

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.7868/S0869813918090010

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ  
НАПРАВЛЕННОГО РОСТА НЕРВОВ И СОСУДОВ  
КОМПОНЕНТАМИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
И GPI-ЗАЯКОРЕННЫМИ НАВИГАЦИОННЫМИ  
РЕЦЕПТОРАМИ**

© К. А. Рубина,<sup>1</sup> Е. А. Семина,<sup>1,2</sup> М. Н. Балацкая,<sup>1</sup>  
О. С. Плеханова,<sup>1,2</sup> В. А. Ткачук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Минздрава РФ, Москва, Россия  
E-mail: e-semina@yandex.ru

Направленный рост нервов и сосудов регулируется навигационными рецепторами, некоторые из которых относятся к числу белков с гликозилфосфатидилинозитидным «якорем». В настоящем обзоре на примере Т-кадгерина и урокиназного рецептора рассмотрены основные молекулярные механизмы этого процесса.

Т-кадгерин функционирует как навигационная молекула негативного регулирования роста аксонов и кровеносных сосудов. Он участвует в регуляции физиологического и опухолевого неоангиогенеза. В основе этих эффектов лежит гомофильное взаимодействие между молекулами Т-кадгерина на контактирующих клетках. Т-кадгерин является также рецептором липопротеидов низкой плотности и адипонектина. Обнаруженная нами конкуренция между этими лигандами на уровне Т-кадгерин-зависимой внутриклеточной сигнализации может быть новым регуляторным механизмом.

Помимо ранее известной способности урокиназной системы (урокиназа и ее рецептор и ингибиторы) стимулировать миграцию клеток, осуществлять ограниченный протеолиз внеклеточного матрикса, процессы роста и ремоделирования сосудов в обзоре представлены данные о ее роли в процессах роста и ветвления аксонов и восстановления нервов после повреждения. Данные последних лет свидетельствуют о способности урокиназного рецептора к взаимодействию с другими лигандами. Это взаимодействие имеет большое физиологическое значение для формирования и функционирования структур нервной системы как в норме, так и при патологии.

*Ключевые слова:* GPI-заякоренные рецепторы, Т-кадгерин, урокиназный рецептор, урокиназа, липопротеиды низкой плотности, адипонектин, рост сосудов и нервов.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 9. С. 1001—1026. 2018

К. А. Rubina,<sup>1</sup> Е. А. Semina,<sup>1,2</sup> М. Н. Balatskaya,<sup>1</sup> О. С. Plekhanov,<sup>1,2</sup> В. А. Tkachuk,<sup>1,2</sup>  
MECHANISMS OF REGULATION OF THE DIRECTED GROWTH OF VESSELS AND  
NERVES BY THE FIBRINOLYTIC SYSTEM COMPONENTS AND GPI-ANCHORED

Guidance receptors regulate the trajectory of the growing blood vessels and nerves. Some guidance receptors are tethered to the plasma membrane via glycosylphosphatidylinositol "anchor". The review is focused on two such receptors, T-cadherin and urokinase receptor, and the molecular mechanisms involved.

T-cadherin is a guidance molecule, which negatively regulates the growth of axons and blood vessels. It is involved in the regulation of physiological and tumor angiogenesis. These effects are mediated by homophilic interaction between T-cadherins on the contacting cells. T-cadherin is also a receptor for low-density lipoproteins and adiponectin. As revealed by us, these two ligands compete at the level of T-cadherin-dependent intracellular signaling, thus potentially representing a new regulatory mechanism.

In addition to the previously known ability of the urokinase system (urokinase and its receptor and inhibitors) to stimulate cell migration, perform limited proteolysis of the extracellular matrix, the processes of vascular growth and remodeling, the review presents data on its role in the processes of axon growth and branching and recovery of nerves after injury. Data from recent years indicate the ability of the urokinase receptor to interact with other ligands. This interaction is of great physiological importance for the formation and functioning of the nervous system both in normal conditions and in pathology.

*Key words:* GPI-anchored receptors, T-cadherin, urokinase receptor, urokinase, low density lipoprotein, adiponectin, vascular and nerve growth.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 9. P. 1001—1026. 2018

Способность клеток к переходу в активированное состояние, к формированию отростков или к направленной миграции в ответ на соответствующие стимулы (факторы роста, цитокины, хемокины, навигационные рецепторы и их лиганды) играет важную роль в процессах формирования органов и тканей в эмбриогенезе и их функционирования во взрослом организме [135, 139]. В литературе имеются данные об участии фибринолитической системы и навигационных рецепторов в процессах дифференцировки стволовых клеток, поддержания жизнеспособности нейральных, глиальных и эндотелиальных клеток-предшественников, направленного роста формирующихся сосудов и аксонов, артериовенозной дифференцировки первичной капиллярной сети и формировании границ между тканями головного мозга (подробнее в обзорах [9, 95, 135, 139]).

Существуют данные о взаимной регуляции роста нервов и сосудов [41, 82]. Например, в эмбриогенезе при формировании симпатической нервной системы гладкомышечные клетки параллельно растущих сосудов продуцируют нейротрофический фактор артемин, градиент которого регулирует прорастание нервных волокон к своим периферическим мишеням. В свою очередь шванновские клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста сосудов, который обеспечивает параллельный рост и ветвление мелких артерий вдоль формирующихся нервных волокон [41, 42, 82]. В целом в эмбриогенезе координированный рост сосудов и нервов достигается за счет взаимной регуляции и «кросс-тока» с участием сигналов, продуцируемых одной тканью и направленных на стимуляцию роста компонентов другой ткани [55], что оказывается важно для построения архитектуры как нервной, так и кровеносной системы [17, 82].

Рост сосудов и нервов происходит не случайным образом, а по заданной траектории: прорастая к своим мишеням, аксоны и сосуды адгезируют/формируют межклеточные контакты с клетками одних тканей и избегают других, что выражается в «отталкивании». Известно по крайней мере четыре основных семейства молекул, выполняющих навигационную функцию и опосредующих

процессы «отталкивания» или адгезии клеток: 1) нетрины и их рецепторы DCC (Deleted in Colorectal Cancer)/неогенины и Unc5 (and Uncoordinated-5), 2) слит-лиганды и их Robo-рецепторы, 3) семафорины и их рецепторы плексины и нейропилины, 4) эфрины и их рецепторы [55, 172]. В результате взаимодействия лигандов со своими рецепторами в клетках, экспрессирующих как лиганд, так и рецептор, активируется внутриклеточная сигнализация. В результате происходят перестройки цитоскелета, элонгация растущего сосуда/аксона или его ретракция [95].

