

УДК 576

# Роль урокиназной системы в многоуровневой регуляции ниш стволовых клеток

К. В. Дергилев<sup>1\*</sup>, В. В. Степанова<sup>2</sup>, И. Б. Белоглазова<sup>1,3</sup>, З. И. Цоколаева<sup>1</sup>, Е. В. Парфенова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, лаборатория ангиогенеза, 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А, Россия

<sup>2</sup>Департамент патологии и лабораторной медицины, Медицинский факультет университета Пенсильвании, Филадельфия, США

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, лаборатория постгеномных технологий в медицине, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1, Россия

\*E-mail: doctorkote@gmail.com

Поступила в редакцию 20.04.2018

Принята к печати 06.11.2018

**РЕФЕРАТ** Важными процессами, определяющими участие стволовых/прогениторных клеток в регенерации тканей, являются пролиферация, последующая направленная миграция в область повреждения, дифференцировка в соответствующие клеточные типы, секреция биологически активных молекул и внеклеточных везикул. Регуляция всех этих функций осуществляется через взаимодействие стволовых клеток с микроокружением в тканевых клеточных нишах, контролирующим эти процессы через прямые межклеточные контакты, продукцию межклеточного матрикса, высвобождение внеклеточных везикул и секрецию факторов роста, цитокинов, хемокинов и протеаз. Одной из важнейших протеолитических систем, участвующих в регуляции клеточной миграции и пролиферации, является урокиназная система, представленная активатором плазминогена урокиназного типа (uPA, урокиназа), его рецептором (uPAR) и ингибиторами. В обзоре рассмотрены данные об участии урокиназной системы в регуляции состояния ниш стволовых клеток в различных тканях, проанализированы возможные способы влияния этой системы на сигнальные пути, ответственные за пролиферацию, программируемую клеточную гибель, модуляцию фенотипа и миграционных свойств стволовых клеток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** ингибиторы активаторов плазминогена, клеточные ниши, регенерация, стволовые клетки, урокиназа, урокиназный рецептор.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время стволовые клетки (СК) рассматриваются как важный регулятор клеточного гомеостаза и участник регенерации/репарации всех тканей организма. СК уже применяют в практической медицине, однако получение биомедицинских продуктов с определенными характеристиками остается нерешенной задачей в связи со сложными, не до конца изученными путями регуляции, определяющими их уникальные свойства. Регуляция функций СК в тканях осуществляется при участии определенного микроокружения, образующего специализированные структуры – «клеточные ниши» [1, 2]. Это микроокружение формируется на основе взаимодействий между стволовыми и соседними дифференцированными клетками, а также компонентами внеклеточно-

го матрикса (ВКМ) за счет активации/ингибирования различных сигнальных путей (Notch, Wnt, TGF- $\beta$ , Sonic Hedgehog и др.) посредством прямых межклеточных взаимодействий, высвобождения внеклеточных везикул и секреции факторов роста, цитокинов, хемокинов и различных протеаз [3]. Важным звеном этой сложной регуляции является урокиназная система, представленная активатором плазминогена урокиназного типа, или урокиназой (uPA), ее рецептором (uPAR/CD87) и двумя ингибиторами (PAI-1 и PAI-2). Уникальность этой системы заключается в наличии урокиназного рецептора, закрепленного на мембране клетки посредством гликозилфосфатидилинозитола, что позволяет ему быть подвижным в мембранном бислое и локально концентрировать протеолитическую активность урокиназы в направ-

лении движения клетки. Запускаемый урокиназой каскад протеолитических реакций, включающих локальное образование пламина и активацию матриксных металлопротеаз, способствует разрушению ВКМ на пути движущейся клетки, активации факторов роста и высвобождению факторов роста, секвестрированных в матриксе [4–7]. Однако помимо активации внеклеточного протеолиза большинство клеточных ответов, модулируемых урокиназной системой, требует трансмембранной сигнализации. Эта сигнализация опосредуется взаимодействием компонентов этой системы со множеством вне-/внутриклеточных белков и мембранных рецепторов, обеспечивающих передачу сигналов на внутриклеточные пути, регулирующие различные функции клетки. Компоненты урокиназной системы представлены в нишах стволовых клеток костного мозга [8], поперечно-полосатой мускулатуры [9], нейтральных клеток [10], опухолевых клеток [11]. Они принимают участие в регуляции таких важных биологических процессов, как воспаление, ангиогенез, миогенез, ремоделирование белков внеклеточного матрикса, метастазирование и рост опухолей. В данном обзоре рассмотрены возможные пути участия урокиназной системы в регуляции фенотипа, клеточной подвижности, деления, программируемой клеточной гибели стволовых/прогениторных клеток, что является актуальным для разработки подходов для направленного воздействия на их свойства.

### УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

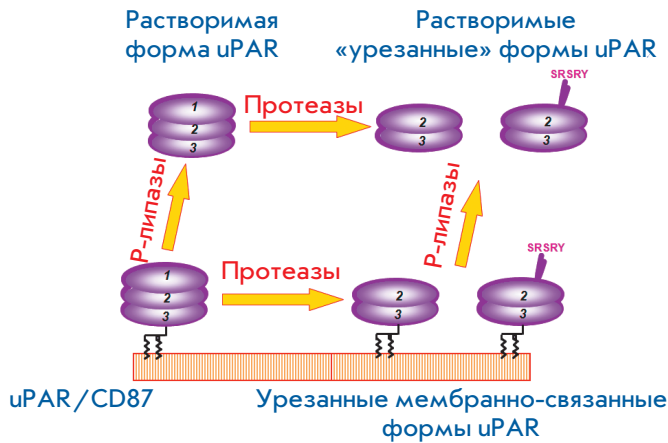
Урокиназа представляет собой внеклеточную сериновую протеазу с узкой субстратной специфичностью, принимающую участие в превращении пламиногена в пламин. В организме человека урокиназа секретируется различными типами клеток – моноцитами/макрофагами [12, 13], опухолевыми клетками [14–16], фибробластами [17, 18], гладкомышечными [19, 20] и эндотелиальными клетками [21, 22]. Урокиназа состоит из 411 аминокислотных остатков (молекулярная масса 53 кДа) [23] и секретируется клетками в виде одноцепочечного белка (sc-uPA), состоящего из трех доменов: N-концевого «ростового» домена (РД), гомологичного по структуре эпидермальному фактору роста (аминокислоты 9–45), крингл-домена (КД, аминокислоты 45–134) и C-концевого протеолитического домена (ПД, аминокислоты 144–411) (рис. 1). Функция «ростового» домена заключается в высокоаффинном взаимодействии с рецептором урокиназы на поверхности клеток [24]. Протеолитический домен осуществляет превращение пламиногена в пламин и активацию некоторых факторов роста и матриксных металлопротеаз [25]. Функция крингл-домена в настоящее



Рис. 1. Схематическое изображение структуры урокиназы

время окончательно не выяснена, однако считается, что он принимает участие в стимуляции миграции клеток под действием урокиназы [26], стабилизирует взаимодействие урокиназы с рецептором [27], участвует в транспорте урокиназы в ядро [28].

Урокиназный рецептор uPAR/CD87 был впервые идентифицирован как рецептор к активатору пламиногена урокиназного типа на поверхности моноцитов человека [29]. uPAR обнаружен также на эндотелиальных клетках [30], нейтрофилах [31], гладкомышечных клетках [32], клетках трофобласта плаценты [33], а также на клетках различных опухолевых линий [34–37]. uPAR/CD87 сверхэкспрессируется клетками крови при воспалении [38, 39]. uPAR, принадлежащий к семейству Ly-6 [40], представляет собой одноцепочечный высокогликозилированный белок [41], закрепленный на мембране клетки посредством гликозилфосфатидилинозитола, ковалентно связанного с третьим, C-концевым, доменом рецептора [42]. uPAR имеет молекулярную массу 55–60 кДа и состоит из 313 аминокислотных остатков, образующих три структурно гомологичных домена [43]. Первый домен рецептора играет основную роль в связывании с урокиназой и взаимодействует с ее «ростовым» доменом. Методом кристаллографии показано, что при связывании с лигандом урокиназный рецептор приобретает более компактную форму, так как при его взаимодействии с урокиназой происходит сближение первого и третьего доменов рецептора. Одним из важных процессов, регулирующих функцию uPAR, является протеолитическое расщепление между первым и вторым доменами (рис. 2) такими протеазами, как пламин, матриксные металлопротеазы и сама урокиназа [44, 45]. После расщепления uPAR теряет способность связывать урокиназу, но приобретает возможность регулировать миграцию клеток независимо от нее [46]. Как полноразмерная, так и расщепленные формы (с-uPAR) урокиназного рецептора могут удаляться с поверхности мембраны под действием



**Рис. 2.** Действие протеаз и фосфолипаз приводит к образованию «урезанных» мембранно-связанных и растворимых форм урокиназного рецептора

протеаз или фосфолипазы С, специфичной к гликозилфосфатидилинозитолу [47–52]. При этом образуются «растворимые» формы рецептора – полноразмерная (su-uPAR) и расщепленная/урезанная (su-c-uPAR), которые циркулируют в плазме крови и служат маркерами некоторых воспалительных или иммунологических заболеваний. Важно отметить, что «растворимая» расщепленная/урезанная форма урокиназного рецептора является сильным хемоаттрактантом для клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов), экспрессирующих рецепторы к бактериальному пептиду N-формил-метионил-лейцил-фенилаланину (fMLP) [53, 54].

