permeability-glycoprotein in efflux of chemotherapeutic drugs // *Front. Drug Discov*. 4:1363364. DOI: 10.3389/fddsv.2024.1363364.
39. Ren H., Wang Z., Chen Y., Liu Y., Zhang S., Zhang T., Li Y. SMYD2-OE promotes oxaliplatin resistance in colon cancer through MDR1/P-glycoprotein via MEK/ERK/AP1 pathway // *Onco Targets Ther*. 2019 Apr 8;12:2585-2594. DOI: 10.2147/OTT.S186806. PMID: 31040701; PMCID: PMC6459156.
40. Siegmund W., Ludwig K., Giessmann T., Dazert P., Schroeder E., Sperker B., Warzok R., Kroemer H. K., Cascorbi I. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol // *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Nov;72(5):572-83. doi: 10.1067/mcp.2002.127739. PMID: 12426521.
41. Stolarczyk E. I., Reiling C. J., Paumi C. M. Regulation of ABC transporter function via phosphorylation by protein kinases // *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Apr;12(4):621-35. DOI: 10.2174/138920111795164075. PMID: 21118091; PMCID: PMC3085954.
42. Szewczyk P., Tao H., McGrath A. P., Villaluz M., Rees S. D., Lee S. C., Doshi R., Urbatsch I. L., Zhang Q., Chang G. Snapshots of ligand entry, malleable binding and induced helical movement in P-glycoprotein // *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2015 Mar;71(Pt 3):732-41. DOI: 10.1107/S1399004715000978. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25760620; PMCID: PMC4356375.
43. van Helvoort A., Smith A. J., Sprong H., Fritzsche I., Schinkel A. H., Borst P., van Meer G. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine // *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):507-17. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81370-7. PMID: 8898203.

44. Wang Y., Hao D., Stein W. D., Yang L. A kinetic study of Rhodamine123 pumping by P-glycoprotein // *Biochim Biophys Acta*. 2006 Oct;1758(10):1671-6. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.06.004. Epub 2006 Jun 7. PMID: 16854369.
45. Xing Y., Yan J., Niu Y. PXR: a center of transcriptional regulation in cancer // *Acta Pharm Sin B*. 2020 Feb;10(2):197-206. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.06.012. Epub 2019 Jun 29. PMID: 32082968; PMCID: PMC7016272.
46. Yamamoto M., Suzuki S., Togashi K., Sanomachi T., Seino S., Kitanaka C., Okada M. AS602801 Sensitizes Ovarian Cancer Stem Cells to Paclitaxel by Down-regulating MDR1 // *Anticancer Res*. 2019 Feb;39(2):609-617. DOI: 10.21873/anticancer.13154. PMID: 30711936.
47. Zimmermann P., Brückl T., Nocon A., Pfister H., Binder E. B., Uhr M., Lieb R., Moffitt T. E., Caspi A., Holsboer F., Ising M. Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study // *Am J Psychiatry*. 2011 Oct;168(10):1107-16. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111577. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865530; PMCID: PMC3856576.