## GPI-РЕЦЕПТОРЫ КАК НАВИГАЦИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Навигационные рецепторы и их лиганды могут быть не только растворимыми и трансмембранными, но и заякоренными в мембране при помощи гликозилфосфатидилинозитидного (GPI) «якоря». GPI-якорь состоит из фосфоэтаноламинового линкера, гликановой центральной части и фосфолипидного хвоста (рис. 1, А). Такой посттрансляционной модификации, которая придает им аффинность к определенным мембранным доменам, липидным рафтам, подвергаются многие эукариотические белки (рис. 1, Б). Более того, считается, что именно димеры/олигомеры GPI-заякоренных белков способствуют формированию липидных рафтов (рис. 1, Б, I) [157]. Рафты в свою очередь могут способствовать компарментализации белков на мембране в поляризованных клетках (в том числе нейронах и эндотелиальных клетках) и их концентрации для активации внутриклеточной сигнализации. В нервной и сосудистой системе к навигационным GPI-заякоренным молекулам относятся: нетрины класса G, семафорин 7A, эфрины класса A, а также T-кадгерин и рецептор урокиназы (uPAR) [9, 135, 139]. Роль навигационных рецепторов в определении траектории роста сосудов и нервов достаточно подробно изучена в эмбриогенезе и на моделях опухолевого роста, однако недостаточно исследована в аналогичных процессах во взрослом организме при восстановлении тканей после повреждения [139].

## T-КАДГЕРИН В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ АНГИОГЕНЕЗЕ

Навигационные свойства T-кадгерина как молекулы клеточной адгезии в эмбриональной нервной системе, регулирующей рост аксонов, были впервые описаны в 1991 г. [122]. Используя методы гибридизации *in situ*, иммунофлуоресцентного окрашивания эмбрионов мыши и конфокальной микроскопии, мы обнаружили, что экспрессия гена T-кадгерина *CDH13* в развивающемся головном мозге наблюдается, начиная со стадии E8.75, а в сердце — со стадии E11.5 [136]. Экспрессия T-кадгерина на уровне белка в головном мозге выявлялась, начиная со стадии E9.5. Окрашенные области морфологически соответствовали зонам формирования сосудистых сплетений в развивающемся мозге у мыши в стенках системы желудочков. По времени экспрессия T-кадгерина совпадала с активизацией процессов формирования и роста сосудов в этих тканях, что позволило предположить участие T-кадгерина в процессах направленного роста не только аксонов, но и сосудов [7, 136]. Анализ экспрессии T-кадгерина на более поздних стадиях (E16) подтвердил, что T-кадгерин в развивающемся мозге экспрессируется в сосудах, о чем свидетельствует солонкализация VE-кадгерина, специфического маркера эндотелия, и T-кадгерина.

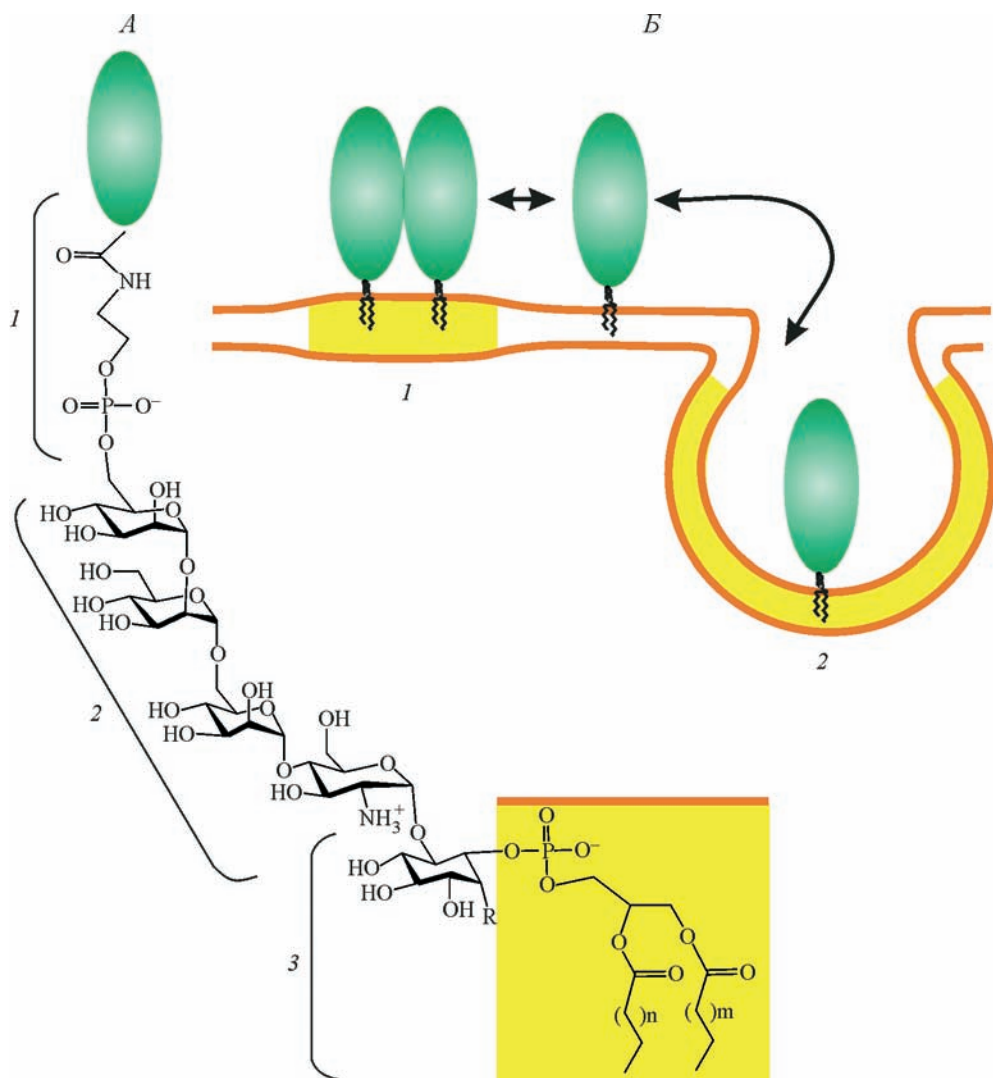


Рис. 1. Схематическое изображение GPI-заякоренных белков (зеленый овал) на плазматической мембране (оранжевые линии).