Высокий уровень протеолитической активности урокиназы может оказаться губительным для клеток. В качестве механизмов, регулирующих уровень внеклеточного протеолиза, клетки синтезируют специфические белковые ингибиторы активаторов пламиногена – PAI-1, PAI-2, протеазный нексин-1 и инактиватор белка С [55–58]. Они относятся к группе аргинин-серпиновых ингибиторов. Суть их взаимодействия с ферментом заключается в имитации субстрата, что приводит к стабильному связыванию с двухцепочечной формой фермента путем образования ковалентного комплекса фермент–ингибитор в стехиометрии 1 : 1 и его инактивации [59]. Взаимодействие с одноцепочечной формой урокиназы не приводит к формированию ковалентного комплекса. PAI-1 представляет собой одноцепочечный гликопротеин массой около 45–50 кДа. После секреции PAI-1 быстро инактивируется в результате конформационных перестроек и становится неспособным связываться с урокиназой. Для активации ингибитора необходимо взаимодействие неактивной молекулы PAI-1 с физиологическими кофактора-

ми – белком внеклеточного матрикса витронектином или гепарином [60]. Имобилизованный на матриксе PAI-1, в отличие от его свободной формы, может долгое время оставаться активным [61]. Активная форма PAI-1 взаимодействует как со свободной урокиназой, так и со связанной со своим рецептором, ингибируя процессы внеклеточного протеолиза [62]. Одноцепочечная неактивная форма урокиназы, обладающая незначительной протеолитической активностью, также ингибируется PAI-1, но с гораздо меньшей скоростью [63]. Активность PAI-1 может регулироваться несколькими способами. Урокиназа способна расщеплять и инактивировать PAI-1 [64]. Кроме того, при связывании PAI-1 с uPA/uPAR образуется тройной комплекс, который немедленно интернализируется клетками [65, 66]. Этот процесс запускается при взаимодействии тройного комплекса с эндоцитирующими рецепторами семейства рецептора липопротеинов низкой плотности. В образовавшихся эндосомах урокиназа и PAI-1 деградируют в лизосомах, а uPAR и эндоцитирующий рецептор возвращаются на поверхность клетки, при этом инициируется внутриклеточная сигнализация и перестройка цитоскелета. Таким образом, помимо способности регулировать протеолитическую активность, PAI-1 вовлечен в регуляцию процессов миграции и адгезии клеток.

Ингибитор урокиназы PAI-2 представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 47 кДа [67]. Его способность ингибировать урокиназу намного меньше, чем у PAI-1. Так, константа связывания урокиназы, взаимодействующей с рецептором, с PAI-1 в 15 раз больше, чем с PAI-2 [63]. Долгое время считалось, что ингибирование урокиназы является основной функцией PAI-2. Однако оказалось, что только небольшое количество вновь синтезированного ингибитора секретируется в виде гликозилированного полипептида во внеклеточное пространство [68]. Основная часть остается внутри клеток и выполняет функцию защиты от апоптоза, индуцированного фактором некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [69, 70], а также регулирует уровень секреции интерферона- $\alpha/\beta$  [71]. Секретируемая форма PAI-2 участвует в регуляции процессов фибринолиза и перестройки тканей. Цитозольная форма PAI-2 играет важную роль во внутриклеточном протеолизе, вовлеченном в регуляцию процессов апоптоза и воспаления.

### УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА

Костный мозг содержит популяцию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), способных к самообновлению и дифференцировке во все форменные элемен-

ты крови и некоторые клетки других типов. В костном мозге ГСК экспрессируют на своей поверхности uPAR и локализуются в «клеточных нишах», основу которых составляют остеобласты, эндотелиальные клетки и мезенхимальные стволовые клетки [72, 73]. Эти клетки являются малодифференцированными и характеризуются низким уровнем пролиферации/апоптоза за счет остановки клеточного цикла в фазе G0/G1. Однако у мышей, лишенных uPAR, ГСК активно вступают в клеточный цикл, дифференцируются и выходят в системный кровоток, что приводит к сокращению их пула и указывает на роль рецептора урокиназы в поддержании низкодифференцированного состояния ГСК [74]. Наряду с этим, uPAR определяет посттрансплантационную выживаемость ГСК и эффективность восстановления гемопоэза [74]. ГСК, полученные от трансгенных мышей uPAR<sup>-/-</sup> и трансплантированные спленэктомированным мышам дикого типа после радиационного облучения (9.5 Гр), имели сниженные показатели интеграции в костный мозг и выживаемости на протяжении 2 недель наблюдения в сравнении с ГСК мышей дикого типа. Одним из возможных молекулярных механизмов указанных эффектов может быть взаимодействие uPAR с интегринами, в частности с  $\alpha\beta 1$ -интегрином, который регулирует миграцию и адгезию ГСК к фибронектину и VCAM-1 во время их хоуминга и приживления в костном мозге [74–78]. Известно, что функция интегрин  $\alpha\beta 1$  зависит от интактного uPAR, так как только интактный урокиназный рецептор взаимодействует с интегринами [79, 80]. Протеолитическое расщепление uPAR с удалением D1-домена снижает  $\alpha\beta 1$ -опосредованную клеточную адгезию [81]. При отсутствии урокиназного рецептора у трансгенных мышей нарушается опосредованная интегрином  $\alpha\beta 1$  адгезия ГСК в костном мозге, что, вероятно, приводит к нарушению их интеграции в ткань костного мозга. Определенную роль в процессе высвобождения ГСК из костного мозга могут играть растворимые формы урокиназного рецептора (su-uPAR), уровень которых значительно возрастает в плазме крови во время мобилизации ГСК гранулоцитарно-колониестимулирующим фактором (G-CSF) [82, 83]. su-uPAR может способствовать миграции ГСК в кровоток как напрямую, так и косвенно, путем подавления активности рецептора CXCR4, отвечающего за удержание клеток в нише костного мозга. В экспериментах *in vivo* показано, что пептиды, разработанные на основе «расщепленной/урезанной» формы su-c-uPAR, способны индуцировать выход мышинных CD34<sup>+</sup> ГСК из костномозговых депо в той же степени, что и G-CSF [82].

Таким образом, урокиназный рецептор обеспечивает как поддержание ГСК в состоянии покоя в нише

костного мозга, так и регулирует их высвобождение из ниши, вероятно, посредством нескольких механизмов, включающих взаимодействие с интегринными и прямое хемотактическое действие.

### УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ

В основе патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний лежит дисфункция и повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки, выполняющего важную роль в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Репарация эндотелиального слоя и постнатальный васкулогенез [84] обеспечиваются за счет циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК), высвобождающихся из костномозговых ниш.

При повреждении сосуда активируются синтез и секреция широкого спектра цитокинов и хемокинов (VEGF, IGF2, MCP-1 IL-8, брадикинин, MIF, SDF-1 и др.), создающих градиент внутри сосудистой стенки и способствующих хоумингу ЭПК в область повреждения за счет механизмов адгезии и трансэндотелиальной миграции. Известно, что урокиназная система участвует в регуляции процессов ангио-артериогенеза при ишемии и воспалении [85–87], в частности, регулируя направленную миграцию ЭПК [88, 89], экспрессирующих высокие уровни uPA и uPAR [90]. Причем в отсутствие стимуляции рецептор урокиназы в ЭПК локализуется на липидных рафтах и отсутствует в кавеолах, но при стимуляции VEGF в них повышается экспрессия кавеолина-1 и uPAR, происходит сборка кавеол и интернализация в них uPAR [91]. Нарушение сборки кавеол в ЭПК путем обработки метил-бета-циклодекстрином ( $\beta$ -MCD) или ингибированием кавеолина-1 не вызывает перераспределения uPAR на клеточной мембране, в то же время подавление экспрессии uPAR нарушает нормальную организацию кавеолы. Эти данные указывают на участие uPAR в организации сборки кавеолярных рафтов в ЭПК, что может определять поведение этих клеток в сосудистой стенке [92]. Так, инициирующим событием в миграции/дифференцировке ЭПК является стимуляция кавеолинзависимого фосфорилирования ERK1/2 под действием VEGF, а целостность кавеолы влияет на ангиогенные свойства ЭПК [93]. VEGF повышает экспрессию кавеолина-1 и uPAR в ЭПК и запускает перераспределение uPAR в кавеолах, что увеличивает инвазию ЭПК и способствует морфогенезу капилляров. Подавление экспрессии uPAR с помощью антисмысловых олигонуклеотидов нарушает образование кавеолы, подавляет инвазию ЭПК и капиллярогенез [93]. Таким образом, образование кавеолярного uPAR считается крити-

ческим шагом в реализации ангиогенных свойств ЭПК. Секреция uPA и предшественника матриксной металлопротеазы-2 (про-MMP-2) также возрастает в ЭПК при стимуляции VEGF или TNF- $\alpha$  [93], а ингибирование uPA или uPAR моноклональными антителами значительно уменьшает пролиферацию, миграцию и формирование этими клетками капиллярноподобных структур *in vitro* [93, 94]. Недавно было показано, что определенная роль в регуляции миграции ЭПК принадлежит аутофагии [95], которая через сигнальный путь mTOR-P70S6K регулирует экспрессию uPA и матриксных металлопротеаз, осуществляющих протеолиз белков внеклеточного матрикса, необходимый для миграции ЭПК в зону повреждения. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о crucialной роли урокиназы и ее рецептора в обеспечении хоуминга в поврежденный сосуд и ангиогенных свойств циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток.

