



УДК 576.343:611-013.3

ХАРАКТЕРИСТИКА НАТРІЙ-ПРОТОННОГО ОБМІННИКА ЕМБРІОНАЛЬНИХ І ПУХЛИННИХ КЛІТИН

З. Я. Федорович

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна
e-mail: zoryana.ivanytska@gmail.com*

У статті представлено структуру, регуляцію, функції та біохімічні властивості Na^+/H^+ обмінника. Обговорено чинники, що впливають на активацію та інгібування Na^+/H^+ обмінника. Здійснено огляд літератури з теми залучення Na^+/H^+ обмінника у процесі активації ембріональних і пухлинних клітин. Na^+/H^+ обмінник відіграє головну роль у таких патофізіологічних процесах, як гіпертонічна хвороба, рак, тканинна чи органна гіпертрофія. Обмінник підтримує рН, яке для більшості клітин становить приблизно 7,2, бере участь у контролі клітинного росту і проліферації, регулюванні об'єму клітини. Таким чином, подальші дослідження Na^+/H^+ обмінника плазматичної мембрани зародкових клітин сприятимуть розумінню фізіологічних і патофізіологічних процесів.

Ключові слова: натрій-протонний обмінник, поділ бластомерів, внутрішньоклітинне рН.

ВСТУП

NHE, відомий як натрій-протонний антипортер – це білок, що присутній у всіх типах клітин як еукаріот, так і прокаріот, який, залежно від типу клітин і мембранного розташування, відіграє важливу роль у підтриманні внутрішньоклітинного рН, об'єму клітини, у рН-керованих сигнальних процесах, пов'язаних з диференціацією та проліферацією ембріональних клітин, а також бере участь у підтриманні гомеостазу іонів Na^+ [23, 45, 62, 72]. Така функціональна різноманітність обмінника забезпечується активністю різних ізоформ NHE. Градієнт іонів Na^+ , створений Na^+/K^+ -АТФазою, забезпечує одночасний обмін внутрішньоклітинного H^+ на зовнішньоклітинний Na^+ за градієнтом концентрації. NHE використовує енергію Na^+/K^+ -АТФази для випомповування протона, що утворюються у метаболічних шляхах клітини. NHE здійснює електронейтральний обмін у стехіометричному співвідношенні 1:1 [18, 19, 83].

Відповідно до бази даних генів, Na^+/H^+ антипортер належить до родини SLC9 групи SLC (solute carrier) мембранних транспортувальних білків, яка включає близько 300 членів, які формують 51 родину [30, 47, 58].

Відмінність у гормональній регуляції, кінетичних, регуляторних і фармакологічних особливостях Na^+/H^+ обмінника була першим доказом того, що існує 9 ізоформ білка NHE1–NHE9 [16, 17]. До першої підгрупи належать 5 ізоформ (NHE1–5), які локалізовані та функціонують у плазматичній мембрані клітин. До другої підгрупи належать NHE6–9 ізоформи, які входять до складу мембранних органел [80], наприклад, NHE6 ізоформа локалізована у мембрані ранніх ендосом, внутрішній мембрані мітохондрій, NHE7 – апараті Гольджі, NHE9 – мембрані пізніх ендосом [21, 52, 79].

Останні експериментальні дані вказують на те, що всі ізоформи NHE характеризуються висококонсервативною структурою з мембранно-зв'язаним N-кінцем, який необхідний для транспортування іонів, і великою цитоплазматичною C-кінцевою частиною, яка є важливою при модулюванні активності антипортера [98]. C-кінцева частина NHE зв'язується з великою кількістю функціонально різних сигнальних молекул, наприклад, фосфатидилінозитол 4,5-дифосфатан [3], актин-зв'язуючими молекулами – ERM-білки [20], Ca^{2+} /кальмодуліном [88, 91], білками теплового шоку [78, 96] та ін. На сьогодні досліджуються сполуки – активатори/інгібітори NHE, а також проводиться пошук нових препаратів, селективних до певних ізоформ NHE різних тканин та органів, наприклад, еритроцитів, скелетних м'язів, клітин проксимальних каналців [1], міокарда [37], а також гліоми [54] чи клітин лінії P19 ембріональної карциноми [94], на основі яких буде можливе створення нових високоєфективних лікарських препаратів. З огляду на це, метою роботи було проаналізувати дані літератури з впливу NHE на функціонування ембріональних і пухлинних клітин.

Структура Na^+/H^+ обмінника

За даними досліджень [43], NHE1 – глікопротеїн, що складається з N-кінцевої частини та C-кінцевої частини, яка є внутрішньоклітинним регуляторним доменом. Гідрофобна N-кінцева частина NHE формує 10–12 трансмембранних доменів. Центральна частина NHE (226–281 амінокислотні залишки для NHE1 людини) є гідрофобною та негативно зарядженою і майже ідентичною для всіх ізоформ NHE [17, 92]. C-кінцева частина NHE антипортера характеризується гідрофільними властивостями [17, 92]. Імунологічні дослідження встановили, що маса глікозилуваного білка становить від 90 до 110 кДа [74, 81]. Глікозилування пептиду відбувається по залишках Asn-75, Asn-370 і Asn-410 N-кінцевої частини [12].

Олховою та співавторами [57] проведено аналіз електростатичних взаємодій у Na^+/H^+ обміннику *E. coli* (NhaA). Результати розрахунків дають цінну інформацію про активацію антипортера і роль окремих амінокислотних залишків. Авторами [57, 60, 61] ідентифіковано 4 кластери. Залишки кластерів відповідають за електростатичні властивості NhaA і структурні зміни під час активації обмінника за рахунок підвищення pH_i . У кристалічній структурі NhaA, залишки Glu-78, Arg-81, Glu-82, Glu-252, His-253 і His-256 містяться з цитоплазматичного боку мембрани. Вважають [57], що ці залишки виконують функцію „pH-сенсора”. Негативно заряджені залишки Asp-133, Arg-203, His-243, Lys-249 і Arg-250 належать до першого кластеру сильно взаємодіючих залишків, що впливає на залучення іонів Na^+ у транспортування обмінником. Другий кластер складається з N-кінця. Asp-11, Lys-153 і His-256 розташовані на протилежному боці цитоплазматичної мембрани біля входу в обмінник. Третій кластер утворюють залишки Tyr-112, Arg-123, Glu-124, Asp-133,

Asp-163, Asp-164, Tyr-175 і Lys-300. Четвертий кластер формується Tyr-38, His-39, Glu-43 і Lys-362 залишками. Asp-133 забезпечує тісний зв'язок між першим і третім кластерами, а His-256 утворює міцний зв'язок між першим і другим кластерами. Таке трансмембранне розташування полярних залишків у молекулах антипортера полегшує доступ іонів до центральної групи, їхнє зв'язування і транспортування. Asp-163 і Asp-164 відіграють важливу роль у функціонуванні антипортера. Вони утримують протони в кислотно-зблокованої конформації білка. Протони можуть бути вивільнені лише після структурних змін протеїну [57, 60, 61].