*A* — GPI-якорь состоит из фосфоэтаноламинового линкера (*1*), гликановой вариательной части, которая может быть дополнительно модифицирована сахарами или/и фосфоэтанолaminaми (*2*), и фосфоинозитидной части (*3*), к которой присоединены два остатка жирных кислот различной длины и насыщенности, а иногда еще и остаток пальмитиновой кислоты (*R*); *B* — GPI-заякоренные молекулы чаще обнаруживаются в особых доменах мембраны, обогащенных холестерином и сфингомиелинами. Выделяют два типа рафтов: планарные (плоские) рафты (*1*), толщина которых примерно на 1 нм больше остальной мембраны, и кавеолы (от лат. *caveola* — малая пещера) (*2*), инвагинации мембраны, в состав которых входит белок кавеолин.

Считается, что Т-кадгерин в формирующейся нервной системе является молекулой негативного регулирования и по механизму гомофильного узнавания и «отталкивания» обеспечивает направленный рост аксонов [60, 61, 122]. Мы предположили, что сходный механизм может иметь место и при регуляции роста кровеносных сосудов. На модели подкожной имплантации Матригеля

мышам линии Nude были получены результаты о подавлении прорастания сосудов в Матригель с участием Т-кадгерина и о гомофильном механизме взаимодействия между молекулами Т-кадгерина на клетках сосудов и клетках стромы [131]. Эти результаты были подтверждены в экспериментах *in vitro* с иммобилизованным N-концевым EC1-доменом Т-кадгерина, который отвечает за гомофильное взаимодействие между Т-кадгеринами на контактирующих клетках [131]. Таким образом, Т-кадгерин может быть перспективной мишенью при разработке противоопухолевой и антиангиогенной терапии различных онкологических заболеваний [132].

## Т-КАДГЕРИН И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

О роли Т-кадгерина в росте опухолей в литературе имеются противоречивые данные [20, 132, 140]. При раке яичников, эндометрия [154] и остеосаркоме [176] снижение экспрессии Т-кадгерина коррелирует с благоприятным прогнозом у пациентов. Повышение экспрессии Т-кадгерина характерно для инвазивных гепатоцеллюлярных карцином [126] и астроцитом, характеризующихся высокой степенью злокачественности. Некоторыми авторами было высказано предположение о возможной роли Т-кадгерина как фактора опухолевой супрессии. Существует взаимосвязь между потерей локуса хромосомы 16q24, содержащей *CDH13*, или метилированием промотора *CDH13* и возникновением злокачественных новообразований [20, 164]. Снижение его экспрессии в результате аллельной потери или гиперметилирования промотора гена коррелирует с ростом и метастазированием некоторых видов опухолей [20, 159]. Так, подавление экспрессии *CDH13* коррелирует со злокачественностью фенотипа и онкогенностью раков молочной железы [125], легких [142] и желчного пузыря [91].

Нами был проведен сравнительный анализ экспрессии Т-кадгерина в образцах нормальной кожи, предраковых состояний и различных вариантов рака кожи и меланомы. В нормальной коже Т-кадгерин экспрессируется в базальных кератиноцитах, стромальных клетках и кровеносных сосудах в дерме. Снижение экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и клетках сосудов при предраковых состояниях человека (кератоакантома в стадии стабилизации, псориаз, солнечный кератоз и поверхностная базалиома) сопровождается снижением или полной потерей экспрессии Т-кадгерина при малигнизации (метатипический рак, плоскоклеточный рак и базалиома) [132]. Нами была высказана гипотеза, что в предраковых состояниях Т-кадгерин функционирует как опухолевый супрессор, который ограничивает пролиферацию, регулирует миграцию и взаимодействие кератиноцитов разных слоев с клетками сосудов и стромы. При озлакачествлении происходит потеря экспрессии Т-кадгерина [132].

Результаты наших исследований по экспрессии Т-кадгерина в образцах первичной меланомы человека и метастазирующей меланомы показали, что, в то время как Т-кадгерин экспрессируется в нормальных меланоцитах кожи, в первичных меланомах человека наблюдается мозаичность экспрессии Т-кадгерина, а в метастазах происходит практически полная потеря его экспрессии [140]. Эти данные коррелируют с результатами других авторов [36, 80]. Полученные данные свидетельствуют, что при малигнизации происходит потеря экспрессии Т-кадгерина в опухолевых клетках и окружающей строме, нарушение его экспрессии в клетках сосудов, прорастающих в опухоль.

Для выявления возможной роли Т-кадгерина в опухолевой прогрессии меланомы в нашей лаборатории была использована хорошо описанная экспери-

ментальная модель роста агрессивной меланомы B16F10, метастазирующей в легкие в мышцах линии BDF1 [174]. Оказалось, что и на модели опухолевого неоангиогенеза Т-кадгерин подавляет врастание сосудов в первичный узел. Однако при экспрессии Т-кадгерина в клетках меланомы активируются компенсаторные механизмы, которые, несмотря на подавление неоангиогенеза в первичном опухолевом узле, обеспечивают увеличение его роста за счет привлечения клеток стромы и повышения метастатического потенциала [137]. Таким образом, Т-кадгерин не может считаться опухолевым супрессором, поскольку при экспрессии Т-кадгерина клетки меланомы начинают экспрессировать гены, способствующие их большей выживаемости, миграции, инвазии и метастазированию [140].

### Т-КАДГЕРИН — РЕЦЕПТОР ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ФОРМЫ АДИПОНЕКТИНА

Понимание роли Т-кадгерина в процессах регуляции ангиогенеза усложняется тем, что помимо гомофильного взаимодействия на контактирующих клетках сосудов и нервов существуют лигандные взаимодействия Т-кадгерина с липопротеидами низкой плотности (ЛНП) и высокомолекулярными комплексами адипонектина [74, 133, 134, 161].