#### **УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ**

Сателлитные клетки (СТК) формируют стабильный самообновляющийся пул в скелетных мышцах взрослого организма. Более четырех десятилетий назад с помощью электронной микроскопии было показано, что стволовые клетки поперечно-полосатой мышцы представляют собой одноядерные клетки, расположенные между сарколеммой мышечного волокна и базальной пластинкой, которая окружает это волокно [96]. Такое анатомическое расположение выступает в качестве основы «клеточной ниши», в которой сателлитные клетки могут поддерживаться в состоянии покоя или активироваться, делиться и дифференцироваться в ответ на внешние стимулы, связанные с ростом и восстановлением мышц. Активированные СТК вступают в деление и дают начало миогенным клеткам-предшественникам – скелетным миобластам [97]. Миобласты начинают экспрессировать миогенные транскрипционные факторы – MyoD, Myf5, MRF4, миогенин и другие мышечные белки, секретируют uPA, PAI-1 и экспонируют на поверхности uPAR, сливаясь, образуют «мышечные трубки» – будущие мышечные волокна [98, 99]. Урокиназная система вовлечена в регенерацию поперечно-полосатой мускулатуры путем регуляции функций СТК и скелетных миобластов. Показано, что для инициации миграции СТК, их дифференцировки и слияния с предсуществующими миотубами необходимо связывание uPA с рецептором. Блокирование этого связывания антителами ингибирует миграцию культивированных миобластов G8-1 и подавляет их способность к миогенной диф-

ференцировке [100]. Последнее может быть обусловлено подавлением экспрессии миогенина и MyoD, наблюдаемом при блокировании связывания uPA с uPAR [101].

Процесс регенерации скелетных мышц регулируется балансом между uPA и PAI-1, который может влиять на этот процесс при помощи нескольких механизмов, включающих запуск внутриклеточной сигнализации при связывании урокиназы с рецептором [99] и модуляцию эффектов факторов роста, в частности, FGF-2 [102]. Наконец, uPA необходима для обеспечения процесса слияния миобластов, при котором ее экспрессия в этих клетках многократно возрастает. Антитела, блокирующие каталитическую активность uPA или взаимодействие uPA с uPAR, полностью ингибируют процесс слияния и образование мышечных трубок [103, 104]. Таким образом, uPA регулирует пролиферацию, миграцию и слияние миобластов. Механизмы, лежащие в основе этой регуляции, не могут быть объяснены только протеолитической функцией uPA и требуют дополнительных исследований.

#### **УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ**

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обнаружены практически во всех органах и тканях. Вместе с белками внеклеточного матрикса МСК формируют микроокружение резидентных стволовых клеток в тканевых клеточных нишах [105]. Они регулируют репарацию тканей, модулируя свойства стволовых и иммунных клеток, их хоуминг, за счет секреции широкого спектра биологически активных факторов и высвобождения внеклеточных везикул, переносящих в клетки-реципиенты не только белковые факторы, но и регуляторные микроРНК [106]. Одним из важнейших свойств МСК является способность стимулировать ангиогенное поведение эндотелиальных клеток (ЭК) как посредством паракринных эффектов, так и через прямые контакты в составе сосудистой клеточной ниши [107, 108]. В большинстве тканей МСК располагаются в стенке сосудов в перизендотелиальном и супраадвентициальном компартментах [109]. Расположенные перизендотелиально МСК способны через поры в базальной мембране прямо взаимодействовать с эндотелиальными клетками, регулируя их функции посредством прямых контактов и секреторных механизмов. Определенная роль в этой регуляции принадлежит урокиназной системе. МСК, выделенные из костного мозга и жировой ткани, экспрессируют uPAR и секретируют uPA и PAI-1 [110, 111]. Однако в зависимости от тканевой принадлежности МСК их роль в ремоделировании ВКМ в процессе формирования сосудистой сети

различна. В наших исследованиях и работах других научных групп показано, что МСК костного мозга и жировой ткани при сокультивировании с эндотелиальными клетками стимулируют формирование ими сосудоподобных структур за счет разных механизмов [111, 112]. МСК из костного мозга ремоделируют матрикс в процессе ангиогенеза через мембранно-связанные металлопротеазы, а МСК из жировой ткани (МСК ЖТ) – через активацию плазминогена урокиназой [111, 112]. Исследуя в модельных экспериментах *in vitro* роль урокиназной системы в обеспечении регуляторных эффектов МСК ЖТ на формирование сосудистой сети клетками эндотелия, мы показали, что для стимуляции формирования сосудистых структур ЭК в отсутствие экзогенного ВКМ необходимы прямые контакты с МСК, а также обнаружили значительное возрастание экспрессии рецептора урокиназы на поверхности ЭК при сокультивировании с МСК ЖТ. Последнее оказалось crucialным для стимулированного МСК ангиогенеза, так как ингибирующие uPAR антитела дозозависимо подавляли капиллярогенез [111]. Другие компоненты урокиназной системы также играли существенную роль в регуляции ангиогенного поведения клеток эндотелия мезенхимальными стволовыми клетками, так как ингибиторы компонентов урокиназной системы (амилорид, белок RAP – антагонист LRP) также подавляли ангиогенез, стимулированный МСК ЖТ [113]. Эти результаты позволяют предполагать, что в сосудистой клеточной нише урокиназная система играет важную роль в регуляции ангиогенного поведения эндотелиальных клеток. Кроме того, в процессе формирования сосудистой сети и особенно в процессе ее стабилизации важная роль принадлежит перицитам, которые рассматриваются как сосудистые МСК [114]. Урокиназная система регулирует направленную миграцию муральных клеток сосудов [115, 116] и МСК. В модельных экспериментах *in vitro* uPA повышала спонтанную миграцию МСК, индуцируя секрецию ими матриксной металлопротеазы 9, а также опосредовала миграцию на PDGF-BB, так как блокада взаимодействия uPA с антителами к uPAR полностью подавляла индуцированную PDGF-BB миграцию МСК [117]. Помимо этого, система uPA/uPAR абсолютно необходима для запуска внутриклеточной сигнализации при индукции миграции МСК костного мозга и жировой ткани PDGF-AB [118], что свидетельствует о важной роли этой системы в регуляции направленного движения МСК, необходимого для их участия как в процессах роста сосудов, так и в других физиологических и патологических процессах [109]. Другой важный эффект активации урокиназной системы – регуляция дифференцировки МСК. Показано, что внутриклеточные

сигналы, поступающие от uPAR, регулируют дифференцировку МСК в адипогенном направлении [119] путем активации пути PI3K/Akt и в остеогенном направлении [120] – через опосредованные NF-κB механизмы.

Важным механизмом, регулирующим свойства клеток в тканевых нишах, является взаимодействие с белками внеклеточного матрикса. Синтезируя и ремоделируя матрикс посредством протеолитических механизмов, МСК способны регулировать поведение клеток в тканевой нише и собственные функции. Эти эффекты объясняются изменением плотности матрикса за счет его ремоделирования МСК, что имеет решающее значение для выбора направления дифференцировки [121]. Можно предполагать, что, ремоделируя внеклеточный матрикс в тканевых нишах, МСК могут регулировать дифференцировочные свойства резидентных стволовых клеток, и эта регуляция осуществляется сигналами, влияющими на экспрессию рецептора урокиназы в МСК [73]. Кроме того, МСК секретируют урокиназу, которая запускает протеолитический каскад на поверхности клеток, что способствует высвобождению факторов роста, секвестрированных в матриксе, окружающем клетки, и вносящих свой вклад в регуляцию функций как самих МСК, так и других клеток микроокружения. Таким образом, при помощи различных механизмов урокиназная система участвует в регуляции не только собственных функций МСК, но и других клеток микроокружения, что может рассматриваться в качестве перспективной мишени для воздействия на «клеточные ниши».

#### **УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ**

Проведенные в последние годы исследования показали, что в опухолевой ткани присутствует популяция опухолевых стволовых клеток (ОСК), которые отвечают за инициацию, распространение (метастазирование) и рецидивирование опухолевого процесса. Первоначально ОСК выявили в костном мозге при остром миелоидном лейкозе [122], а впоследствии и в большинстве солидных злокачественных опухолей яичников [123], предстательной железы [124], поджелудочной железы [125], толстого кишечника [126], головного мозга [127] и др. ОСК обладают основными свойствами стволовых клеток, устойчивостью к лучевой и химиотерапии, способностью в короткие сроки формировать основные популяции опухолевых клеток и восстанавливать клеточное микроокружение даже после проведенного лечения. Роль урокиназной системы в развитии и метастазировании опухолей исследуется в течение нескольких десяти-

летий, однако работ, посвященных именно стволовым клеткам опухоли, немного. Имеющиеся данные позволяют рассматривать урокиназную систему в качестве важного регулятора состояния и образования ОСК. Так, плазмидная сверхэкспрессия uPAR в линиях клеток MCF-7 и MDA-MB-468 рака молочной железы человека вызывала образование ОСК, имеющих характерный иммунофенотип CD24<sup>low</sup>/CD44<sup>high</sup> и содержащих маркеры «стволового фенотипа» – интегрин  $\beta 1$ /CD29 и  $\alpha 6$ /CD49f [128]. Трансплантация суспензии таких клеток в жировую ткань молочной железы мышей SCID с иммунодефицитом приводила к выраженной интеграции трансплантата в ткани животного-реципиента и способствовала более высокой частоте формирования первичных опухолевых очагов больших размеров, чем при трансплантации клеток, трансфицированных контрольными «пустыми» плазмидами [128]. Это указывает на участие uPAR в формировании стволового фенотипа опухолевых клеток. Другой механизм регуляции пластичности ОСК при участии uPAR – активация эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Результаты многочисленных исследований подтверждают, что запуск программы ЭМП в эпителиальных ОСК способствует приобретению ими промиграционного мезенхимального фенотипа, повышению экспрессии маркеров «стволового фенотипа», способствующих инициации опухолеобразования и метастазирования [129–131]. В условиях гипоксии uPAR способствует инициации ЭМП в культуре клеток рака молочной железы человека (MDA-MB-468), имеющих эпителиальный фенотип, за счет активации различных сигнальных механизмов, включая ERK1/2, PI3K/Akt, Src и Rac1 [132, 133]. Сохранение приобретенного мезенхимального фенотипа ОСК требует высокого уровня экспрессии uPAR и полностью обратимо при подавлении его экспрессии, ингибировании взаимодействия uPA–uPAR и блокировании сигнализации PI3K, Src и ERK1/2 [132, 133]. Сформированные ОСК, экспрессирующие uPAR, могут находиться в тканях в состоянии покоя (в фазе G0/G1) в течение длительного времени, и восстановление пролиферации/роста дормантного опухолевого очага может произойти через многие годы. Другой механизм участия урокиназной системы в развитии опухолей – прямая или опосредованная плазмином активация митогенов. Так, урокиназа активирует HGF, который секретируется фибробластами в виде одноцепочечного биологически неактивного предшественника и накапливается в межклеточном матриксе. При расщеплении HGF урокиназой образуется активный белковый гетеродимер [134] – митоген, активирующий пролиферацию многих клеток, включая ОСК. Другими промитогенными факторами, высвобождае-

