ЦИТОЛОГИЯ, 2020, том 62, № 6, с. 385–395

УДК 576.5

РЕЦЕПТОР УРОКИНАЗЫ: ОТ РЕГУЛЯЦИИ ПРОТЕОЛИЗА ДО НАПРАВЛЕННОГО РОСТА АКСОНОВ И РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВОВ. МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С МЕМБРАННЫМИ ЛИГАНДАМИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ

© 2020 г. А. А. Шмакова[1], К. А. Рубина[2], В. А. Ткачук[1, 2], Е. В. Семина[1, 2, *]

[1]*Лаборатория молекулярной эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России, Москва, 121552 Россия*

[2]*Факультет фундаментальной медицины, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия*

**E-mail: e-semina@yandex.ru*

Поступила в редакцию 24.02.2020 г.
После доработки 04.03.2020 г.
Принята к публикации 05.03.2020 г.

Активатор плазминогена урокиназного типа был впервые описан в середине XX в. как сериновая протеаза, превращающая плазминоген в активный плазмин, что приводит к деградации фибрина в сосудах и ремоделированию внеклеточного матрикса в ткани. Протеолитический каскад играет важную роль при нормальном и патологическом ремоделировании тканей: заживлении ран, инвазии трофобласта, инволюции молочных желез, воспалении, инвазии и метастазировании опухолей. В свое время урокиназная система обоснованно была названа одной из самых захватывающих и сложных молекулярных систем (Degryse, 2011). В 1985 г. исследования активаторов плазминогена получили новый импульс: на клеточной поверхности был обнаружен рецептор, связывающий урокиназу, дальнейшее изучение которого во многом способствовало нашему пониманию функционирования этой системы. К настоящему времени известны уникальные функции урокиназного рецептора, выходящие за рамки протеолиза, опосредованного связыванием с урокиназой. В обзоре суммируются актуальные данные литературы, а также результаты собственных исследований авторов о роли рецептора урокиназы как белка, способного взаимодействовать с широким спектром мембранных партнеров и влиять на их функцию в процессах, опосредующих направленный рост аксонов и регенерацию нервов.

Ключевые слова: урокиназная система, урокиназный рецептор, регенерация нервов, рост аксонов, интегрины, хемокиновые рецепторы, рецепторы факторов роста

DOI: 10.31857/S0041377120060097

Урокиназный рецептор (uPAR) представляет собой одноцепочечный трехдоменный гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный белок (GPI-glycosilphosphoinositol), который не содержит трансмембранных и цитоплазматических доменов (рис. 1). Первоначально uPAR был идентифицирован как высокоспецифичный сайт связывания урокиназы на клеточной поверхности (Stoppelli et al., 1985; Vassalli et al., 1985), который связывает неактивную и активную формы урокиназы (pro-uPA и uPA соответственно), способствует активации pro-uPA и усиливает каскад реакций, приводящих к образованию плазмина и внеклеточному протеолизу (Johnsen et al., 1998; Degryse, 2011). Однако позже было обнаружено, что uPAR участвует в активации внутриклеточной сигнализации: связывание uPAR с uPA вызывает конформационные изменения uPAR, облегчающие запуск внутриклеточной сигнализации (Barinka et al., 2006). Кроме того, известно, что рецептор uPAR вовлечен в передачу внутриклеточного сигнала путем латерального взаимодействия с другими рецепторами на поверхности клетки (Smith, Marshall, 2010).

Именно структура uPAR объясняет многие его уникальные функции. Во-первых, отсутствие трансмембранного и цитоплазматических доменов uPAR предполагает участие мембранных партнеров для реализации его сигнальных эффектов. Во-вторых, благодаря пострансляционной модификации (GPI-якорь) обуславливается высокая латеральная подвижность мембранного uPAR в липидных плотах, где реализуются многие его сигнальные функции (Cunningham et al., 2003; Рубина, Ткачук, 2015). В частности, связывание с лигандом uPA приводит к бóльшему накоплению uPAR в липидных плотах, где ускоряется его протеолитическое расщепление урокиназой (Cunningham et al., 2003; Sahores et al., 2008).