Высокая концентрация ЛНП в крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эффекты ЛНП в сосудистых клетках обусловлены как накоплением ЛНП внутри клеток путем эндоцитоза [64], так и активацией внутриклеточной сигнализации, возникающей в результате связывания ЛНП с поверхностью мембраны [39]. В начале 90-х годов на культивируемых гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов нами был обнаружен атипичный участок связывания ЛНП [162]. Используя мембраны ГМК меди аорты человека, в нашей лаборатории был выделен и охарактеризован белок p105/p130, который, по данным масс-спектрометрии и секвенирования, соответствовал последовательности Т-кадгерина [150, 161]. Анализ специфического связывания меченных  $I^{125}$ -ЛНП с мембранами линейных клеток показал, что ЛНП является специфическим лигандом Т-кадгерина, гиперэкспрессия Т-кадгерина повышает количество низкоаффинных участков связывания ЛНП на поверхности клеток [133].

Известно, что ЛНП в ГМК, эндотелиальных клетках и фибробластах запускает быструю (секунды—минуты) гормоноподобную сигнализацию, которая проявляется в активации фосфоинозитидного каскада, увеличении концентрации ионов кальция в цитоплазме  $[Ca^{2+}]_{in}$  и активации протеинкиназы С [14, 27, 30—32, 39, 52, 77, 109, 124, 133]. В нашей и других лабораториях было обнаружено, что сигнальные эффекты ЛНП обусловлены именно связыванием ЛНП с Т-кадгерином, а не с классическим переносчиком ЛНП (рецептор липопротеидов низкой плотности, LDLR) [4, 77, 133, 161]. При добавлении ЛНП в среду культивирования наблюдалось повышение внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_{in}$ , увеличение миграции и пролиферации клеток, гиперэкспрессирующих Т-кадгерин, по сравнению с контролем [77, 133].

ЛНП — не единственный лиганд Т-кадгерина. Оказалось, что высокомолекулярные комплексы адипонектина (гексамерная и высокомолекулярная формы) также являются специфичным лигандом Т-кадгерина [74]. Адипонектин представляет собой 30-кДа секретируемый белок адипоцитов, который регулирует обмен липидов и глюкозы, а также может влиять на ангиогенез

[37, 111, 167]. Обнаружена отрицательная зависимость между концентрацией высокомолекулярной формы адипонектина и индексом массы тела, диабетическим фенотипом, чувствительностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с метаболическими дисфункциями [23, 47, 48, 73, 78, 112, 115, 171]. Т-кадгерин необходим для связывания адипонектина на поверхности клеток в органах и тканях: у нокаутных по Т-кадгерину мышей клетки сердца, аорты и скелетных мышц не способны связывать адипонектин, что приводит к значительному увеличению концентрации гормона в крови [49, 62, 92, 113]. Отсутствие гена Т-кадгерина *CDH13* у нокаутных мышей приводит к развитию гипертрофии сердца и увеличению зоны инфаркта миокарда на моделях сердечно-сосудистых патологий [49]. На нокаутных по Т-кадгерину мышцах было продемонстрировано, что экспрессия Т-кадгерина необходима для адипонектин-опосредованной ревазуляризации сердечной мышцы после инфаркта [113]. По-видимому, в сосудистой стенке адипонектин обладает защитным антиатерогенным действием. Ранее было показано, что адипонектин предотвращает формирование атеросклеротических поражений у мышей, дефицитных по гену белка апо Е [107], может препятствовать связыванию ЛНП с протеогликанами и накоплению ЛНП в артериальной стенке [79]. Недавно было обнаружено, что комплекс адипонектин—Т-кадгерин снижает пролиферацию клеток неоинтимы и предотвращает формирование атеросклеротических бляшек [62]. Эти данные указывают на необходимость более детального изучения механизмов связывания Т-кадгерина со своими лигандами и процессов активации внутриклеточной сигнализации, возникающей в результате лиганд-рецепторного взаимодействия и гомофильного связывания с участием Т-кадгерина.

ЛНП могут подавлять гомофильное взаимодействие между молекулами Т-кадгерина и препятствовать адгезии клеток, гиперэкспрессирующих Т-кадгерин [123], благодаря образованию комплекса Т-кадгерин—ЛНП (константы диссоциации  $K_{D \text{ dimer}} = 41 \text{ мкМ}$  [45],  $K_{D \text{ LDL}} = 0.1 \text{ мкМ}$  [162]). По последним данным, комплекс Т-кадгерин—адипонектин обладает константой диссоциации  $K_{dA} = 1 \text{ нМ}$  [63], т. е. он еще более стабилен. Концентрации лигандов Т-кадгерина в крови выше их констант диссоциации: для ЛНП от  $0.6 \text{ г/л} = 1.1 \text{ мкМ}$  (по белку) [67], а для высокомолекулярной формы адипонектина около  $4.5 \text{ мг/л} = 12.5 \text{ мкМ}$  [73, 170], что указывает на возможную конкуренцию между двумя лигандами за связывание с Т-кадгерином. Данные, подтверждающие конкуренцию между ЛНП и высокомолекулярной формой адипонектина на клетках, экспрессирующих Т-кадгерин, были впервые получены в нашей лаборатории (рис. 2) [24, 25]. В эксперименте *in vitro* на одиночных клетках линии НЕК293, контрольных (неэкспрессирующих Т-кадгерин) или стабильно гиперэкспрессирующих Т-кадгерин, была показана способность адипонектина подавлять эффекты ЛНП на уровне сигнализации, а именно ингибировать выход кальция из внутриклеточных депо, вызываемый ЛНП (рис. 2).