мыми из матрикса и активируемыми с помощью урокиназы, являются FGF-2, VEGF189 и IGF-1 и TGF- $\beta$  [135–138]. Активность uPA/uPAR в ОСК регулируется ингибиторами активаторов плазминогена – PAI-1/PAI-2 [139, 140]. Однако их действие на ОСК обусловлено не только способностью ингибировать активность урокиназы, но и возможностью взаимодействовать с витронектином, обеспечивающим «закрепление» клеток в опухолевых нишах. Связываясь с витронектином, PAI-1 предотвращает взаимодействие последнего с интегринами на поверхности ОСК и тем самым способствует выходу ОСК из опухолевых ниш, регулируя их адгезию и миграцию.

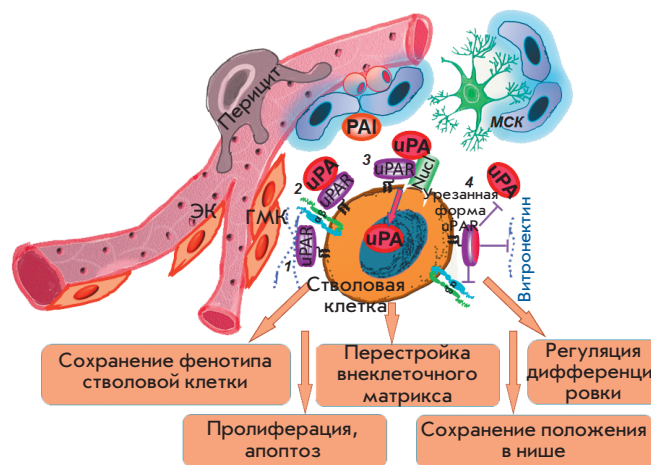
Несколько лет назад мы нашли принципиально новый сигнальный путь, посредством которого урокиназа регулирует приобретение «стволового фенотипа» опухолевыми клетками и их устойчивость к действию цитотоксических агентов. В частности, мы впервые показали, что урокиназа транспортируется в ядро [28], где связывается с транскрипционными факторами (NOXA5, NHEX, Lhx-2), участвующими в регуляции «стволового фенотипа» и выживаемости опухолевых [141] и эндотелиальных [28] клеток. С помощью флуоресцентной иммуногистохимии мы выявили локализацию урокиназы в ядрах опухолевых клеток и эндотелиальных клеток, ассоциированных с опухолью [142]. Механизм транспорта uPA в ядро изучен не до конца, но мы показали, что крингл-домен урокиназы необходим для ее транспорта в ядро. В осуществлении транспортировки урокиназы в ядро участвует нуклеолин (Nuc1), который связывается с ее крингл-доменом [28]. Нуклеолин, несмотря на свою преимущественную локализацию в ядре и ядрышках, способен циркулировать между клеточной мембраной, цитоплазмой и ядром и связывать различные классы белков. В частности, он участвует в транспортировке ряда секретлируемых белков, таких, как FGF-1, FGF-2, мидкин, ламинин [143]. Нуклеолин признан одной из перспективных мишеней для противоопухолевой терапии [144], а ингибирование транспорта урокиназы в ядро может быть одним из механизмов такого эффекта [28]. Наши данные свидетельствуют о том, что урокиназный рецептор тормозит транспорт урокиназы в ядро, задерживая ее на поверхности клетки (В. Степанова, неопубликованные данные). Мы предполагаем, что в опухолевых стволовых клетках, уровень урокиназы в которых значительно повышен [142], урокиназа транспортируется преимущественно в ядро, чему способствует удаление первого домена или полноразмерного урокиназного рецептора с поверхности опухолевых клеток под действием протеаз или фосфолипазы С, специфичной к гликозилфосфатидилинозитолу [47–52].

Дальнейшие исследования должны быть направлены на получение ответа на следующие вопросы: 1) какая форма урокиназного рецептора (полноразмерная или расщепленная между первым и вторым доменами) превалирует на поверхности опухолевых клеток, имеющих преимущественно «стволовой» фенотип; 2) повышена ли скорость удаления урокиназного рецептора с поверхности ОСК; 3) повышена ли аккумуляция урокиназы в ядрах клеток, имеющих преимущественно «стволовой» фенотип. Эти исследования позволят, на наш взгляд, расширить представления о роли урокиназной системы в регуляции функционирования опухолевых стволовых клеток и наметить мишени и способы влияния на их функции.

**РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ СТВОЛОВЫХ / ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА**

Роль урокиназы в регуляции функций стволовых/прогениторных клеток сердца начали изучать только в самые последние годы. Показано, что эта система, как и в опухолевых стволовых клетках, может контролировать эпителиально-мезенхимальный переход [145, 146], в результате которого образуются мультипотентные прогениторные клетки эпикарда, представляющие собой один из подтипов резидентных прогениторных клеток сердца, участвующих в регенеративных процессах путем дифференцировки в клетки сосудов и миокарда, паракринной секреции ростовых факторов, цитокинов, экзосом [147–150]. Опубликованы лишь единичные работы, посвященные роли урокиназной системы в репаративных процессах в миокарде. Ранее мы показали, что экспрессия урокиназы значительно возрастает сразу после моделирования инфаркта у крыс, но через несколько дней опускается ниже исходного уровня в неповрежденном миокарде (неопубликованные данные). Это позволило предположить, что увеличение экспрессии урокиназы в сердце после инфаркта может стимулировать репаративные процессы за счет активации факторов роста. Для проверки этого предположения мы использовали плазмидную экспрессию урокиназы в периинфарктной зоне сердца крысы, которая способствовала значительной стимуляции репаративных/регенеративных процессов в сердце: неоваскуляризации, уменьшению размера инфаркта и постинфарктного фиброза [151]. Эти результаты косвенно указывали на участие урокиназы в процессах постинфарктного восстановления сердца, однако, механизмы этого участия пока не идентифицированы.

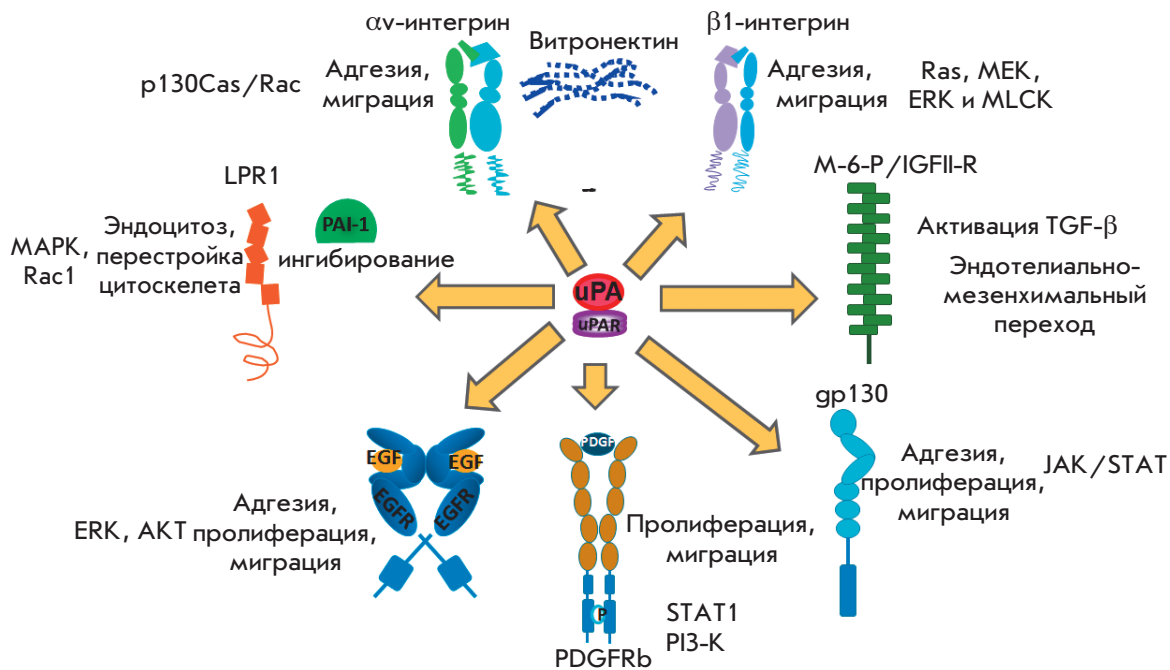
Как известно, основным триггером, запускающим процесс постинфарктного ремоделирования,