Регуляція активності Na^+/H^+ обмінника

Регуляція активності Na^+/H^+ обмінника описана в оглядах багатьох авторів [52, 59, 75, 79, 90]. Активність NHE змінюється за впливу різних чинників, наприклад, гормонів (таких як інсулін і тестостерон); вітаміну D; протеїнкінази; амілориду та його похідних; факторів росту; фуросеміду; змін концентрації іонів Ca^{2+} та H^+ ; гіперосмотичного стресу [24, 28, 42, 73, 79, 89]. Мітогенні агенти, включаючи сироватку, специфічні фактори росту, такі як епідермальний і тромбоцитарний фактори росту й форболові ефіри, активують Na^+/H^+ -обмінник, у результаті чого збільшується рН на 0,2–0,3 одиниці. Таке залуження, вважають [72], є важливим для ініціювання проліферації клітин карциноми сечового міхура людини. Активація обмінника може бути опосередкована через фосфорилування протеїнкіназою C і/або тирозинкіназою, котра, як відомо, може бути активована за допомогою різних Na^+/H^+ -активуючих агентів [72]. Дані досліджень [32] дають підстави припустити, що активація яйцеклітини миші, індукована осмотичним тиском, включає в себе шлях, опосередкований Na^+/H^+ обміном, який може бути відмінним від Ca/кальмодулінового шляху.

Активність обмінника змінюється залежно від значення як внутрішньоклітинного, так і зовнішньоклітинного рН, шляхом зміни конформації NHE [25, 85], порогове значення якого є відмінним для різних клітин та ізоформ білка. Дослідження рН чутливості NHE, проведені на еритроцитах камбали [95], вказують на те, що обмінник активний при значеннях зовнішньоклітинного рН від 7,55–7,37 до 7,0. Таке закислення внутрішньоклітинного середовища приводило до збільшення об'єму клітин і збільшення поглинання іонів Na^+ зі середовища. Крім того, поглинання іонів Na^+ зі середовища частково інгібувалось амілоридом і повністю фуросемідом. Фуросемід, можливо, впливає на транспортувальні системи як KCl – ко-транспортер та $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обмінник [95]. Бета-адренергічна відповідь еритроцитів форелі характеризувалася швидкою активацією NHE обмінника, що вело до зростання внутрішньоклітинної концентрації Na^+ і Cl^- , рН, а також суттєвого ізоосмотичного набряку клітини [55]. За значень рН, близьких до нейтральних, та за рН 7,0–6,2 обмінник є неактивним [13].

Іонний потік, опосередкований NHE, здійснюється завдяки трансмембранному Na^+ градієнтові та не потребує прямих затрат енергії. Параметри NHE1, кінетика якої описується рівнянням Міхаеліса-Ментен, для позаклітинного Na^+ змінюються в межах $K_m = 5\div 50$ мМ [64]. Коефіцієнт Хілла ($h = 2$) вказує на кооперативні взаємодії іонів Na^+ з Na^+ -зв'язувальним центром NHE та іонів H^+ з H^+ -зв'язувальними центрами [15, 48, 84].

Визначена ділянка, де іони Na^+ зв'язуються з білком. Інші катіони, такі як Li^+ чи H^+ , можуть конкурувати з іонами Na^+ за Na^+ -зв'язувальний центр NHE. Крім того,

висока концентрація позаклітинного калію інгібує NHE1 кардіоміоцитів [53]. Для NHE1 зовнішньоклітинні катіони за спорідненістю до центру зв'язування можна розташувати так: $H^+ > Li^+ > Na^+ > K^+$ [93]. Дослідження, проведені Бусч та співавторами, показали, що людський NHE1, експресований в ооцитах *Xenopus laevis*, може здійснювати Na^+/Li^+ котранспорт [14].

Внутрішньоклітинне закислення алостерично збільшує активність NHE, і, як наслідок, рееструють швидке зростання рН_i. Експериментально встановлено існування модифікуючого сайту протонами, що є відмінним від ділянки транспортування цих іонів. Автори вважають [90], що протонна модифікуюча ділянка розташована в 11 сегменті білка, хоча структура її не досліджена.

Транспорт іонів Na^+ та H^+ через NHE визначає концентрацію протонів у клітинах. Уперше H^+ потік був виявлений у ембріонів на стадії розвитку 8 клітин, а також встановлено, що цей потік блокується іонами Zn^{2+} [29]. Отже, активність NHE залежить від внутрішньоклітинної та позаклітинної концентрації іонів Na^+ та H^+ . Головну роль у регуляції активності обмінника відіграють протони. У багатьох клітинах транспорт активується при збільшенні цитозольної концентрації H^+ . За таких умов обмінник працює в алостеричному режимі, тобто протони не лише транспортуються обмінником, а й контролюють регуляторну ділянку білка [4, 40, 41].

Ахаронович та співавторами [2] запропоновано, що іони Cl^- здатні модулювати активність NHE. Проте існує мала кількість даних щодо механізму такої регуляції. Авторами [2] вивчено чутливість NHE1, NHE2 і NHE3 до іонів Cl^- . Білатеральна заміна хлору на нітрат і тиоціанід інгібує активність усіх ізоформ NHE. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації Cl^- не змінює об'єму клітини чи вмісту АТФ у клітині, який неопосередковано впливає на активність NHE. Аналіз мутантних NHE1 показав, що аніончутлива ділянка частково міститься в С-кінцевому домені. Крім того, додаванням іонів Cl^- у позаклітинне середовище не вдалося відновити нормальну транспортувальну активність білка. Таким чином, взаємодія внутрішньоклітинних іонів Cl^- з С-кінцем NHE1 є необхідним елементом для оптимальної роботи обмінника [2].

Госс та інші [27] зазначають, що гіпертонічна активація NHE в ооцитах *Xenopus laevis* потребує наявності іонів Cl^- і опосередкована активацією с-Jun NH(2)-кінцевою кіназою JNK.

Юн і співавтори [98] встановили, що індукована протеїнкіназою регуляція NHE опосередкована специфічною взаємодією N- і С-кінців ферменту. С-кінець NHE визначає активуючий чи інгібуючий характер дії протеїнкінази С на N-кінець обмінника.