Механизмы активации внутриклеточной сигнализации при взаимодействии лигандов с Т-кадгерином, не имеющим внутриклеточного домена и трансмембранного домена, не ясны. Также непонятно, какую роль при этом играет GPI-якорь. Оба лиганда Т-кадгерина, ЛНП и адипонектин, представляют собой сложные молекулярные комплексы большого размера (около 25 нм). Для других GPI-заякоренных белков были описаны механизмы передачи сигнала внутрь клетки за счет кластеризации молекул рецептора при взаимодействии с лигандом [155, 156]. Подобные кластеры имеют размер менее 200 нм, что меньше разрешения световой микроскопии. Однако методы, позволяющие детектировать Фёрсторовский резонансный перенос энергии (FRET), позволяют

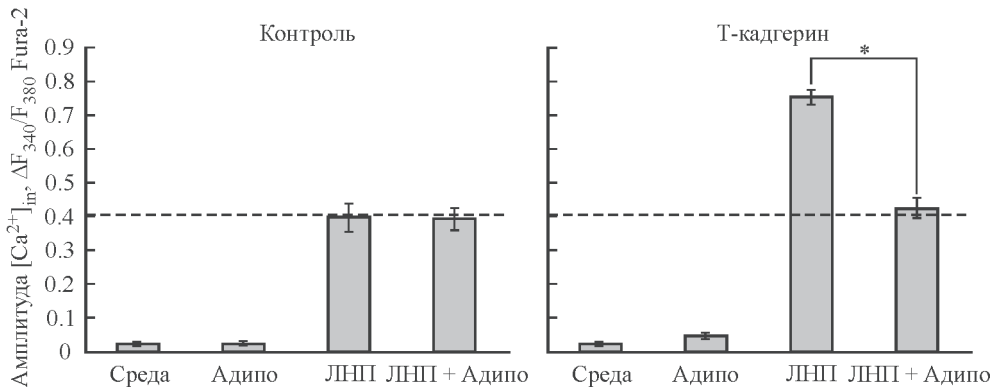


Рис. 2. Амплитуда  $[Ca^{2+}]_{in}$  ответа на добавление лигандов Т-кадгерина в среду инкубации клеток НЕК293. Данные получены с использованием флуоресцентного зонда Fura-2 и флуоресцентной микроскопии.

Слева (контроль) — амплитуда  $[Ca^{2+}]_{in}$  ответа в контрольных НЕК293 клетках, неэкспрессирующих Т-кадгерин. Справа (Т-кадгерин) — амплитуда  $[Ca^{2+}]_{in}$  ответа в клетках НЕК293, гиперэкспрессирующих Т-кадгерин. Изменение амплитуды кальциевого ответа в клетках анализировали после добавления стандартной среды культивирования (Среда), адипонектина (Адипо) 10 мкг/мл, ЛНП 25 мкг/мл или сочетания адипонектина и ЛНП. Данные приведены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка, отражают амплитуды  $[Ca^{2+}]_{in}$  более 160 клеток в трех независимых экспериментах. Для сравнения групп использовали дисперсионный анализ с последующим апостериорным тестом, \*  $p < 0.001$ .

изучать сближение молекул на расстояние 1—10 нм. Для доказательства кластеризации Т-кадгерина при взаимодействии с лигандами на мембране живых клеток был использован метод измерения FRET при помощи конфокальной микроскопии и проточной цитометрии [2, 24]. Мы обнаружили, что добавление обоих лигандов (как ЛНП, так и адипонектина) стимулирует димеризацию молекул Т-кадгерина, однако кинетика их формирования сильно различается [1]. Добавление обоих лигандов увеличивало показатель FRET, однако добавление ЛНП (25 мкг/мл) стимулировало быстрое образование димеров, которые спонтанно распадались за короткое время (менее 12 с), в то время как добавление адипонектина (10 мкг/мл) стимулировало медленное образование долгоживущих димеров с характерным временем жизни на мембране (около 36 с). Значение FRET при совместном добавлении ЛНП и адипонектина было таким же, как и при добавлении одного адипонектина.

Формирование димеров и олигомеров GPI-заякоренными белками может стимулировать образование планарного липидного рафта в липидном бислое и вызывать связывание липидированных белков с внутренней стороны мембраны ( $G_{ai}$ , Src-киназ), что приводит к активации внутриклеточной кальциевой сигнализации [156, 157]. Мы предполагаем, что комплекс ЛНП с димером Т-кадгерина активирует внутриклеточную сигнализацию за счет стабилизации короткоживущих планарных рафтов, тогда как комплекс адипонектина с димером Т-кадгерина оказывается в более долгоживущих, но ингибирующих сигнализацию рафтах — кавеолах [1, 24] (рис. 1, Б). Таким образом, на примере Т-кадгерина мы показали способ регуляции внутриклеточной сигнализации GPI-заякоренного рецептора за счет его взаимодействия с двумя разными лигандами: формирование одного комплекса приводит к активации кальциевой сигнализации, тогда как формирование другого нет. По всей видимости, формирование молекулярных комплексов на внешней стороне липидного бислоя плазматической мембраны так же важно для активации внутриклеточной



сигнализации и клеточного ответа, как и сборка сигналом на внутренней стороне. Влияние лигандов, взаимодействующих с GPI-заякоренным навигационным рецептором Т-кадгерина, на организацию и перестройку мембранного цитоскелета [147] может играть важную роль при формировании конуса роста аксона или специализации ведущих клеток («tip» клеток) на конце растущего сосуда и представляет интерес для дальнейшего изучения механизмов их направленного роста.

Значительное внимание исследователей в последние годы было обращено к изучению полиморфизмов в гене Т-кадгерина *CDH13* при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях [44, 57, 103, 120]. В нашей лаборатории была установлена статистически значимая корреляция между количеством минорных аллелей полиморфных маркеров rs11646213, rs4783244, rs12444338 гена *CDH13* с индексом массы тела [3]. А именно пациенты с меньшим числом минорных аллелей чаще имеют нормальную массу тела. Показано также кумулятивное влияние полиморфных маркеров этого гена *rs11646213*, *rs4783244*, *rs12444338* на индекс массы тела у пациентов с ишемической болезнью сердца [3]. В другом нашем исследовании было установлено, что генотип G/T *rs12051272* связан с развитием инфаркта миокарда у пациентов без коронарного анамнеза [43]. Ассоциации полиморфизмов гена Т-кадгерина с концентрацией адипонектина и сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями была установлена и в ряде других исследований [25].