**Рис. 3.** Урокиназная система модулирует состояние стволовых клеток в «клеточных нишах». Взаимодействие урокиназы с урокиназным рецептором способствует локализации протеолитической активности на поверхности клетки, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса, необходимому для поддержания микроокружения «клеточной ниши». Помимо активного участия в протеолизе, комплекс урокиназа–рецептор (1, 2) взаимодействует с важным белком внеклеточного матрикса – витронектином, и способен локализоваться внутри сигнального комплекса с интегринными рецепторами факторов роста и другими молекулами, что приводит к активации внутриклеточной сигнализации и, как следствие, к сохранению фенотипа стволовой клетки, а также к регуляции пролиферации/апоптоза и дифференцировки. Протеолитическая активность урокиназы регулируется ингибиторами активаторов плазминогена PAI-1 и PAI-2. При участии нуклеолина урокиназа может транспортироваться в ядро (3), что может приводить к запуску уникальной программы «самоподдержания» или, наоборот, приводить к ослаблению адгезии, «выходу» клеток из ниши и запуску миграции в зону повреждения. Урокиназный рецептор может протеолитически расщепляться различными молекулами (4), что лишает его способности связывать лиганды (uPA и витронектин), а также осуществлять взаимодействие с интегринными и активировать соответствующие сигнальные механизмы

является гибель кардиомиоцитов, которая сопровождается развитием асептической воспалительной реакции, перераспределением белков внеклеточного матрикса и привлечением стволовых/прогениторных клеток в зону повреждения. В этом процессе наряду с другими компонентами внеклеточного матрикса участвует витронектин. Однако, в отличие от большинства таких белков, синтезируемых клетками сердца, витронектин образуется, главным об-





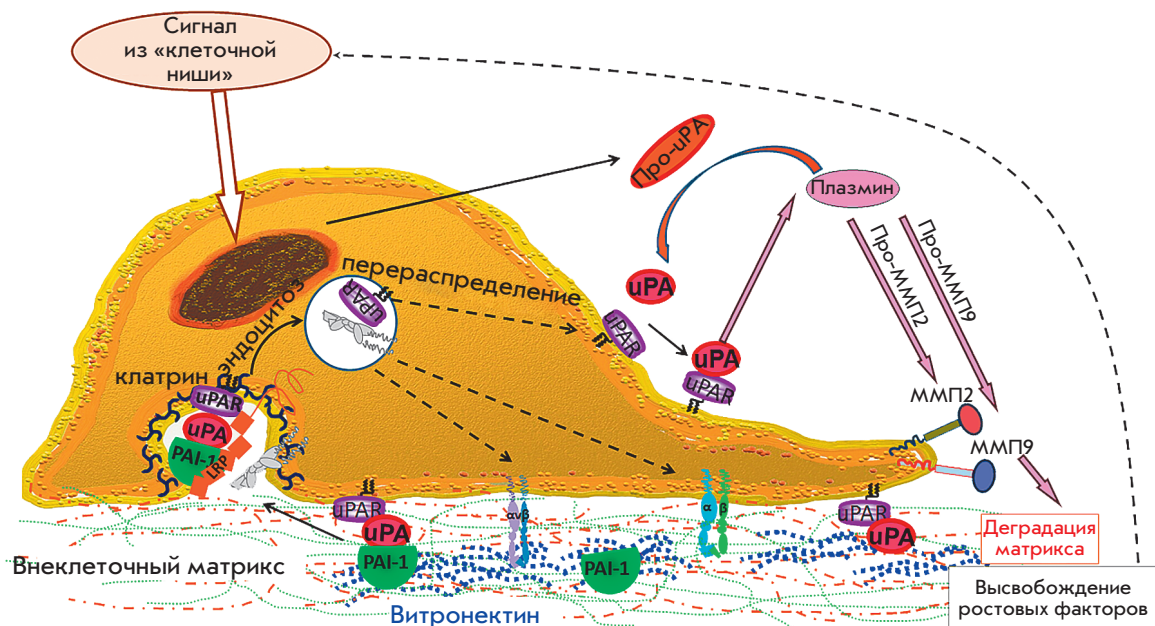
**Рис. 4.** Основные сигнальные молекулы, участвующие в реализации эффектов урокиназной системы

разом, в печени, откуда попадает непосредственно в системный кровоток, а далее накапливается в зоне повреждения. Нами показано, что при практически полном отсутствии белка внеклеточного матрикса витронектина в неповрежденном миокарде его количество после инфаркта значительно увеличивается, а динамика накопления коррелирует с аккумуляцией в зоне инфаркта и периинфарктной зоне прогениторных клеток сердца (ПКС). Ранее с помощью иммуногистохимического окрашивания мы выявили, что на поверхности ПКС в миокарде присутствует урокиназный рецептор, который сохраняется при культивировании ПКС *in vitro* и может специфически связываться с витронектином [152, 153]. Причем ПКС, выделенные из миокарда мышей с нокаутом гена *uPAR*, значительно хуже адгезировали на витронектин, чем такие же клетки, полученные из сердца мышей дикого типа (ПКС<sup>WT</sup>). Кроме того, ингибирование урокиназного рецептора специфическими антителами на поверхности ПКС<sup>WT</sup> приводило к снижению их способности к адгезии и распластыванию на витронектиновом матриксе [152]. Это позволило нам предположить, что *uPAR* может выступать в качестве регулятора адгезионных свойств ПКС, что может быть определяющим фактором их накопления и интеграции в зоне повреждения. Взаимодействие *uPAR* и витронектина может быть как независимым от интегринов, так и быть следствием активации различных интегринов [154], тем самым модулируя выбор матрикса для взаимодействия [155–157]. Выяснение роли *uPAR* и других компонентов урокиназной си-

стемы в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода клеток эпикарда и механизмов их участия в регуляции взаимодействия ПКС с различными белками внеклеточного матрикса, их миграции, а также пролиферативных и дифференцировочных свойств составляет предмет наших дальнейших исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стволовые клетки взрослого организма существуют в определенном микроокружении, контролирующем их способность к самообновлению, уровень пролиферации и дифференцировки, в так называемых «клеточных нишах». В «нишах» стволовые клетки находятся в тесной связи с коммитированными клетками-предшественниками, со стромальными клетками, белками внеклеточного матрикса, взаимодействие с которыми регулирует поддержание состояния покоя, оптимального метаболического профиля, низкодифференцированного состояния, а также процессы дифференцировки и выхода стволовых клеток из «ниши» после получения соответствующего стимула. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет утверждать, что урокиназная система выполняет координирующую функцию, реализуя специфические сигналы, поступающие от компонентов внеклеточного матрикса и окружающих клеток (рис. 3). Основные ее компоненты (*uPAR* и *uPA*) широко представлены в клетках, образующих тканевые клеточные ниши, включая стволовые клетки и клетки микроокружения, а их подавление



**Рис. 5.** Участие урокиназной системы в регуляции миграции прогениторных клеток. Под воздействием специфических сигналов, возникающих в «клеточной нише», происходит формирование промиграционного фенотипа прогениторной клетки, увеличивается продукция урокиназы, ее рецептора и ряда других факторов, необходимых для клеточной миграции

приводит в большинстве случаев к снижению пролиферации, переходу стволовых клеток в состояние покоя, индукции апоптоза, а также к ингибированию инвазии, миграции и дифференцировки. Ингибиторы активаторов плазминогена, поддерживая оптимальный уровень их активности, выполняют регуляторные функции в отношении стволовых/прогениторных клеток: ограничивают внеклеточный протеолиз, обеспечивают выполнение специализированных функций прогениторных клеток путем ингибирования активности uPA, а также поддержание уровня конкурентного взаимодействия витронектина с интегринами, uPAR и рециркуляцию uPAR на поверхности клеток. Влияние компонентов урокиназной системы на функции стволовых клеток обусловлено как дифференциальной регуляцией активности множества различных сигнальных молекул (рис. 4), так и прямым действием урокиназы в ядре, что может приводить к запуску уникальной программы «самоподдержания» стволовых клеток или, наоборот, приводить к ослаблению адгезии, «выходу» клеток из ниши и активации их миграции в зону повреждения (рис. 5). Главенствующую роль в этом процессе, по-видимому, играет рецептор урокиназы, входящий в состав большого сигнального комплекса, состоя-

щего из множества белков как снаружи, так и внутри клетки, активация которого приводит к запуску внутриклеточной сигнализации. Возможно, именно состояние uPAR может быть эволюционно консервативным ключом, определяющим молекулярные черты и удержание стволовых клеток в составе «клеточной ниши». Этот феномен может реализоваться за счет протеолитического разрезания рецептора, что приводит к образованию «расщепленных/урезанных» мембранно-связанных форм uPAR (с-uPAR), а также растворимых форм урокиназного рецептора (su-uPAR). с-uPAR, лишенный D1-домена, не способен связывать лиганды (uPA и витронектин), а также взаимодействовать с интегринами и активировать соответствующие сигнальные механизмы. В дополнение к этому растворимая форма su-uPAR может конкурировать с мембранно-связанной формой uPAR за связывание с лигандами, тем самым ограничивая поступление сигналов в клетку, внеклеточный протеолиз и адгезию. Такая высокоточная система регуляции стволовых клеток в составе «клеточных ниш» открывает новые возможности для разработки подходов к высокоспецифичному воздействию на эту систему. Выяснение механизмов, поддерживающих баланс пролиферации/апоптоза,

миграции и дифференцировки стволовых клеток, контролируемых компонентами урокиназной системы, представляет собой важную биологическую и медицинскую задачу, требующую скорейшего решения. Комбинированное таргетное воздействие, которое может включать в себя воздействие на систему uPA/PAI/uPAR в отдельности или в сочетании с воздействием на мишени упомянутой системы, может иметь большие шансы на успех в плане повышения тера-