До інгібіторів Na^+/H^+ обмінника належить дві групи хімічних сполук. Найважливіші сполуки першої групи: етилізопропілоамілорид (EIPA) і 5-N-(метилопропіло)амілорид (MPA). Амілорид і його похідні інгібують Na^+/H^+ обмінник шляхом конкуренції за місце зв'язування з Na^+ із зовнішньоклітинного боку [10]. Із використанням мутантних NHE було доведено, що заміна Phe на Leu-167 у мутантних NHE зменшує спорідненість до похідних амілориду, заміна Phe-165 на Tug зменшує у 3–4 рази константу транспортування для іонів Na^+ . Цікавим є те, що заміна Leu-167 на Phe спостерігається у нормальних (нативних) NHE-3, що є амілорид-резистентними за своєю природою. Четвертий трансмембранний сегмент обмінника – амілорид-зв'язуючий домен [12].

До другої групи належать бензоїлогуанідові сполуки (наприклад, НОЕ694 і НОЕ642 та інші, за будовою подібною до амілориду). Інгібування обмінника амілоридом або його похідними можна зупинити шляхом введення великої кількості натрію в середовище. В останній декаді ХХІ ст. були синтезовані біциклічні гуанідини [26, 53]: зоніпорид, MS-31038, SM-20220, SM-20550, SMP-300, KB-R9032, BMS-284640, T-162559, TY-12533, S-3226 чи SL-591227. Інгібітори обмінника зв'язуються з ним у доменах 4 і 9, які є місцем транспортування іонів Na^+ і H^+ [26, 53]. Так, для лінії клітин людини Т84 застосування НОЕ-694, що інгібує ізоформи NHE1 та NHE2, в дозі 25 мкМ викликало зменшення швидкості транспортування іонів антипортером на 43% [9].

Цитоскелет клітини відповідальний за підтримку й адаптацію форми клітини до зовнішніх дій, встановлює механічні та хімічні властивості плазматичної мембрани. Такі білки як езрин, радиксин і мезин (ERM-білки) зв'язуються з актином цитоскелету, змінюючи біомеханіку клітини [20, 56, 82, 97]. Взаємодія ERM-білків з NHE1 визначає участь NHE1 у таких процесах як клітинна міграція, утворення сигнальних комплексів, стійкість до апоптозу [87].

Електронейтральний Na^+/H^+ обмінник безпосередньо не використовує метаболічну енергію при транспортуванні молекул. У праці [18] обговорюється роль АТФ у регуляції активності антипортера. Автори [3] виокремлюють деякі з можливих механізмів такої активації, вказуючи на існування невідомого компонента, який опосередковує чутливість АТФ антипортера і, можливо, також (частково) її активацію факторами росту. Проте за зменшення пулу АТФ клітини помітно зменшується транспорт іонів. Дослідники [3] проаналізували можливий зв'язок між поліфосфоінозидами та метаболічним регулюванням NHE1. Зменшення пулу АТФ супроводжується зниженням фосфатидилінозитол-4,5-дифосфату (PIP_2). Активність NHE1 модулюється фосфоінозитидом, а гальмівний вплив виснаження запасів АТФ може бути зумовлений дефосфорилуванням PIP_2 [3]. PIP_2 зв'язується у 513-564 згідно з [79] чи двох місцях зв'язування 513-520 і 556-564 [52] залишках С-кінцевого поліпептидного ланцюга, що й ERM-білки, для яких місце зв'язування 553–564 залишки С-кінця білка для ізоформи NHE1. ERM-білки потребують наявності PIP_2 для зв'язування з F-актином. Існує гіпотеза, що таке близьке розташування PIP_2 на NHE1 полегшує ERM асоціацію з F-актином [79]. Більш того, PIP_2 перетворюється у метаболічному шляху в інозитол 1,4,5-трифосфат (IP_3) і діацилгліцерол (ДАГ), які є вторинними месенджерами. Концентрація PIP_2 є динамічною величиною та залежить від активності кінази і фосфатази. Отже, PIP_2 є невід'ємним фактором у рН регуляції Na^+/H^+ -обмінника.

Зростання спорідненості антипортера до протонів може бути наслідком фосфорилування протеїнкіназою С, тирозиною кіназою, сАМР-залежною кіназою А чи кальмодуліном. Встановлено [87], що фактори росту, такі як кальмодулін, тромбін, протеїнкіназа С чи мітоген-активуюча протеїнкіназа змінюють активність Na^+/H^+ -антипортера. Фактори росту стимулюють Na^+/H^+ -обмінник (NHE1 людини) шляхом підвищення фосфорилування серинових залишків С-кінця [87].

Постулюють, що зростання $[\text{Ca}^{2+}]_i$ є первинною причиною активації Na^+/H^+ обмінника [5, 6, 52]. Ca^{2+} -залежне регулювання NHE-1 може здійснюватися двома шляхами: 1) безпосереднім зв'язуванням Ca^{2+} /кальмодуліну ($\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$), 2) Ca^{2+} /кальмодулін-залежною протеїнкіназою II (CaMKII). Підвищення активності Na^+/H^+ обмінника спостерігається після стимуляції факторами росту або через G-зв'язуючі

рецептори [1]. Іони Ca^{2+} зв'язуються з кальмодуліном і активований Са-кальмодуліновий комплекс (CaM) може зв'язуватися зі специфічними консервативними доменами NHE-1 (636–656 – високоспоріднений сайт та 657–700 – низькоспоріднений сайт) [1]. Дані авторів свідчать, що зв'язування Ca^{2+} /CaM з високоспорідненим сайтом активує NHE1 у відповідь на різні позаклітинні сигнали [11]. Зв'язування Ca^{2+} з CaMKII збільшує активність NHE-1 серцевого м'яза [86]. Окрім того, CaMKII та ERK1 (позаклітинно-регульовані кінази 1 і 2) при одночасній дії підсилюють одна одну (додатний ефект). CaMKII фосфорилує С-кінцевий домен NHE-1, окрім канонічних сайтів фосфорилування для кінази (Ser-648, Ser-703 і Ser-796) [86]. Крім того, встановлено, що відсутність іонів Ca^{2+} у середовищі інкубації на 60% знижує активність NHE [7].