Существует большой массив данных, свидетельствующих о взаимосвязи между полиморфизмами в гене *CDH13* человека и нарушением когнитивных функций при таких заболеваниях, как синдром дефицита внимания и гиперактивности, алкогольная и наркотическая зависимость, аутизм, шизофрения [22, 34, 66, 83, 85, 93, 105, 129, 166, 169, 175]. Влияние Т-кадгерина на миграцию нейронов и рост аксонов формирующегося головного мозга было убедительно продемонстрировано с использованием различных мышиных моделей [51, 59, 68, 128]. Кроме того, при сокультивировании клеток эпидермального происхождения с клетками мезодермального происхождения на модели эпибласта человека *in vitro* было продемонстрировано, что для полноценной дифференцировки нейральных клеток-предшественников в нейроны автономной нервной системы необходим их непосредственный контакт с ГМК формирующихся параллельно сосудов [15]. Этот контакт обусловлен гомофильным взаимодействием между молекулами Т-кадгерина [15]. Роль лиганд-рецепторного взаимодействия Т-кадгерина в нервной системе еще предстоит выяснить.

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ПРОЦЕССАХ РОСТА СОСУДОВ И НЕРВОВ

Урокиназа (uPA), урокиназный рецептор (uPAR) и ингибиторы урокиназы (PAI-1 и PAI-2) являются компонентами фибринолитической системы [28, 149]. uPA представляет собой сериновую протеазу — мультидоменный белок, секретируемый многими типами клеток, включая клетки сердечно-сосудистой и нервной систем. Урокиназа специфически связывается на поверхности клеток со своим GPI-заякоренным рецептором uPAR и расщепляет белок-предшественник плазминоген, превращая его в протеолитически активную сериновую протеазу плазмин с широким спектром специфичности. Плазмин активирует каскад протеолитических реакций, приводящий к локальной деградации белков внеклеточного матрикса и высвобождению депонированных в матриксе факторов роста, таких как VEGF, фактор роста гепатоцитов (HGF), основной

фактор роста фибробластов (bFGF), ангиопоэтин и ряд других [28, 149]. Урокиназа также за счет регулируемого протеолиза активирует ряд проангиогенных факторов роста, которые стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [19, 119]. Связывание урокиназы с uPAR фокусирует урокиназу на лидирующем крае мигрирующих клеток и обеспечивает локальный протеолиз внеклеточного матрикса по направлению движения [29].

Кроме того, урокиназа может участвовать в регуляции транскрипции генов. Однопочечная неактивная uPA (scuPA), связываясь с клеточной мембраной, может интернализироваться с поверхности клетки и транслоцироваться в ядро. Так, индукция фенотипической модуляции и превращение фибробластов в  $\alpha$ -actin экспрессирующие миофибробласты происходит с участием scuPA после ее транслокации в ядро, где она участвует в регуляции транскрипции генов [152]. Мутационный анализ и использование методов РНК-интерференции показал, что для транспорта scuPA в ядро экспрессия uPAR и ЛНП-подобного рецептора (LRP), важного для интернализации тройного комплекса uPA/uPAR/PAI, не является необходимым условием. Однако наличие кринглдомена в структуре урокиназы, за счет которого она связывается с шаттл-белком нуклеолином, является ключевым фактором для ее ядерной транслокации [152].

Многими исследователями было продемонстрировано, что uPAR также участвует в активации внутриклеточной сигнализации, которая в итоге регулирует такие процессы, как выживаемость, пролиферация, миграция клеток и инвазия [46, 54, 149]. Сигнализация с участием uPAR приводит к активации MAPK сигнального пути (mitogen-activated protein kinase), киназы фокальных контактов (FAK), Src-киназ, малых G-белков (Rho и Rac), JAK-киназ (janus kinase), транскрипционных факторов STAT, PI3K-киназы (phosphatidyl inositide 3-kinase) и Akt сигнального пути [149]. Сигнальные эффекты uPAR опосредованы его латеральными взаимодействиями с рецепторными тирозинкиназами (RTKs), семидоменными трансмембранными рецепторами (7TMRs) или с рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCRs — G-protein-coupled receptors, такими как FPRL1, FPRL2, FPR), цитокиновым рецептором gp130, интегринами, LRP рецепторами, кавеолином и рядом других белков [21]. uPAR и интегрин формируют основу комплекса сигнасомы, в состав которой помимо uPAR могут входить  $\alpha 5 \beta 1$  интегрин и киназа c-Src, которая регулирует адгезию и миграцию клеток. uPAR может стимулировать пролиферацию клеток за счет организации надмолекулярного сигнального комплекса — пролиферасомы, в состав которого, помимо uPAR, могут входить  $\alpha 5 \beta 1$  интегрин и RTKs, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) или рецептор фактора роста тромбоцитов- $\beta$  (PDGFRB) [21, 149].

## УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА В ПРОЦЕССАХ АНГИОГЕНЕЗА

Роль урокиназы и ее рецептора в регуляции функции сосудистых клеток, в процессах роста и ремоделирования сосудов охарактеризована достаточно полно с использованием как *in vitro* моделей оценки миграции клеток, пролиферации и формирования капилляроподобных структур [13, 46, 65, 96, 97, 104, 117, 163], так и с использованием *ex vivo* моделей сфероидов и эксплантов сосудистого колечка [11, 38, 114, 146, 165]. На экспериментальных моделях ишемии задней конечности и инфаркта миокарда, в том числе с использованием трансгенных животных, нокаутированных по генам урокиназной системы, было показано, что введение плазмидной конструкции для экспрессии урокиназы эффектив-

но восстанавливает кровоток. При этом достоверно увеличивается количество формирующихся капилляров и артериол, уменьшается размер инфаркта и зона некроза [71, 165].

Результаты наших исследований с использованием экспериментальной модели рестеноза показывают, что компоненты урокиназной системы активно экспрессируются мигрирующими и пролиферирующими клетками сосудов, а экзогенное введение рекомбинантной урокиназы в стенку поврежденного сосуда стимулирует развитие неоинтимы и неоадвентиции, миграцию, пролиферацию и фенотипическую модуляцию клеток сосудов [8].