певтического потенциала стволовых/прогениторных клеток или воздействия на опухолевые стволовые клетки при злокачественных новообразованиях. ●

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 17-15-01368, РФФИ № 18-015-00430 (участие МСК в формировании «клеточных ниш» и регуляция их свойств с помощью компонентов урокиназной системы).*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Tay J., Levesque J.P., Winkler I.G. // *Internat. J. Hematol.* 2017. V. 105. № 2. P. 129–140.
2. Dergilev K.V., Rubina K.A., Parfenova E.V. // *Kardiologiya.* 2011. V. 51. № 4. P. 84–92.
3. Méndez-Ferrer S., Michurina T.V., Ferraro F., Mazloom A.R., MacArthur B.D., Lira S.A., Scadden D.T., Ma'ayan A., Enikolopov G.N., Frenette P.S. // *Nature.* 2010. V. 466. № 7308. P. 829–834.
4. Stepanova V.V., Tkachuk V.A. // *Biochemistry (Moscow).* 2002. V. 67. № 1. P. 109–118.
5. Parfenova E.V., Plekhanova V.V., Stepanova V.V., Men'shikov M.I., Tsokaleva Z.I., Talitskiy K.A., Rakhmat-zade T.M., Traktuev D.O., Torosian N.A., Rogunova N.I., et al. // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 2004. V. 90. № 5. P. 547–568.
6. Blasi F. // *Bioessays.* 1993. V. 15. № 2. P. 105–111.
7. Tkachuk V.A., Stepanova V.V., Volynskaia E.A. // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 1998. V. 8. P. 36–41.
8. Heissig B., Lund L.R., Akiyama H., Ohki M., Morita Y., Römer J., Nakauchi H., Okumura K., Ogawa H., Werb Z. // *Cell Stem Cell.* 2007. V. 1. № 6. P. 658–670.
9. Philippou A., Maridaki M., Koutsilieris M. // *In Vivo.* 2008. V. 22. № 6. P. 735–750.
10. Gutova M., Najbauer J., Frank R.T., Kendall S.E., Gevorgyan A., Metz M.Z., Guevorkian M., Edmiston M., Zhao D., Glackin C.A., et al. // *Cell Stem Cells.* 2008. V. 26. № 6. P. 1406–1413.
11. Breznik B., Motaln H., Lah Turnšek T. // *J. Biol. Chem.* 2017. V. 398. № 7. P. 709–719.
12. Saksela O., Hovi T., Vaheri A. // *J. Cell. Physiol.* 1985. V. 122. № 1. P. 125–132.
13. Arefi'eva T.I., Mukhina S.A., Poliakov A.A., Stepanova V.V., Minashkin M.M., Gurskiy I.A.G., Domogatskiy S.P., Krasnikova T.L. // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 1998. V. 84. № 12. P. 1432–1437.
14. Stump D.C., Thienpont M., Collen D. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. № 27. P. 12759–12766.
15. Stepanova V., Dergilev K.V., Holman K.R., Parfyonova Y.V., Tsokolaeva Z.I., Teter M., Atochina-Vasserman E.N., Volgina A., Zaitsev S.V., Lewis S.P., et al. // *J. Biol. Chem.* 2017. V. 292. № 50. P. 20528–20543.
16. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B., Rao J.S., Gondi C.S. // *Mol. Biol. Cell.* 2013. V. 24. № 17. P. 2620–2632.
17. Eaton D.L., Scott R.W., Baker J.B. // *J. Biol. Chem.* 1984. V. 259. № 10. P. 6241–6247.
18. Plekhanova O.S., Stepanova V.V., Ratner E.I., Bobik A., Tkachuk V.A., Parfyonova Y.V. // *J. Vasc. Res.* 2006. V. 43. № 5. P. 437–446.
19. Clowes A.W., Clowes M.M., Au Y.P., Reidy M.A., Belin D. // *Circ. Res.* 1990. V. 67. № 1. P. 61–67.
20. Goncharova E.A., Vorotnikov A.V., Gracheva E.O., Wang C.L., Panettieri R.A. Jr, Stepanova V.V., Tkachuk V.A. // *Biol. Chem.* 2002. V. 383. № 1. P. 115–126.
21. Pepper M.S., Vassalli J.D., Montesano R., Orci L. // *J. Cell Biol.* 1987. V. 105. № 1. P. 2535–2541.
22. Parfenova E.V., Plekhanova O.S., Men'shikov M.Iu., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 2009. V. 95. № 5. P. 442–464.
23. Günzler W.A., Steffens G.J., Otting F., Buse G., Flohé L. // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fur Physiol. Chemie.* 1982. V. 363. № 2. P. 133–141.
24. Apella E., Robinson E.A., Ullrich S.J., Stoppelli M.P., Corti A., Cassani G., Blasi F. // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. № 10. P. 4437–4440.
25. Blasi F., Sidenius N. // *FEBS Lett.* 2010. V. 584. № 9. P. 1923–1930.
26. Mukhina S., Stepanova V., Traktuev D., Poliakov A., Beabealashvilly R., Gursky Y., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 22. P. 16450–16458.
27. Bdeir K., Kuo A., Sachais B.S., Rux A.H., Bdeir Y., Mazar A., Higazi A.A., Cines D.B. // *Blood.* 2003. V. 102. № 10. P. 3600–3608.
28. Stepanova V., Lebedeva T., Kuo A., Yarovoi S., Tkachuk S., Zaitsev S., Bdeir K., Dumler I., Marks M.S., Parfyonova Y., et al. // *Blood.* 2008. V. 112. № 1. P. 100–110.
29. Vassalli J.D., Baccino D., Belin D. // *J. Cell Biol.* 1985. V. 100. № 1. P. 86–92.
30. Barnathan E.S., Kuo A., Kariko K., Rosenfeld L., Murray S.C., Behrendt N., Ronne E., Weiner D., Henkin J., Cines D.B. // *Blood.* 1990. V. 76. № 9. P. 1795–1806.
31. Cao D., Mizukami I.F., Garni-Wagner B.A., Kindzelskii A.L., Todd R.F. 3rd, Boxer L.A., Petty H.R. // *J. Immunol.* 1995. V. 154. № 4. P. 1817–1829.
32. Okada S.S., Tomaszewski J.E., Barnathan E.S. // *Exp. Cell Res.* 1995. V. 217. № 3. P. 180–187.
33. Zini J.M., Murray S.C., Graham C.H., Lala P.K., Kariko K., Barnathan E.S., Mazar A., Henkin J., Cines D.B., McCrae K.R. // *Blood.* 1992. V. 79. № 11. P. 2917–2929.
34. Cubellis M.V., Nolli M.L., Cassani G., Blasi F. // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. № 34. P. 15819–15822.
35. Estreicher A., Wohlwend A., Belin D., Schleuning W.D., Vassalli J.D. // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. № 2. P. 1180–1189.
36. Stoppelli M.P., Corti A., Soffientini A., Cassani G., Blasi F., Assoian R.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. V. 82. № 15. P. 4939–4943.
37. Hoyer-Hansen G., Ronne E., Solberg H., Behrendt N., Ploug M., Lund L.R., Ellis V., Danø K. // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. № 25. P. 18224–18229.
38. Danø K., Behrendt N., Brunner N., Ellis V., Ploug M., Pyke C. // *Fibrinolysis.* 1994. V. 8. P. 189–203.