References

1. Mildvan AS, Mechanisms of signaling and related enzymes. *Proteins*, 29, (1997), 401-416.
2. Abdin SM, Tolba MF, Zaher DM, Omar HA. Nuclear factor- κ B signaling inhibitors revert multidrug-resistance in breast cancer cells. *Chem Biol Interact*. 2021 May 1;340:109450. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109450. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775688.
3. Ahmed Juvala II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, Che Has AT. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon*. 2022 Jun 22;8(6):e09777. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777. PMID: 35789865; PMCID: PMC9249865.
4. Alam A, Küng R, Kowal J, McLeod RA, Tremp N, Broude EV, Roninson IB, Stahlberg H, Locher KP. Structure of a zosuquidar and UIC2-bound human-mouse chimeric ABCB1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 27;115(9):E1973-E1982. DOI: 10.1073/pnas.1717044115. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29440498; PMCID: PMC5834697.
5. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, Harrell PM, Trinh YT, Zhang Q, Urbatsch IL, Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*. 2009 Mar 27;323(5922):1718-22. DOI: 10.1126/science.1168750. PMID: 19325113; PMCID: PMC2720052.
6. Sarkadi B, Price EM, Boucher RC, Germann UA, Scarborough GA. Expression of the human multidrug resistance cDNA in insect cells generates a high activity drug-stimulated membrane ATPase. *J. Biol. Chem.*, 267, (1992), 4854-4858.
7. Cai G, Salonikidis PS, Fei J, Schwarz W, Schülein R, Reutter W, Fan H. The role of N-glycosylation in the stability, trafficking and GABA-uptake of GABA-transporter 1. Terminal N-glycans facilitate efficient GABA-uptake activity of the GABA transporter. *FEBS J*. 2005 Apr;272(7):1625-38. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.04595.x. PMID: 15794750.
8. Chen Q, Liu X, Luo Z, Wang S, Lin J, Xie Z, Li M, Li C, Cao H, Huang Q, Mao J, Xu B. Chloride channel-3 mediates multidrug resistance of cancer by upregulating P-glycoprotein expression. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):6611-6623. DOI: 10.1002/jcp.27402. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30230544.
9. Coumau C, Csajka C. A Systematic Review and Classification of the Effects of P-glycoprotein Inhibitors and Inducers in Humans, Using Digoxin, Fexofenadine, and Dabigatran as Probe Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2025 Jun;64(6):849-863. DOI: 10.1007/s40262-025-01514-3. Epub 2025 May 11. PMID: 40349292; PMCID: PMC12158833.
10. da Fonseca LM, da Silva VA, Freire-de-Lima L, Previato JO, Mendonça-Previato L, Capella MA. Glycosylation in Cancer: Interplay between Multidrug Resistance and Epithelial-to-Mesenchymal Transition? *Front Oncol*. 2016 Jun 22;6:158. DOI: 10.3389/fonc.2016.00158. PMID: 27446804; PMCID: PMC4916178.
11. Duraisingh MT, Cowman AF. Contribution of the pfmdr1 gene to antimalarial drug-resistance. *Acta Trop*. 2005 Jun;94(3):181-90. DOI: 10.1016/j.actatropica.2005.04.008. PMID: 15876420.
12. Fu D, Roufogalis BD. Actin disruption inhibits endosomal traffic of P-glycoprotein-EGFP and resistance to daunorubicin accumulation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Apr;292(4):C1543-52. DOI: 10.1152/ajp-cell.00068.2006. Epub 2006 Nov 22. PMID: 17122416.

13. Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. *Biochim Biophys Acta*. 2009 May;1794(5):860-71. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.02.014. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19285158; PMCID: PMC2810319.
14. G. Tomblin LA, Bartholomew GA, Tyndall K, Gimi IL, Urbatsch AE. Senior, Properties of P-glycoprotein with mutations in the “catalytic carboxylate” glutamate residues. *J. Biol. Chem.*, 279, (2004), 46518-46526.
15. Gao J, Hou D, Hu P, Mao G. Curcumin increases the sensitivity of colon cancer to 5-FU by regulating Wnt/ β -catenin signaling. *Transl Cancer Res*. 2021 May;10(5):2437-2450. DOI: 10.21037/tcr-21-689. PMID: 35116559; PMCID: PMC8798486.
16. Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell. *Nature*. 1992 Jan 2;355(6355):33-45. DOI: 10.1038/355033a0. PMID: 1731198.
17. Goldberg AL. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 2003 Dec 18;426(6968):895-9. DOI: 10.1038/nature02263. PMID: 14685250.
18. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jan;2(1):48-58. DOI: 10.1038/nrc706. PMID: 11902585.
19. Greer DA, Ivey S. Distinct N-glycan glycosylation of P-glycoprotein isolated from the human uterine sarcoma cell line MES-SA/Dx5. *Biochim Biophys Acta*. 2007 Sep;1770(9):1275-82. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.07.005. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17692467; PMCID: PMC2034348.
20. Guo Y, Ashrafzadeh M, Tambuwala MM, Ren J, Orive G, Yu G. P-glycoprotein (P-gp)-driven cancer drug resistance: biological profile, non-coding RNAs, drugs and nanomodulators. *Drug Discov Today*. 2024 Nov;29(11):104161. DOI: 10.1016/j.drudis.2024.104161. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39245345.
21. van Veen HW, Callaghan R, Holland IB., Cole SPC, Kuchler K, Higgins CF. ABC PROTEINS: From Bacteria to Man (2003), Elsevier London 81-106.
22. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? *Trends Biochem Sci*. 1992 Jan;17(1):18-21. DOI: 10.1016/0968-0004(92)90419-a. PMID: 1374941.
23. Urbatsch IL, Sankaran B, Bhagat S, Senior AE. Both P-glycoprotein nucleotide-binding sites are catalytically active. *J. Biol. Chem.*, 270, (1995), 26956-26961.
24. Jeddi F, Soozangar N, Sadeghi MR, Somi MH, Shirmohamadi M, Eftekhari-Sadat AT, Samadi N. Nrf2 overexpression is associated with P-glycoprotein upregulation in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan;97:286-292. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.129. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29091877.
25. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*. 1976 Nov 11;455(1):152-62. DOI: 10.1016/0005-2736(76)90160-7. PMID: 990323.
26. Katayama K, Fujiwara C, Noguchi K. et al. RSK1 protects P-glycoprotein/ABCB1 against ubiquitin–proteasomal degradation by downregulating the ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1. *Sci Rep* 6, 36134 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep36134>.
27. Kim Y, Chen J. Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):915-919. DOI: 10.1126/science.aar7389. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29371429.
28. Li M, Li ZH, Song J, Li X, Zhai P, Mu X, Qiu F, Yao L. miR-205 Reverses MDR-1 Mediated Doxorubicin Resistance via PTEN in Human Liver Cancer HepG2 Cells. *Cell J*. 2022 Mar;24(3):112-119. DOI: 10.22074/cellj.2022.7231. PMID: 35451580; PMCID: PMC9035231.
29. Liu T, Wei R, Zhang Y, Chen W, Liu H. Association between NF- κ B expression and drug resistance of liver cancer. *Oncol Lett*. 2019 Jan;17(1):1030-1034. DOI: 10.3892/ol.2018.9640. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30655862; PMCID: PMC6312998.
30. Liu Y, Cao F, Xia F, Li J, Dong X, Guo Y, Zhang J, Zhao Q, Liu Y. Shc3 facilitates breast cancer drug resistance by interacting with ErbB2 to initiate ErbB2/COX2/MDR1 axis. *Cancer Med*. 2023 May;12(9):10768-10780. DOI: 10.1002/cam4.5768. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36880347; PMCID: PMC10225176.
31. al-Shawi MK, Senior AE. Characterization of the adenosine triphosphatase activity of Chinese hamster P-glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, 268, (1993), 4197-4206.
32. Mai L, Luo M, Wu JJ, Yang JH, Hong LY. The combination therapy of HIF1 α inhibitor LW6 and cisplatin plays an effective role on anti-tumor function in A549 cells. *Neoplasma*. 2019 Jun 3;66(5):776-784. DOI: 10.4149/neo_2018_180921N708. PMID: 31169018.