С использованием эксплантной культуры аорты мыши *ex vivo* мы показали, что урокиназа необходима для миграции ГМК сосудов и формирования/ветвления капиллярноподобных CD31-позитивных структур. В культуре клеток, полученных от животных, нокаутированных по гену урокиназы *PLAU*, скорость миграции ГМК была существенно ниже, чем в контроле. Следует отметить, что у трансгенных мышей, лишенных гена *uPA (PLAU)*, уровень экспрессии рецептора *uPAR* в сосудах ниже, чем в контроле, что, по всей видимости, отражается на общем снижении миграторного потенциала сосудистых клеток [11, 146]. В эксплантной культуре, полученной от *PLAU* мышей, блокирование *uPAR* приводит к изменению фенотипа ГМК, а именно ГМК теряют веретенообразную форму и становятся распластанными, теряя способность к направленной миграции. Кроме того, при нокауте урокиназы и блокировании *uPAR* наблюдается увеличение ветвления капиллярноподобных CD31-позитивных структур. Количество точек ветвления в растущем сосуде отражает число ведущих клеток («tip» cells). Нарушение процесса ветвления в растущем сосуде может отражать либо нарушение специализации эндотелиальных клеток на «tip» — ведущие клетки и «stalk» — ведомые клетки, либо сбой в системе распознавания эндотелиальными клетками навигационных сигналов микроокружения [11, 146].

Недавно мы обнаружили новый механизм участия урокиназы в процессах ангиогенеза. В эндотелиальных клетках *scuPA* транслоцируется в ядро за счет связывания с нуклеолином и инактивирует транскрипционные факторы *HHEX/PRH* (hematopoietically expressed homeodomain protein или proline-rich homeodomain protein). Эти транскрипционные факторы известны своим ингибирующим действием на промотеры генов белков *VEGFR1* и *VEGFR2*. В результате инактивации *HHEX/PRH* снижается их ингибирующее влияние на промотеры этих генов. Таким образом, урокиназа оказывает проангиогенный эффект, увеличивая экспрессию *VEGFR1* и *VEGFR2* на поверхности эндотелия и их чувствительность к действию *VEGF*, стимулирующего миграцию и пролиферацию. Эти данные позволяют рассматривать урокиназу как потенциальную мишень для терапии при патологическом ангиогенезе [94, 151].

## УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА И ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

В основе участия урокиназной системы в процессах опухолевой прогрессии лежат три основных механизма — стимуляция пролиферации клеток, потенцирование инвазии/метастазирования и подавление апоптоза [89]. Стимуляция пролиферации опухолевых клеток происходит за счет известной способности урокиназы активировать факторы роста (*VEGF*, *EGF*, *FGF-2*, *TGF-β*) путем их частичного протеолиза. Участие урокиназной системы в инвазии и метастазировании опухолевых клеток обусловлено деградацией внеклеточного матрикса, что облегчает как миграцию самих опухолевых клеток, так и

проращение сосудов (неоангиогенез) в опухолевый узел. Помимо этого, латеральные взаимодействия uPAR с интегринами или рецепторами факторов роста (например, EGFR) также способствуют адгезии и миграции опухолевых клеток и как результат — инвазии и метастазированию [89]. Подавление экспрессии или функциональной активности урокиназы, или ее рецептора с использованием siRNA, или блокирующих антител активирует экспрессию каспаз и апоптоз в клетках при раке яичников и молочной железы [153]. Наши данные свидетельствуют, что подавление экспрессии uPAR в линейных клетках нейробластомы Neuro 2A с использованием технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 снижает скорость пролиферации и уменьшает количество Ki-67-позитивных клеток, находящихся в клеточном цикле [10, 76, 141]. В клетках, в которых экспрессия uPAR подавлена, было обнаружено снижение фосфорилирования Akt и увеличение фосфорилирования p38 MAPK, отражающих снижение жизнеспособности Neuro 2A. При подавлении uPAR в этих клетках увеличивается содержание активированной каспазы-3, которая вызывает расщепление PARP-1 [Poly (ADPribose) polymerase] — белка, защищающего ДНК от фрагментации, что приводит к апоптозу [141].

В результате сравнительного анализа биопсийного материала, полученного от пациентов с псориазом и базальноклеточной карциномой (базалиома), мы обнаружили увеличение экспрессии uPA, uPAR и PAI-1 в эпидермисе кожи при псориазе и в опухолевых клетках рака кожи по сравнению с образцами нормальной кожи. Повышенная экспрессия uPAR была также обнаружена в дерме образцов кожи при псориазе и в строме, окружающей раковые клетки. Эти данные свидетельствуют о важной роли урокиназной системы в потенцировании пролиферации и инвазии клеток эпидермального происхождения. Повышенный уровень uPAR в окружающей опухолевые клетки строме позволяет предполагать наличие uPA-uPAR взаимодействия и активации опухолевой стромы, способствующей пролиферации и инвазии раковых клеток [138].

Данные литературы свидетельствуют, что aberrантная экспрессия uPA или uPAR детектируется в целом ряде онкологических заболеваний. Более 30 лет назад было обнаружено, что активность uPA существенно повышена в образцах рака молочной железы по сравнению с контролем [106]. Были разработаны коммерческие наборы иммуноферментного анализа для диагностики уровня экспрессии uPA/PAI-1, которые были рекомендованы американским обществом клинических онкологов (ASCO) в качестве наиболее значимых прогностических маркеров в дополнение к рецептору эстрогена и HER2 [89]. Высокий уровень экспрессии uPA и uPAR, помимо рака молочной железы, характерен для рака простаты, матки, яичников, легкого, гепатоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака кожи, рака желудка, аденокарциномы поджелудочной железы, меланомы, глиобластомы, острого миелоидного лейкоза и др. и коррелирует с повышенной агрессивностью и метастазированием [33, 35, 53, 58, 70, 81, 84, 89, 90, 100–102, 108, 121, 138, 143, 158, 160].

Растворимая форма урокиназного рецептора (suPAR) в образцах опухолей и в крови, а иногда в моче пациентов при раке простаты, яичников, раке матки и толстого кишечника ассоциирована с низким уровнем выживаемости и плохим прогнозом в целом [89]. В этой связи в настоящее время активно ведутся разработки препаратов для лечения онкологических заболеваний на основе ингибиторов каталитической активности uPA, пептидов или антител, блокирующих взаимодействия uPA-uPAR или uPAR-интегринов, подходов с использованием антисенс нуклеотидов, siRNA, рибозимов и ДНК-технологий для подавления экспрессии/активности урокиназной системы [89]. Нами разработан

новый ингибитор урокиназы (5-бром-бензизотиазол-3-ил) — гуанидин, селективно ингибирующий ее активность, который в настоящее время проходит доклинические исследования эффективности на различных экспериментальных моделях [26].