Виявлено зростання pH_i від 7,3 до 7,7 у прогестерон-стимульованих ооцитів *Xenopus laevis*, викликане активацією NHE антипортера плазматичної мембрани [68]. Експерименти показали, що цитоплазма, взята зі стероїд-стимульованих ооцитів і введена у дорослі реципієнтні ооцити на VI стадії дозрівання, швидко індукує зростання внутрішньоклітинного pH . Як вважають [68], причиною такої активації є білок *c-mos* кіназа. Введена чиста *c-mos* кіназа швидко активує NHE реципієнтних ооцитів і малих прогестерон-нечутливих ооцитів, що перебувають на VI стадії дозрівання (діаметр ооцита приблизно 1200–1300 мкм). Таким чином, передбачається, яка протоонкогенна р39 *c-mos* кіназа, що нормально синтезується на VI стадії ооцитів у відповідь на стимулювання прогестероном, бере участь у регуляції Na^+/H^+ -обмінника під час мейозу ооцитів, шляхом фосфорилування [68].

Іншою сигнальною молекулою, що зв'язується з NHE1 і, таким чином, регулює транспортування іонів, є фермент карбоангідраза (CAII). Авторами локалізовано місце зв'язування CAII у С-кінцевій частині NHE в передостанній групі з 13 амінокислот, а саме 790–802 амінокислотні залишки [50]. Утворений NHE1-CAII комплекс активує швидкість транспортування протонів через NHE1, шляхом фосфорилування обмінника [49].

Встановлено [31, 77], що Na^+/H^+ -обмінник опосередковано бере участь у диференціації та проліферації клітин. Бластоцисти миші складаються з трофектодерми (зовнішній зародковий листок) і бластоцелю (заповненої рідиною порожнини). Формування і ріст цієї порожнини має важливе значення для подальшої диференціації внутрішньоклітинної маси й успішної імплантації ембріона. Транспортування іонів Na^+ і Cl^- через трофектодерму в бластоцель генерує осмотичний градієнт. Ембріони культивували у присутності специфічних інгібіторів NHE, для вивчення ролі NHE у розвитку бластоцелю. На ембріони миші на стадії 2-х клітин безперервно діяли карипоридом, що є селективним інгібітором NHE-1, який проявляє цитостатичний ефект на пухлинні клітини за низького pH_o , та S3226 – специфічним інгібітором NHE-3 [31, 77]. Встановили, що карипорид не впливав на утворення бластоцелю, тоді як S3226 дозозалежно інгібував цей процес. Імунофлюоресцентні дослідження показали, що NHE-3 виявлений в апікальній частині трофектодерми. Ці результати показують, що NHE-3, ймовірно, бере участь в утворенні бластоцисти [8, 38, 71].

Епідермальні фактори росту разом зі сфінгозин-1-фосфатом активують NHE1 ізоформу синцитіотрофобласта [35, 36].

Підвищена регуляція NHE фосфоінозитид 3-кіназозалежним механізмом відіграє головну роль у збільшенні інвазії пухлинних клітин, викликаних депривацією

сироватки [67]. Позбавлення сироватки індукує NHE1-залежні морфологічні та цитоскелетні зміни у метастазних клітинах через RhoA та Rac1 – білки родини Rho, які належать до суперродини регуляторних ГТФ-гідролаз, що результує у зростанні хемотаксису й інвазивності. У деприваційно змінених клітинах спостерігається зменшення кількості F-актину та формування переднього краю псевдоподії. Позбавлення сироватки інгібує активність RhoA та стимулює Rac1 активність. Rac1 і RhoA є антагоністами, що регулюють базальну клітинну та пухлинну NHE1 активність. Регуляція NHE1 активності через RhoA та Rac1 в обох випадках опосередкована зміною протонної спорідненості обмінника. Цікавим є те, що роль кожного G-білка є обернена залежно від наявності чи відсутності сироватки. Базальна NHE1 активність є позитивно регульована RhoA та Rac1 негативно регульована за наявності сироватки, тоді як RhoA негативно і Rac1 позитивно керує активність NHE1 спостерігається за відсутності сироватки [63].

За допомогою мас-спектроскопії визначено чотири сайти фосфорилування p38 MAPK NHE1, а саме: Thr717, Ser722, Ser725 і Ser728, що містяться у C-кінці білка [39].

Функції Na⁺/H⁺-обмінника

Функціонування Na⁺/H⁺-обмінника полягає у підтриманні та регулюванні рН_i, об'єму клітини та проліферації клітини [71, 99].

Встановлено, що за умов мікросередовища, виявлених у деяких частинах пухлин, Na⁺/H⁺ обмін в основному здійснює регулювання рН_i. А механізми, які регулюють рН_i, є відповідними мішенями у пухлинно-селективній терапії [13].

Різноманіття ізоформ і поширеність натрій-протонного антипортера у клітинах різних типів організмів визначає активність і функціонування обмінника. Очевидно, що NHE відіграє головну роль у процесах, ключових для функціонування організмів. Разом з HCO₃⁻/Cl⁻ обмінником (AE) [34, 69] та Na⁺-залежним HCO₃⁻/Cl⁻ обмінником у зародкових клітинах [22], ооцитах і фолікулярних клітинах NHE підтримує та регулює рН_i [33]. Встановлено, що паралельна активність AE2 і NHE1 необхідна для регулювання рН_i протягом регуляторного відновлення об'єму (RVD) ракових клітин шийки матки [76].

Як повідомляють [44, 100], регулювання рН_i має особливе значення на ранніх стадіях ембріогенезу ссавців, оскільки інгібування іонтранспортувальних систем, відповідальних за підтримання фізіологічного рН_i, заважає передімплантаційному розвитку ембріонів миші та хом'яка.

Встановлено [36], що NHE обмінник відіграє головну роль у підтриманні рН_i синцитіотрофобласта людини та у його життєвому циклі. Інших механізмів, відповідальних за рН_i для синцитіотрофобласта не виявлено.

Na⁺/H⁺-обмінник (а саме ізоформи NHE1 та NHE2 та їхні регуляторні фактори 1 і 2) відіграє головну роль у підтриманні рН_i та об'єму клітини і, таким чином, у фетоплацентарному гомеостазі [65, 66].

Регулювання об'єму клітини у відповідь на ізоосмотичні зміни середовища є головною властивістю більшості типів клітин. Набряк клітини, яка міститься у гіпотонічному розчині, веде до витоку внутрішньоклітинних іонів K⁺ та Cl⁻ і осмотичного транспорту води у клітину, що називають регуляторним збільшенням об'єму (RVI). Інший випадок – зморщення клітини в гіперосмотичних середовищах, яке сприяє надходженню іонів і води з клітини у середовище. Такий процес називають

регуляторним зменшенням об'єму. RVI опосередковано або $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортером, або пов'язаний з активністю NHE і АЕ. На даний час не відомий механізм сприйняття клітиною сигналу про зміну її об'єму та передачі цієї інформації NHE. Припускають [46, 58], що сигнал передається через F-актин до NHE.