33. Müller M, Keck M, Binder E. et al. ABCB1 (MDR1)-Type P-Glycoproteins at the Blood–Brain Barrier Modulate the Activity of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenocortical System: Implications for Affective Disorder. *Neuropsychopharmacol* 28, 1991-1999 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300257>.
34. Nosol K, Romane K, Irobaliyeva RN, Alam A, Kowal J, Fujita N, Locher KP. Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 20;117(42):26245-26253. DOI: 10.1073/pnas.2010264117. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020312; PMCID: PMC7585025.
35. Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci*. 2011 May 23;88(21-22):959-71. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.09.012. Epub 2010 Nov 1. PMID: 20932495; PMCID: PMC3100475.
36. Presley JF, Cole NB, Schroer TA, Hirschberg K, Zaal KJ, Lippincott-Schwartz J. ER-to-Golgi transport visualized in living cells. *Nature*. 1997 Sep 4;389(6646):81-5. DOI: 10.1038/38001. PMID: 9288971.
37. Qu Q, Sharom FJ. Proximity of bound Hoechst 33342 to the ATPase catalytic sites places the drug binding site of P-glycoprotein within the cytoplasmic membrane leaflet. *Biochemistry*, 41, (2002), 4744-4752.
38. Rani P, Mandal P, Rajak BK and Singh DV (2024) A review on dynamics of permeability-glycoprotein in efflux of chemotherapeutic drugs. *Front. Drug Discov.* 4:1363364. DOI: 10.3389/fddsv.2024.1363364.
39. Ren H, Wang Z, Chen Y, Liu Y, Zhang S, Zhang T, Li Y. SMYD2-OE promotes oxaliplatin resistance in colon cancer through MDR1/P-glycoprotein via MEK/ERK/AP1 pathway. *Onco Targets Ther.* 2019 Apr 8;12:2585-2594. DOI: 10.2147/OTT.S186806. PMID: 31040701; PMCID: PMC6459156.
40. Siegmund W, Ludwig K, Giessmann T, Dazert P, Schroeder E, Sperker B, Warzok R, Kroemer HK, Cascorbi I. The effects of the human MDR1 genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Nov;72(5):572-83. DOI: 10.1067/mcp.2002.127739. PMID: 12426521.
41. Stolarczyk EI, Reiling CJ, Paumi CM. Regulation of ABC transporter function via phosphorylation by protein kinases. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Apr;12(4):621-35. DOI: 10.2174/138920111795164075. PMID: 21118091; PMCID: PMC3085954.
42. Szewczyk P, Tao H, McGrath AP, Villaluz M, Rees SD, Lee SC, Doshi R, Urbatsch IL, Zhang Q, Chang G. Snapshots of ligand entry, malleable binding and induced helical movement in P-glycoprotein. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2015 Mar;71(Pt 3):732-41. DOI: 10.1107/S1399004715000978. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25760620; PMCID: PMC4356375.
43. van Helvoort A, Smith AJ, Sprong H, Fritzsche I, Schinkel AH, Borst P, van Meer G. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell*. 1996 Nov 1;87(3):507-17. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81370-7. PMID: 8898203.
44. Wang Y, Hao D, Stein WD, Yang L. A kinetic study of Rhodamine123 pumping by P-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Oct;1758(10):1671-6. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.06.004. Epub 2006 Jun 7. PMID: 16854369.
45. Xing Y, Yan J, Niu Y. PXR: a center of transcriptional regulation in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Feb;10(2):197-206. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.06.012. Epub 2019 Jun 29. PMID: 32082968; PMCID: PMC7016272.
46. Yamamoto M, Suzuki S, Togashi K, Sanomachi T, Seino S, Kitanaka C, Okada M. AS602801 Sensitizes Ovarian Cancer Stem Cells to Paclitaxel by Down-regulating MDR1. *Anticancer Res.* 2019 Feb;39(2):609-617. DOI: 10.21873/anticancer.13154. PMID: 30711936.
47. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Binder EB, Uhr M, Lieb R, Moffitt TE, Caspi A, Holsboer F, Ising M. Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting depression onset: results from a 10-year prospective community study. *Am J Psychiatry.* 2011 Oct;168(10):1107-16. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111577. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865530; PMCID: PMC3856576.

Информация об авторах

В. Э. Цейликман — доктор биологических наук, профессор кафедры общей и клинической патологии.

В. А. Шатилов — аспирант 2-го года обучения кафедры общей и клинической патологии.

М. С. Жуков — аспирант 3-го года обучения кафедры общей и клинической патологии.

Г. Н. Патирикян — аспирант 1-го года обучения кафедры общей и клинической патологии.

Т. Л. Хайбулин — аспирант 1-го года обучения кафедры общей и клинической патологии.

Information about the authors

V. E. Tseylikman — Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of General and Clinical Pathology.

V. A. Shatilov — second-year postgraduate student, Department of General and Clinical Pathology.

M. S. Zhukov — third-year postgraduate student, Department of General and Clinical Pathology.

G. N. Patirikyan — first-year postgraduate student, Department of General and Clinical Pathology.

T. L. Khaibulin — first-year postgraduate student, Department of General and Clinical Pathology.

Статья поступила в редакцию 21.01.2026; принята к публикации 22.01.2026.

The article was submitted 21.01.2026; accepted for publication 22.01.2026.

Вклад авторов: Цейликман В. Э. — критический пересмотр текста с внесением существенных правок по содержанию; Шатилов В. А. — идея и дизайн обзора; формирование стратегии поиска литературы; критический анализ и интерпретация данных; написание и окончательное редактирование рукописи; Жуков М. С. — формирование стратегии поиска литературы; критический анализ и интерпретация данных; Патирикян Г. Н. — формирование стратегии поиска литературы; критический анализ и интерпретация данных; Хайбулин Т. Л. — формирование стратегии поиска литературы; критический анализ и интерпретация данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: Tseylikman V. E. — critical revision of the text with significant content edits; Shatilov V. A. — review concept and design; development of the literature search strategy; critical analysis and interpretation of the data; writing and final editing of the manuscript; Zhukov M. S. — development of the literature search strategy; critical analysis and interpretation of the data; Patirikyan G. N. — development of the literature search strategy; critical analysis and interpretation of the data; Khaibulin T. L. — development of the literature search strategy; critical analysis and interpretation of the data.

The authors declare no conflicts of interests.