39. Todd R.F. 3rd, Mizukami I.F., Vinjamuri S.D., Trochelman R.D., Hancock W.W., Liu D.Y. // *Blood Cells*. 1990. V. 16. № 1. P. 167–179.
40. Wang Y., Dang J., Johnson L.K., Selhamer J.J., Doe W.F. // *Eur. J. Biochem*. 1995. V. 227. № 1–2. P. 116–122.
41. Roldan A.L., Cubellis M.V., Masucci M.T., Behrendt N., Lund L.R., Danø K., Appella E., Blasi F. // *EMBO J*. 1990. V. 9. № 2. P. 467–474.
42. Ploug M., Rønne E., Behrendt N., Jensen A.L., Blasi F., Danø K. // *J. Biol. Chem*. 1991. V. 266. № 3. P. 1926–1933.
43. Behrendt N., Ronne E., Ploug M., Petri T., Lober D., Nielsen L.S. // *J. Biol. Chem*. 1990. V. 265. № 11. P. 6453–6460.
44. Montuori N., Visconte V., Rossi G., Ragno P. // *Thromb. Haemost.* 2005. V. 93. P. 192–198.
45. Leduc D., Beaufort N., de Bentzmann S., Rousselle J.C., Namane A., Chignard M., Pidard D. // *Infect. Immun.* 2007. V. 75. P. 3848–3858.
46. Resnati M., Guttinger M., Valcamonica S., Sidenius N., Blasi F., Fazioli F. // *EMBO J*. 1996. V. 15. P. 1572–1582.
47. Høyer-Hansen G., Rønne E., Solberg H., Behrendt N., Ploug M., Lund L.R., Ellis V., Danø K. // *J. Biol. Chem*. 1992. V. 267. P. 18224–18229.
48. Beaufort N., Leduc D., Rousselle J.C., Magdolen V., Luther T., Namane A., Chignard M., Pidard D. // *J. Immunol.* 2004. V. 172. P. 540–549.
49. Montuori N., Rossi G., Ragno P. // *FEBS Lett.* 1999. V. 460. P. 32–36.
50. Andolfo A., English W.R., Resnati M., Murphy G., Blasi F., Sidenius N. // *Thromb. Haemost.* 2002. V. 88. P. 298–306.
51. Ragno P., Montuori N., Covelli B., Hoyer-Hansen G., Rossi G. // *Cancer Res.* 1998. V. 58. № 6. P. 1315–1319.
52. Mustjoki S., Sidenius N., Sier C.F., Blasi F., Elonen E., Alitalo R., Vaheri A. // *Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 7126–7132.
53. Montuori N., Bifulco K., Carriero M.V., La Penna C., Visconte V., Alfano D., Pesapane A., Rossi F.W., Salzano S., Rossi G., Ragno P. // *Cell Mol. Life Sci.* 2011. V. 68. № 14. P. 2453–2467.
54. Barinka C., Parry G., Callahan J., Shaw D.E., Kuo A., Bdeir K., Cines D.B., Mazar A., Lubkowski J. // *J. Mol. Biol.* 2006. V. 363. № 2. P. 482–495.
55. Manchanda N., Schwartz B.S. // *J. Biol. Chem*. 1995. V. 270. № 34. P. 20032–20035.
56. Reinartz J., Schaefer B., Bechtel M.J., Kramer M.D. // *Exp. Cell Res.* 1996. V. 223. № 1. P. 91–101.
57. Baker J.B., Low D.A., Simmer R.L., Cunningham D.D. // *Cell*. 1980. V. 21. № 1. P. 37–45.
58. Geiger M., Huber K., Wojta J., Stingl L., Espana F., Griffin J.H., Binder B.R. // *Blood*. 1989. V. 74. № 2. P. 722–728.
59. Potempa J., Korzus E., Travis J. // *J. Biol. Chem*. 1994. V. 269. № 3. P. 15957–15960.
60. Ehrlich H.J., Keijer J., Preissner K.T., Gebbink R.K., Pannekoek H. // *Biochemistry*. 1991. V. 30. № 4. P. 1021–1028.
61. Deng G., Royle G., Seiffert D., Loskutoff D.J. // *Thromb. Haemost.* 1995. V. 74. № 1. P. 66–70.
62. Cubellis M.V., Nolli M.L., Cassani G., Blasi F. // *J. Biol. Chem*. 1986. V. 261. № 34. P. 15819–15822.
63. Ellis V., Wun T.C., Behrendt N., Ronne E., Danø K. // *J. Biol. Chem*. 1990. V. 265. № 17. P. 9904–9908.
64. Laiho M., Saksela O., Keski-Oja J. // *J. Biol. Chem*. 1987. V. 262. № 36. P. 17467–17474.
65. Planus E., Barlovatz-Meimon G., Rogers R.A., Bonavaud S., Ingber D.E., Wang N. // *J. Cell Sci.* 1997. V. 110. № 9. P. 1091–1098.
66. Nykjaer A., Conese M., Christensen E.I., Olson D., Cremona O., Gliemann J., Blasi F. // *EMBO J*. 1997. V. 16. № 10. P. 2610–2620.
67. Antalis T.M., Clark M.A., Barnes T., Lehrbach P.R., Devine P.L., Schevzov G., Goss N.H., Stephens R.W., Tolstoshev P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 4. P. 985–989.
68. Kruithof E.K., Baker M.S., Bunn C.L. // *Blood*. 1995. V. 86. № 11. P. 4007–4024.
69. Kumar S., Baglioni C. // *J. Biol. Chem*. 1991. V. 266. № 31. P. 20960–20964.
70. Dickinson J.L., Bates E.J., Ferrante A., Antalis T.M. // *J. Biol. Chem*. 1995. V. 270. № 46. P. 27894–27904.
71. Antalis T.M., La Linn M., Donnan K., Mateo L., Gardner J., Dickinson J.L., Buttigieg K., Suhrbier A. // *J. Exp. Med*. 1998. V. 187. № 11. P. 1799–1811.
72. Taichman R.S., Emerson S.G. // *J. Exp. Med*. 1994. V. 179. № 5. P. 1677–1682.
73. Gao X., Xu C., Asada N., Frenette P.S. // *Development*. 2018. V. 145. № 2. P. 1391–1432.
74. Tjwa M., Sidenius N., Moura R., Jansen S., Theunissen K., Andolfo A., De Mol M., Dewerchin M., Moons L., Blasi F., et al // *J. Clin. Invest*. 2009. V. 119. № 4. P. 1008–1018.
75. Selleri C., Montuori N., Salvati A., Serio B., Pesapane A., Ricci P., Gorrasi A., Li Santi A., Hoyer-Hansen G., Ragno P. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 37. P. 60206–60217.
76. Theien B.E., Vanderlugt C.L., Nickerson-Nutter C., Cornebise M., Scott D.M., Perper S.J., Whalley E.T., Miller S.D. // *Blood*. 2003. V. 102. № 13. P. 4464–4471.
77. Wright N., Hidalgo A., Rodríguez-Frade J.M., Soriano S.F., Mellado M., Parmo-Cabañas M., Briskin M.J., Teixidó J. // *J. Immunol. Official J. Am. Assoc. Immunol.* 2002. V. 168. № 10. P. 5268–5277.
78. Sidenius N., Blasi F. // *FEBS Lett.* 2000. V. 470. № 1. P. 40–46.
79. Blasi F., Carmeliet P. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. V. 3. № 12. P. 932–943.
80. Tarui T., Mazar A.P., Cines D.B., Takada Y. // *J. Biol. Chem*. 2001. V. 276. № 6. P. 3983–3990.
81. Montuori N., Ragno P. // *Front. Biosci.* 2009. V. 14. P. 2494–2503.
82. Selleri C., Montuori N., Ricci P., Visconte V., Baiano A., Carriero M.V., Rotoli B., Rossi G., Ragno P. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 10885–10890.
83. Montuori N., Carriero M.V., Salzano S., Rossi G., Ragno P. // *J. Biol. Chem*. 2002. V. 277. № 49. P. 46932–46939.
84. Lu W., Li X. // *Cell. Mol. Life Sci.: CMLS*. 2018. V. 75. № 5. P. 859–869.
85. Tkachuk V.A., Plekhanova O.S., Parfyonova Y.V. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 87. № 4. P. 231–251.
86. Kapustin A., Stepanova V., Aniol N., Cines D.B., Poliakov A., Yarovoi S., Lebedeva T., Wait R., Ryzhakov G., Parfyonova Y., et al. // *Biochem. J.* 2012. V. 443. № 2. P. 491–503.
87. Stepanova V., Jayaraman P.S., Zaitsev S.V., Lebedeva T., Bdeir K., Kershaw R., Holman K.R., Parfyonova Y.V., Semina E.V., Beloglazova I.B., Tkachuk V.A., Cines D.B. // *J. Biol. Chem*. 2016. V. 291. № 29. P. 15029–15045.
88. Loscalzo J. // *Semin. Thromb. Hemost.* 1996. V. 22. № 6. P. 503–506.
89. Binder B.R., Mihaly J., Prager G.W. // *Thromb. Haemost.* 2007. V. 97. № 3. P. 336–342.
90. Basire A., Sabatier F., Ravet S., Lamy E., Mialhe A., Zabouo G., Paul P., Gurewicz V., Sampol J., Dignat-George F. // *Thromb. Haemost.* 2006. V. 95. № 4. P. 678–688.
91. Margheri F., Chillà A., Laurenzana A., Serrati S., Mazzanti B., Saccardi R., Santosuosso M., Danza G., Sturli N., Rosati F., et al. // *Blood*. 2011. V. 118. № 13. P. 3743–3755.
92. Burgermeister E., Liscovitch M., Röcken C., Schmid R.M., Ebert M.P. // *Cancer Lett.* 2008. V. 268. № 2. P. 187–201.
93. Basire A., Sabatier F., Ravet S., Lamy E., Mialhe A., Zabouo