Відомо, що Na^+/H^+ обмінник відіграє ключову роль у метастазуванні багатьох пухлин. Проте точний механізм, який лежить в основі цих процесів, особливо при раку шийки матки, до цього часу вивчений мало. У дослідженні [51] вперше показали, що застосування інгібітора NHE1 – карипориду може пригнічувати міграцію і вторгнення клітин HeLa у пробірці. Більше того, карипорид зупиняв поширення міграції та вторгнення клітин HeLa шляхом надекспресії матриксних металопротеїназ 1-го типу (MT1-MMP). Результати показали, що NHE1 регулював експресію MT1-MMP як на рівні мРНК, так і на білковому рівні. Спостерігали невелику зміну в морфології клітин HeLa після дії на них карипоридом [51].

ВИСНОВКИ

Na^+/H^+ антипортер присутній як у прокариот, так і в еукариот. За відсутності чинників, що стимулюють чи інгібують Na^+/H^+ обмінник, підтримується певний рівень активності NHE, який контролює гомеостаз іонів Na^+ . За дії інгібіторів чи активаторів на Na^+/H^+ обмінник відбувається зсув рН, що веде до суттєвих порушень діяльності клітини. Таким чином, активність Na^+/H^+ антипортера важлива як у розвитку ембріонів, так і у рості й розвитку ракових клітин. Тому подальше вивчення функціональних і кінетичних властивостей Na^+/H^+ -обмінника дають змогу краще зрозуміти його вплив на здоров'я людини та розвиток захворювання.

1. Балаболкин М.И., Белоярцева М.Ф. Роль $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменника в патогенезе сахарного диабета 2 типа. **Сахарный диабет**, 2001; 2: 49–55.
2. Aharonovitz O., Kapus A., Szarszi K. et al. Modulation of Na^+/H^+ exchange activity by Cl⁻. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 2001; 281: C133–C141.
3. Aharonovitz O., Zaun H.C., Balla T. et al. Intracellular pH regulation by Na^+/H^+ exchange requires phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. **J. Cell Biol**, 2000; 150: 213–224.
4. Aronson P.S., Nee J., Suhm M.A. Modifier role of internal H⁺ with the Na^+/H^+ exchanger in renal microvillus membrane vesicles. **Nature**, 1982; 299: 161–163.
5. Aviv A. The link between cytosolic Ca²⁺ and the Na^+/H^+ antiport: A unifying factor for essential hypertension. **J. Hypertens**, 1988; 6: 685–691.
6. Aviv A., Livne A. The Na^+/H^+ antiport, cytosolic free Ca²⁺, and essential hypertension: A hypothesis. **Am. J. Hypertens**, 1988; 1: 410–413.
7. Barisic K., Karuzic O., Petrik J. et al. Regulation of Na^+/H^+ exchanger by urogastone, a potent activator of cell proliferation. **Physiol. Res**, 2002; 51(5): 483–91.
8. Barr K.J., Garrill A., Jones D.H. et al. Contributions of Na^+/H^+ exchanger isoforms to preimplantation development of the mouse. **Mol. Reprod. Dev**, 1998; 50(2): 146–53.
9. Beltrón A.R., Ramírez M.A., Carraro-Lacroix L.R. et al. NHE1, NHE2, and NHE4 contribute to regulation of cell pH in T84 colon cancer cells. **Pflugers Arch**, 2008; 455(5): 799–810.
10. Benos D.J. Amiloride: chemistry, kinetics and structure–activity relationships. In Na^+/H^+ Exchange. **Boca Raton: CRC Press**, 1988; 121–136.
11. Bertrand B., Wakabayashi S., Ikeda T. et al. The Na^+/H^+ exchanger isoform 1 (NHE1) is a novel member of the calmodulin-binding proteins. Identification and characterization of calmodulin-binding sites. **J. Biol. Chem**, 1994; 269(18): 13703–9.
12. Bianchini L., Poussy J. Molecular structure and regulation of vertebrate Na^+/H^+ exchangers. **J. Exp. Biol**, 1994; 196: 337–45.

13. *Boyer M.J., Tannock I.F.* Regulation of intracellular pH in tumor cell lines: influence of micro-environmental conditions. **Cancer Research**, 1992; 52: 4441–4447.
14. *Busch S., Burckhardt B.C., Siffert W.* Expression of the human sodium/proton exchanger NHE-1 in *Xenopus laevis* oocytes enhances sodium/proton exchange activity and establishes sodium/lithium countertransport. **Pflugers Arch**, 1995; 429(6): 859–69.
15. *Busch S., Roszkopf D., Lang H.J.* et al. Expression, functional characterization and tissue distribution of a Na⁺/H⁺ exchanger cloned from *Xenopus laevis* oocytes (XL-NHE). **Pflugers Arch**, 1998; 436(6): 828–33.
16. *Clark J.D., Limbird L.L.* Na⁺/H⁺ exchanger subtypes, a predictive review. **Am. J. Physiol**, 1991; 261: G945–G953.
17. *Counillon L., Pouyssegur J.* The Expanding Family of Eucaryotic Na⁺/H⁺ Exchangers. **J. Biol. Chem**, 2000; 275(7): 1–4.
18. *Demaurex N., Grinstein S.* Na⁺/H⁺ antiport: modulation by ATP and role in cell volume regulation. **J. Exp. Biol**, 1994; 196: 389–404.
19. *Demaurex N., Romanek R.R., Orlowski J.* et al. ATP Dependence of Na⁺/H⁺ Exchange Nucleotide Specificity and Assessment of the Role of Phospholipids. **Physiol**, 1997; 109: 117–128.
20. *Denker S.P., Huang D.C., Orlowski J.* et al. Direct binding of the Na-H exchanger NHE1 to ERM proteins regulates the cortical cytoskeleton and cell shape independently of H⁺ translocation. **Mol. Cell**, 2000; 6: 1425–1436.
21. *Donowitz M., Mohan S., Zhu C. X.* et al. NHE3 regulatory complexes. **J. Exp. Biol**, 2009; 212: 1638–1646.
22. *Erdogan S., Cetinkaya A., Tuli A.* et al. Changes in the activity of defense mechanisms against induced acidosis during meiotic maturation in mouse oocytes. **Theriogenology**, 2011; 75(6): 1057–66.
23. *Fafournoux P., Nod J., Pouyssegur J.* Evidence that Na⁺/H⁺ exchanger isoforms NHE1 stable dimers in membranes with high degree homodimers. **J. Biol. Chem**, 1994; 269(4): 2589–2596.
24. *Fine L.G., Nord E.P., Gunther R.* et al. Chronic adaptations of Na⁺/H⁺ exchange in renal disease. **Boca Raton. Fla. CRC Press**, 1988; 325–334.
25. *Gerchman Y., Rimon A., Padan E.* A pH-dependent Conformational Change of NhaA Na⁺/H⁺ Antiporter of *Escherichia coli* Involves Loop VIII–IX, Plays a Role in the pH Response of the Protein, and Is Maintained by the Pure Protein in Dodecyl Maltoside. **J. Biol. Chem**, 1999; 274: 24617–24624.
26. *Goldman A., Chen H., Khan M.R.* et al. The Na⁺/H⁺ exchanger controls deoxycholic acid-induced apoptosis by a H⁺-activated, Na⁺-dependent ionic shift in esophageal cells. **PLoS One**, 2011; 6(8): 238–235.
27. *Goss G.G., Jiang L., Vandorpe D.H.* et al. Role of JNK in hypertonic activation of Cl(-)-dependent Na(+)/H(+) exchange in *Xenopus* oocytes. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 2001; 281(6): C1978–1990.
28. *Green J., Muallem S.* A common mechanism for activation of the Na/H exchanger by different types of stimuli. **FASEBJ**, 1989; 3: 2408–2414.
29. *Harding E.A., Gibb C.A., Johnson M.H.* et al. Developmental changes in the management of acid loads during preimplantation mouse development. **Biol. Reprod**, 2002; 67(5): 1419–1429.
30. *Hediger M.A., Romero M.F., Peng J.B.* et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins: Introduction. **Pflugers Arch**, 2004; 447(5): 465–468.
31. *Hove T.M., Van Emous J., Van Echteld C.* Na⁺ overload during ischemia and reperfusion in rat hearts: comparison of the Na⁺/H⁺ exchange blockers EIPA, cariporide and eniporide. **Mol. Cell. Biochem**, 2003; 250 (1–2): 47–54.

32. *Inagaki N., Suzuki S., Kuji N. et al.* Egg activation induced by osmotic pressure change and the effects of amiloride on the cryopreservation of mouse oocytes. **Mol. Hum. Reprod**, 1996; 2(11): 835–43.
33. *Ivanis G., Esbaugh A.J., Perry S.F.* Branchial expression and localization of SLC9A2 and SLC9A3 sodium/hydrogen exchangers and their possible role in acid-base regulation in freshwater rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Exp. Biol**, 2008; 211(15): 2467–77.
34. *Jiang L., Chernova M.N., Alper S.L.* Secondary regulatory volume increase conferred on *Xenopus* oocytes by expression of AE2 anion exchanger. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 1997; 272: C191–C202.
35. *Johansson M., Glazier J.D., Sibley C.P. et al.* Activity and protein expression of the Na⁺/H⁺ exchanger is reduced in syncytiotrophoblast microvillous plasma membranes isolated from preterm intrauterine growth restriction pregnancies. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, 2002; 87(12): 5686–5694.
36. *Johnstone E.D., Speake P.F., Sibley C.P.* Epidermal growth factor and sphingosine-1-phosphate stimulate Na⁺/H⁺ exchanger activity in the human placental syncytiotrophoblast. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, 2007; 293(6): R2290–2294.
37. *Karmazyn M., Gan X.T., Humphreys R. et al.* The Myocardial Na⁺-H⁺ Exchange: Structure, Regulation, and Its Role in Heart Disease. **Circulation Research**, 1999; 85:777–786.
38. *Kawagishi R., Tahara M., Sawada K. et al.* Na⁺/H⁺ exchanger-3 is involved in mouse blastocyst formation. **J. Exp. Zool. A Comp. Exp. Biol**, 2004; 301(9): 767–775.
39. *Khaled A.R., Moor A.N., Li A. et al.* Trophic factor withdrawal: p38 mitogen-activated protein kinase activates NHE1, which induces intracellular alkalization. **Mol. Cell Biol**, 2001; 21(22): 7545–7557.
40. *Kinsella J.L., Heller P., Froehlich J.P.* Na⁺/H⁺ exchanger: proton modifier site regulation of activity. **Biochem. and Cell Biol**, 1998; 76(5) 743–749.
41. *Kinsella J. Froehlich J.* NHE Proton Modifier Site: Activation and Inactivation Are Controlled by Slow Protein Conformational Changes: **INABIS '98 – 5th Internet World Congress on Biomedical Sciences at McMaster University, Dec 7–16th 1998. Canada, 1998.**
42. *Klip A.* Action of insulin on Na⁺/H⁺ exchange. **Boca Raton. Fla. CRC Press**, 1988: 285–303.
43. *Kyte J., Doolittle R.F.* A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. **J. Mol. Biol**, 1982; 157: 105–132.
44. *Lane M., Baltz J.M. Bavister B.D.* Regulation of intracellular pH in hamster preimplantation embryos by the sodium hydrogen (Na⁺/H⁺) antiporter. **Biol. Reprod**, 1998; 59: 1483–1490.
45. *Lane M., Lyons E.A., Bavister B.D.* Cryopreservation reduces the ability of hamster 2-cell embryos to regulate intracellular pH. **Human Reproduction**, 2000; 15(2): 389–394.
46. *Lang F., Busch G.L., Ritter M. et al.* Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. **Physiol. Rev**, 1998; 78: 247–306.
47. *Letovsky S.I., Cottingham R.W., Porter C.J. et al.* GDB: The Human Genome Database. **Nucleic Acids Research**, 1998; 26(1): 94–99.
48. *Levine S.A., Montrose M.H., Tse C.-M. et al.* Kinetics and Regulation of Three Cloned Mammalian Na⁺/H⁺ Exchangers Stably Expressed in a Fibroblast Cell Line. **J. Biol. Chem**, 1993; 268(34): 25527–25535.
49. *Li X., Alvarez B., Casey J.R. et al.* Carbonic anhydrase II binds to and enhances activity of the Na⁺/H⁺ exchanger. **J. Biol. Chem**, 2002; 277: 36085–36091.
50. *Li X., Liu Y., Alvarez B.V. et al.* A novel carbonic anhydrase II binding site regulates NHE1 activity. **Biochemistry**, 2006; 45(7): 2414–2424.
51. *Lin Y., Wang J., Jin W. et al.* NHE1 mediates migration and invasion of HeLa cells via regulating the expression and localization of MT1-MMP. **Cell Biochem. Funct**, 2012; 30: 41–46.
52. *Malo M.E., Fliegel L.* Physiological role and regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger. **Can. J. Physiol. Pharmacol**, 2006; 84: 1081–1095.