- G., Paul P., Gurewich V., Sampol J., Dignat-George F. // *Thromb. Haemost.* 2006. V. 95. № 4. P. 678–688.
94. van Beem R.T., Verloop R.E., Kleijer M., Noort W.A., Loof N., Koolwijk P., van der Schoot C.E., van Hinsbergh V.W., Zwaginga J.J. // *J. Thromb. Haemost.: JTH.* 2009. V. 7. № 1. P. 217–226.
95. Li W.D., Hu N., Lei F.R., Wei S., Rong J.J., Zhuang H., Li X.Q. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 466. № 3. P. 376–380.
96. Mauro A. // *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1961. V. 9. P. 493–495.
97. Baghdadi M.B., Tajbakhsh S. // *Dev. Biol.* 2018. V. 433. № 2. P. 200–209.
98. Guthridge M., Wilson M., Cowling J., Bertolini J., Hearn M.T. // *Growth Factors.* 1992. V. 6. № 1. P. 53–63.
99. Fibbi G., Barletta E., Dini G., Del Rosso A., Pucci M., Cerletti M., Del Rosso M. // *Lab. Invest.; J. Tech. Meth. Pathol.* 2001. V. 81. № 1. P. 27–39.
100. Wells J.M., Strickland S. // *J. Cell. Physiol.* 1997. V. 171. № 2. P. 217–225.
101. Lluís F., Roma J., Suelves M., Parra M., Aniorde G., Gallardo E., Illa I., Rodríguez L., Hughes S.M., Carmeliet P., et al. // *Blood.* 2001. V. 97. № 6. P. 1703–1711.
102. Fibbi G., D'Alessio S., Pucci M., Cerletti M., Del Rosso M. // *Biol. Chem.* 2002. V. 383. № 1. P. 127–136.
103. Muñoz-Cánoves P., Miralles F., Baiget M., Félez J. // *Thromb. Haemost.* 1997. V. 77. № 3. P. 526–534.
104. Bonavaud S., Charrière-Bertrand C., Rey C., Leibovitch M.P., Pedersen N., Frisdal E., Planus E., Blasi F., Gherardi R., Barlovatz-Meimon G. // *J. Cell Sci.* 1997. V. 110. № 9. P. 1083–1089.
105. Ferraro F., Celso C.L., Scadden D. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. V. 695. P. 155–168.
106. Roura S., Gálvez-Montón C., Mirabel C., Vives J., Bayes-Genis A. // *Stem Cell Res. Therapy.* 2017. V. 8. № 1. P. 238.
107. Sun K., Zhou Z., Ju X., Zhou Y., Lan J., Chen D., Chen H., Liu M., Pang L. // *Stem Cell Res. Therapy.* 2016. V. 7. № 1. P. 151.
108. Kfoury Y., Scadden D.T. // *Cell Stem Cell.* 2015. V. 16. № 3. P. 239–253.
109. Gu W., Hong X., Potter C., Qu A., Xu Q. // *Microcirculation: Official J. Microcirculatory Soc., Inc.* 2017. V. 24. № 1.
110. Chiellini C., Cochet O., Negroni L., Samson M., Poggi M., Ailhaud G., Alessi M.C., Dani C., Amri E.Z. // *BMC Mol. Biol.* 2008. V. 26. № 9. P. 26.
111. Коптелова Н.В., Белоглазова И.Б., Зубкова Е.С., Сухарева О.Ю., Дыйканов Д.Т., Ратнер Е.И., Акоюян Ж.А., Шестакова М.В., Парфёнова Е.В. // *Технологии живых систем.* 2016. V. 13. № 8. P. 4–13.
112. Ghajar S.C.M., Kachgal S., Kniazeva E., Mori H., Costes S.V., George S.C., Putnam A.J. // *Exp. Cell Res.* 2010. V. 316. № 5. P. 813–825.
113. Meirelles Lda.S., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009. V. 20. № 5. P. 419–427.
114. Plekhanova O.S., Stepanova V.V., Ratner E.I., Bobik A., Tkachuk V.A., Parfyonova Y.V. // *J. Vasc. Res.* 2006. V. 43. № 5. P. 437–446.
115. Mukhina S., Stepanova V., Traktouev D., Poliakov A., Beabealashvily R., Gursky Y., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 22. P. 16450–16458.
116. Beloglavova I., Dergilev K., Zubkova E., Ratner E., Molokotina Y., Tsokolaeva Z., Dyikanov D., Parfyonova Y. // *FEBS J.* 2017. V. 284. № 1. P. 275.
117. Beloglavova I.B., Zubkova E.S., Tsokolaeva Z.I., Stafeev Y.S., Dergilev K.V., Ratner E.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Y., Parfenova E.V., Men'shikov M.Y. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. V. 161. № 6. P. 775–778.
118. Chabot V., Dromard C., Rico A., Langonné A., Gaillard J., Guilloton F., Casteilla L., Sensebé L. // *Stem Cell Res. Therapy.* 2015. V. 6. P. 188.
119. Kanno Y., Matsuno H., Kawashita E., Okada K., Suga H., Ueshima S., Matsuo O. // *Thromb. Haemost.* 2010. V. 104. № 6. P. 1124–1132.
120. Kalbasi Anaraki P., Patecki M., Larmann J., Tkachuk S., Jurk K., Haller H., Theilmeyer G., Dumler I. // *Stem Cells Dev.* 2014. V. 23. № 4. P. 352–362.
121. Gilbert P.M., Havenstrite K.L., Magnusson K.E., Sacco A., Leonardi N.A., Kraft P., Nguyen N.K., Thrun S., Lutolf M.P., Blau H.M. // *Science.* 2010. V. 329. № 5995. P. 1078–1081.
122. Bonnet D., Dick J.E. // *Nat. Med.* 1997. V. 3. № 7. P. 730–737.
123. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 11. P. 4311–4320.
124. Maitland N.J., Collins A.T. // *J. Clin. Oncol.: Official J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008. V. 26. № 17. P. 2862–2870.
125. Li C., Heidt D.G., Dalerba P., Burant C.F., Zhang L., Adsay V., Wicha M., Clarke M.F., Simeone D.M. // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 3. P. 1030–1037.
126. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E. // *Nature.* 2007. V. 445. № 7123. P. 106–110.
127. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M., Bonn V.E., Hawkins C., Squire J., Dirks P.B. // *Cancer Res.* 2003. V. 63. № 18. P. 5821–5828.
128. Jo M., Eastman B.M., Webb D.L., Stoletov K., Klemke R., Gonias S.L. // *Cancer Res.* 2010. V. 70. № 21. P. 8948–8958.
129. Morel A.P., Lièvre M., Thomas C., Hinkal G., Ansieau S., Puisieux A. // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 8. P. e2888.
130. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., Ayyanan A., Zhou A.Y., Brooks M., Reinhard F., Zhang C.C., Shipitsin M., et al. // *Cell.* 2008. V. 133. № 4. P. 704–715.
131. Puisieux A., Brabletz T., Caramel J. // *Nat. Cell Biol.* 2014. V. 16. № 6. P. 488–494.
132. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 34. P. 22825–22833.
133. Lester R.D., Jo M., Montel V., Takimoto S., Gonias S.L. // *J. Cell Biol.* 2007. V. 178. № 3. P. 425–436.
134. Naldini L., Tamagnone L., Vigna E., Sachs M., Hartmann G., Birchmeier W., Daikuhara Y., Tsubouchi H., Blasi F., Comoglio P.M. // *EMBO J.* 1992. V. 11. P. 4825–4833.
135. Duffy M.J. // *Curr. Pharmaceut. Design.* 2004. V. 10. № 1. P. 39–49.
136. Rifkin DB. // *Fibrinol. Proteolysis.* 1997. V. 1. № 11. P. 3–9.
137. Plouët J., Moro F., Bertagnolli S., Coldeboeuf N., Mazarguil H., Clamens S., Bayard F. // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 20. P. 13390–13396.
138. Mars W.M., Zarnegar R., Michalopoulos G.K. // *Am. J. Pathol.* 1993. V. 143. № 3. P. 949–958.
139. Czekay R.P., Aertgeerts K., Curriden S.A., Loskutoff D.J. // *J. Cell Biol.* 2003. V. 160. № 5. P. 781–791.
140. Cubellis M.V., Wun T.C., Blasi F. // *EMBO J.* 1990. V. 9. № 4. P. 1079–1085.
141. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B., Rao J.S., Gondi C.S. // *Mol. Biol. Cell.* 2013. V. 24. № 17. P. 2620–2632.
142. Stepanova V., Jayaraman P.S., Zaitsev S.V., Lebedeva T., Bdeir K., Kershaw R., Holman K.R., Parfyonova Y.V., Semina E.V., Beloglavova I.B., Tkachuk V.A., Cines D.B. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 29. P. 15029–15045.
143. Jia W., Yao Z., Zhao J., Guan Q., Gao L. // *Life Sci.* 2017. V. 186. P. 1–10.
144. Chen Z., Xu X. // *Saudi Med. J.* 2016. V. 37. № 12. P. 1312–1318.

145. Blom J.N., Feng Q. // *Pharmacol. Ther.* 2018. V. 186. P. 114–129.
146. Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., León X., Mangues R. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 35. P. 57351–57366.
147. Dergilev K.V., Rubina K.A., Tsokolaeva Z.I., Sysoeva V.Iu., Gmyzina A.I., Kalinina N.I., Beliavskaia T.M., Akchurin R.S., Parfenova Ye.V., Tkachuk V.A. // *Tsitologiya*. 2010. V. 52. № 11. P. 921–930.
148. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Rubina K.A., Sysoeva V.Yu., Makarevich P.I., Boldyreva M.A., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Sharonov G.V., Akchurin R.S., Parfyonova Ye.V. // *Tsitologiya*. 2016. V. 58. № 5. P. 340–348.
149. Dergilev K.V., Rubina K.A., Parfenova E.V. // *Kardiologiya*. 2011. V. 51. № 4. P. 84–92.
150. Dergilev K.V., Tsokolaeva Z.I., Beloglazova I.B., Zubkova E.S., Boldyreva M.A., Ratner E.I., Dykanov D.T., Menshikov M.Yu., Parfyonova Ye.V. // *Genes Cells*. 2018. V. 13. № 1. P. 75–81.
151. Traktuev D.O., Tsokolaeva Z.I., Shevelev A.A., Talitskiy K.A., Stepanova V.V., Johnstone B.H., Rahmat-Zade T.M., Kapustin A.N., Tkachuk V.A., March K.L., Parfyonova Ye.V. // *Mol. Ther.* 2007. V. 15. № 11. P. 1939–1946.
152. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Beloglazova I., Zubkova E., Parfyonova Ye. // *FEBS Open Bio*. 2018. V. 8. Suppl. S1. P. 156–157.
153. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Makarevich P., Beloglazova I., Zubkova E., Boldyreva M., Ratner E., Dyikanov D., Menshikov M., Ovchinnikov A., et al. // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 18. P. 3536854.
154. Kugler M.C., Wei Y., Chapman H.A. // *Curr. Pharm. Des.* 2003. V. 9. № 19. P. 1565–1574.
155. Simon D.I., Wei Y., Zhang L., Rao N.K., Xu H., Chen Z., Liu Q., Rosenberg S., Chapman H.A. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 14. P. 10228–10234.
156. Wei Y., Lukashev M., Simon D.I., Bodary S.C., Rosenberg S., Doyle M.V., Chapman H.A. // *Science*. 1996. V. 273. № 5281. P. 1551–1555.
157. Wei Y., Eble J.A., Wang Z., Kreidberg J.A., Chapman H.A. // *Mol. Biol. Cell*. 2001. V. 12. № 10. P. 2975–2986.