53. *Masereel B., Pochet L., Laeckmann D.* An overview of inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger. **Eur. J. Med. Chem**, 2003; 38: 547–554.
54. *McLean L.A., Roscoe J., Jorgensen N.K.* et al. Malignant gliomas display altered pH regulation by NHE1 compared with nontransformed astrocytes. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 2000; 278: C676–C688.
55. *Motais R., Borgese F., Fievet B.* et al. Regulation of Na⁺/H⁺ exchange and pH in erythrocytes of fish. **Comp. Biochem. Physiol.**, 1992; 102: 597–602.
56. *Oberstein S.Y., Byun J., Herrera D.* et al. Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. **Mol. Vis**, 2011; 17: 1794–1805.
57. *Olkhova E., Hunte C., Screpanti E.* et al. Multiconformation continuum electrostatics analysis of the NhaA Na⁺/H⁺ antiporter of *Escherichia coli* with functional implications. **PNAS**, 2006; 103(8): 2629–2634.
58. *Orlowski J., Grinstein S.* Diversity of the mammalian sodium/proton exchanger SLC9 gene family. **Pflugers Arch**, 2004; 447(5): 549–65.
59. *Orlowski J., Grinstein S.* Na⁺/H⁺ exchangers of mammalian cells. **J. Biol. Chem**, 1997; 272: 22373–22376.
60. *Padan E., Kozachkov L., Herz K.* et al. NhaA crystal structure: functional–structural insights. **J. Exp. Biol**, 2009; 212: 1593–1603.
61. *Padan E., Schuldiner S.* Na⁺/H⁺ antiporters, molecular devices that couple the Na⁺ and H⁺ circulation in cells. **J. Bioenerg. Biomembr**, 1993; 25(6): 647–69.
62. *Padan E., Venturi M., Gerchman Y.* et al. Na(+)/H(+) antiporters. **Biochim. Biophys. Acta**, 2001; 1505(1): 144–57.
63. *Paradiso A., Cardone R.A., Bellizzi A.* et al. The Na⁺-H⁺ exchanger-1 induces cytoskeletal changes involving reciprocal RhoA and Rac1 signaling, resulting in motility and invasion in MDA-MB-435 cells. **Breast Cancer Res**, 2004; 6(6): R616–28.
64. *Pedersen S.F., O'Donnell M.E., Anderson S.E.* et al. Physiology and pathophysiology of Na⁺/H⁺ exchange and Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransport in the heart, brain, and blood. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, 2006; 291: R1–R25.
65. *Pepe G.J., Burch M.G., Albrecht E.D.* Developmental regulation of the sodium/hydrogen ion exchangers and their regulatory factors in baboon placental syncytiotrophoblast. **Endocrinology**, 2006; 147(6): 2986–2996.
66. *Pepe G.J., Burch M.G., Sibley C.P.* et al. Expression of the mRNAs and Proteins for the Na(+)/H(+) exchangers and their regulatory factors in baboon and human placental syncytiotrophoblast. **Endocrinology**, 2001; 42(8): 3685–3692.
67. *Reshkin S.J., Bellizzi A., Albarani V.* et al. Phosphoinositide 3-kinase is involved in the tumor-specific activation of human breast cancer cell Na(+)/H(+) exchange, motility, and invasion induced by serum deprivation. **J. Biol. Chem**, 2000; 275(8): 5361–9.
68. *Rezai K., Kulisz A., Wasserman W.J.* Protooncogene product, *c-mos* kinase, is involved in upregulating Na⁺/H⁺ antiporter in *Xenopus* oocytes. **Am. J. Physiol. Cell Physiol**, 1994; 267(6): C1717–C1722.
69. *Romero M.F., Fulton C.M., Boron W.F.* The SLC4 family of HCO₃⁻ transporters. **Pflugers Arch**, 2004; 447: 495–509.
70. *Roszkopf D., Dusing R., Siffert W.* Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. **Hypertension**, 1993; 21: 60–617.
71. *Rossmann H., Sonnentag T., Heinzmann A.* et al. Differential expression and regulation of Na⁺-H⁺ exchanger isoforms in rabbit parietal and mucous cells. **Am. J. Physiol**, 2001; 281: G447–G458.
72. *Rotin D., Steele-Norwood D., Grinstein S.* et al. Requirement of the Na⁺/H⁺ exchanger for tumor growth. **Cancer Research**, 1989; 49(1): 205–211.
73. *Sacktor B., Kinsella J.* Regulation of Na⁺/H⁺ exchange activity by adaptive mechanisms. **Boca Raton. Fla. CRC Press**, 1988: 307–324.

74. Sardet C., Franchi A., Pouyssegur J. Molecular cloning, primary structure, and expression of the human growth factor-activatable Na⁺/H⁺ antiporter. **Cell**, 1989; 56: 271–280.
75. Schelling J.R., Abu Jawdeh B.G. Regulation of cell survival by Na⁺/H⁺ exchanger-1. **Am. J. Physiol. Renal. Physiol.**, 2008; 295(3): F625–F632.
76. Shen M.R., Wilkins R.J., Chou C.Y. et al. Anion exchanger isoform 2 operates in parallel with Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger isoform 1 during regulatory volume decrease of human cervical cancer cells. **FEBS**, 2002; 512(1–3): 52–8.
77. Sherstobitov A.O., Lapin A.V., Glazunov V.V. et al. Accumulation of sodium and potassium ions in oocytes of the river lamprey *Lampetra fluviatilis* during prespawning period. **Zh. Evol. Biokhim. Fiziol.**, 2011; 47(4): 278–82.
78. Silva N.L., Haworth R.S., Singh D. et al. The carboxyl-terminal region of the Na⁺/H⁺ exchanger interacts with mammalian heat shock protein. **Biochemistry**, 1995; 34: 10412–10420.
79. Slepkov E.R., Rainey J.K., Sykes B.D. et al. Structural and functional analysis of the Na⁺/H⁺ exchanger. **Biochem. J.**, 2007; 401: 623–633.
80. Steeves C.L., Lane M., Bavister B.D. et al. Differences in Intracellular pH Regulation by Na⁺/H⁺ Antiporter among Two-Cell Mouse Embryos Derived from Females of Different Strains. **Biol. Reprod.**, 2001; 65: 14–22.
81. Takaichi K., Wang D., Balkovetz D.F. et al. Cloning, sequencing, and expression of Na⁺/H⁺ antiporter cDNAs from human tissues. **Am. J. Physiol.**, 1992; 262: C1069–C1076.
82. Titushkin I., Cho M. Altered osteogenic commitment of human mesenchymal stem cells by ERM protein-dependent modulation of cellular biomechanics. **J. Biomech.**, 2011; 44(15): 2692–8.
83. Towle D.W., Baksinski A., Richard N.E. et al. Characterization of an endogenous Na⁺/H⁺ antiporter in *Xenopus laevis* oocytes. **J. Exp. Biol.**, 1991; 159: 359–69.
84. Tse C.-M., Levine S.A., Yun C.H.C. et al. Functional characteristics of a cloned epithelial Na⁺/H⁺ exchanger (NHE3): Resistance to amiloride and inhibition by protein kinase C. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 1993; 90: 9110–9114.
85. Venturi M., Rimon A., Gerchman Y. et al. The Monoclonal Antibody 1F6 Identifies a pH-dependent Conformational Change in the Hydrophilic NH₂ Terminus of NhaA Na⁺/H⁺ Antiporter of *Escherichia coli*. **J. Biol. Chem.**, 2000; 275: 4734–4742.
86. Vila-Petroff M., Mundica-Weilenmann C., Lezcano N., et al. Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II contributes to intracellular pH recovery from acidosis via Na⁺/H⁺ exchanger activation. **J. Mol. Cell Cardiol.**, 2010; 49(1): 106–112.
87. Wakabayashi S., Bertrand B., Shigekawa M. et al. Growth factor activation and „H⁽⁺⁾-sensing” of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 (NHE1). Evidence for an additional mechanism not requiring direct phosphorylation. **J. Biol. Chem.**, 1994; 269(8): 5583–5588.
88. Wakabayashi S., Bertrand B., Ikeda T. et al. Mutation of calmodulin-binding site renders the Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) highly H⁺-sensitive and Ca²⁺ regulation-defective. **J. Biol. Chem.**, 1994; 269: 13710–13715.
89. Wakabayashi S., Fournoux P., Sardet C. et al. The Na⁺/H⁺ antiporter cytoplasmic domain mediates growth factor signals and controls ‘H⁺ sensing’. **Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.**, 1992; 89: 2424–2428.
90. Wakabayashi S., Hisamitsu T., Pang T. et al. Kinetic Dissection of Two Distinct Proton Binding Sites in Na⁺/H⁺ Exchangers by Measurement of Reverse Mode Reaction. **J. Biol. Chem.**, 2003; 278(44): 43580–43585.
91. Wakabayashi S., Ikeda T., Iwamoto T. et al. Calmodulin-binding autoinhibitory domain controls «pH-sensing» in the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 through sequence-specific interaction. **Biochemistry**, 1997; 36: 12854–12861.
92. Wakabayashi S., Pang T., Su X. et al. A novel topology model of the human Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1. **J. Biol. Chem.**, 2000; 275: 7942–7949.
93. Wakabayashi S., Shigekawa M., Pouyssegur J. Molecular physiology of vertebrate Na⁺/H⁺ exchangers. **Physiol. Rev.**, 1997; 77(5): 1–74.

94. Wang H., Singh D., Fliegel L. The Na⁺/H⁺ Antiporter Potentiates Growth and Retinoic Acid-induced Differentiation of P19 Embryonal Carcinoma Cells. **J. Biol. Chem**, 1997; 272(42): 26545–26549.
95. Weaver Y.R., Kiessling K., Cossins A.R. Responses of the Na⁺/H⁺ exchanger of european flounder red blood cells to hypertonic, b-adrenergic and acidotic stimuli. **J. Exp. Biol**, 1999; 202: 21–32.
96. Xue J., Zhou D., Yao H. et al. Novel functional interaction between Na⁺/H⁺ exchanger 1 and tyrosine phosphatase SHP-2. **AJP – Regu. Physiol**, 2007; 292(6): R2406–R2416.
97. Yonemura S., Tsukita S., Tsukita S. Direct involvement of ezrin/radixin/moesin (ERM)-binding membrane proteins in the organization of microvilli in collaboration with activated ERM proteins. **J. Cell Biol**, 1999; 145: 1497–1509.
98. Yun C. H. C., Tse C.-M., Donowitz M. Chimeric Na⁺/H⁺ exchangers: An epithelial membrane-bound N-terminal domain requires an epithelial cytoplasmic C-terminal domain for regulation by protein kinases. **Proc. Natl. Acad. Sci**, 1995; 92: 10723–10727.
99. Zadunaisky J.A., Kinne-Saffraaf E., Kinne R. Na/H Exchange Mechanism in Apical Membrane Vesicles of the Retinal Pigment Epithelium. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, 1989; 30(11): 2332–2340.
100. Zhao Y., Chauvet P.J., Alper S.L. et al. Expression and function of bicarbonate/chloride exchangers in the preimplantation mouse embryo. **J. Biol. Chem**, 1995; 270: 24428–24434.

CHARACTERISTICS OF SODIUM-PROTON ANTIPORTER OF EMBRYO CELLS AND CANCER CELLS

Z. Ya. Fedorovych

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, 69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
e-mail: zoryana.ivanytska@gmail.com*

Review presents the structure, regulation, function and biochemical properties on the Na⁺/H⁺ exchanger. We consider factors that influence activation and inhibition of the Na⁺/H⁺ exchanger. Review of literature on involving Na⁺/H⁺ exchanger in the process of embryonic and tumor cells activation has been carried. Na⁺/H⁺ exchanger plays a major role in the pathophysiological processes as hypertension, cancer, tissue or organ hypertrophy. Exchange maintains pH_i that for most cells is approximately 7.2, controls cell growth and proliferation, regulates cell volume. Thus, the study of Na⁺/H⁺ exchanger of plasma membrane of embryo cell contributes to the understanding of physiological and pathophysiological processes.

Keywords: sodium-proton exchanger, blastomere, intracellular pH.

ХАРАКТЕРИСТИКА НАТРИЙ-ПРОТОННОГО ОБМЕННИКА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК

З. Я. Федорович

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина
e-mail: zoryana.ivanytska @ gmail.com*

В статье представлены структура, регуляция, функции и биохимические свойства Na⁺/H⁺ обменника. Обсуждены факторы, влияющие на активацию и ингибиро-

вание Na^+/H^+ обменника. Осуществлен обзор литературы по теме привлечения Na^+/H^+ обменника в процессе активации эмбриональных и опухолевых клеток. Na^+/H^+ обменник играет главную роль в таких патофизиологических процессах, как гипертоническая болезнь, рак, тканевая или органная гипертрофия. Обменник поддерживает pH_i , которое для большинства клеток составляет приблизительно 7,2, принимает участие в контроле клеточного роста и пролиферации, регулировании объема клетки. Таким образом, дальнейшее исследование Na^+/H^+ обменника плазматической мембраны способствует пониманию физиологических и патофизиологических процессов.

Ключевые слова: натрий-протонный обменник, бластомер, внутриклеточное pH .

Одержано: 23.01.2012