## УРОКИНАЗНАЯ СИСТЕМА В ПРОЦЕССАХ НЕЙРОГЕНЕЗА

Компоненты урокиназной системы экспрессируются не только на «tip» клетках растущего сосуда, но и на конусе роста аксона [78, 131]. Известно, что uPA и uPAR участвуют в процессах формирования нервной системы в эмбриогенезе, включая миграцию нейральных предшественников, рост аксонов к своим мишеням, формирование синапсов. Во взрослом организме урокиназная система играет важную роль в регуляции нейрональной пластичности, апоптоза и регенерации периферических нервов и аксонов центральной нервной системы (ЦНС) после повреждения [69, 116]. Считается, что урокиназная система способствует росту нейритов и миграции клеток за счет локальной деградации внеклеточного матрикса, высвобождения и активации матриксных металлопротеиназ, активации факторов роста и деградации ингибирующих молекул (фибрина, F-спондина, белков миелина) [168]. Кроме того, показано, что uPA может активировать киназу FAK, что приводит к цитоскелетным перестройкам, формированию активного конуса роста аксона и стимулирует рост аксонов к своим мишеням [87].

Для развивающейся ЦНС характерен высокий уровень экспрессии uPA и uPAR, особенно в нейронах, микроглии и астроцитах [98, 99]. Помимо связывания урокиназы и обеспечения протеолиза урокиназный рецептор в формирующемся головном мозге выполняет ряд других функций. Так, было показано, что uPAR участвует в процессах дифференцировки и миграции нейронов. У мышей, нокаутных по гену uPAR *PLAUR* [50], наблюдается снижение количества парвальбумин-экспрессирующих ГАМК-интернейронов в коре [86, 118]. Эти мыши предрасположены к спонтанным эпилепсиям, а химически-индуцированные эпилепсии оказываются летальны. У *PLAUR* мышей наблюдаются повышенная тревожность и девиантное поведение [72, 86, 118]. Считается, что из-за недостатка ГАМК-интернейронов в коре доминируют возбуждающие сигналы, что коррелирует с изменениями экспрессии uPAR и uPA в определенных областях головного мозга и характерно для эпилепсии, шизофрении, аутизма у человека [145]. В литературе имеются данные о корреляции между полиморфизмами гена *PLAUR* и его лиганда *SRPX2* (Sushi repeat protein, X-linked 2) и высоким риском развития аутизма, инсульта, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, церебральной малярии, связанной с ВИЧ лейкоэнцефалопатии у человека [40, 87].

В нашей лаборатории были получены данные об экспрессии uPAR в структурах головного мозга, ассоциированных с когнитивными функциями, а именно в гиппокампе и коре: в интернейронах, мигрирующих из области ганглиозного бугорка (область их зарождения) в кору (область их созревания), а также в аксонах проводящих/ассоциативных путей головного мозга [145]. Во взрослом организме экспрессия uPA и uPAR в ЦНС значительно падает по сравнению с эмбриональным мозгом; однако она может вновь возрасти в ответ на повреждение, например при инсульте или других нейродегенеративных заболеваниях [98, 99].

Роль урокиназной системы в формировании и при регенерации периферических нервов менее понятна. По данным одних авторов, чувствительные

нейроны и мотонейроны спинного мозга в эмбриогенезе и при регенерации экспрессируют мРНК tPA, uPA и uPAR [16, 148], а шванновские клетки — мРНК tPA [110]. Максимальный уровень экспрессии мРНК этих белков совпадает с фазой активного роста аксонов [16, 18, 69, 110, 148]. Данные других авторов, полученные при гистологическом анализе образцов различных нейропатий периферической системы человека и регенерирующих после травматического повреждения периферических нервов у мышей, свидетельствуют о том, что экспрессия uPAR не является необходимой в эмбриогенезе, однако потеря uPAR оказывается критична для регенерации [127]. На моделях травматического и ишемического повреждения малоберцового и седалищного нервов мы показали, что внутримышечное сочетанное введение плазмидных конструкций для экспрессии генов мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и uPA эффективно стимулирует восстановление структуры и проводимости поврежденных нервов, а также способствует быстрому восстановлению функции иннервируемых ими мышц [5, 12, 75]. На модели пережатия малоберцового нерва *in vivo* мы провели сравнительный анализ посттравматического восстановления структуры и функции нерва на контрольных мышах и мышах, лишенных uPA (*PLAU*) или uPAR (*PLAUR*). Исследование показало, что у мышей, нокаутных именно по *PLAUR*, восстановление (показатели амплитуды и латентного периода) замедленно по сравнению с контрольными и *PLAU* мышами [6].

Мы предположили, что uPAR выполняет навигационную функцию при нейритогенезе, он необходим для выбора правильной траектории роста аксонов. Используя трехмерную эксплантную культуру спинальных ганглиев (dorsal root ganglia — DRG), выделенных из контрольных и *PLAU* мышей, было показано, что урокиназная система играет важную роль в инициации роста аксонов, их элонгации и ветвлении [144, 145]. Так, добавление экзогенной урокиназы в Матригель с эксплантной культурой DRG стимулировало нейритогенез и миграцию нейральных клеток как в случае DRG, полученных от контрольных мышей, так и в случае DRG от мышей *PLAU*. Блокирование uPAR моноклональными антителами значительно ингибировало направленный рост аксонов, увеличивало ветвление и вызывало формирование ими aberrантных закрученных структур (рис. 3). Нокаут по uPAR вызывал также избыточное ветвление аксонов и потерю способности ими распознавать навигационные сигналы микроокружения [144, 145].

При анализе экспрессии uPAR в культуре DRG *PLAU* мышей были получены неожиданные результаты. Во-первых, у *PLAU* мышей был повышен уровень экспрессии uPAR по сравнению с контролем, во-вторых, скорость роста нейритов в культуре *PLAU* эксплантов была достоверно выше, чем в контроле. Эти данные позволяют предположить, что урокиназа в нервной системе может быть не единственным лигандом uPAR. Как упоминалось выше, у урокиназы описан ряд эффектов, не связанных непосредственно с взаимодействием с uPAR (транслокация в ядро и регуляция транскрипции генов). Более того, известно, что ряд физиологических эффектов uPAR в отсутствие урокиназы обусловлен взаимодействием uPAR с другими лигандами — витронектином, Endo180, интегринами и белком SRPX2 (Sushi repeat pro-teiin, X-linked 2) [56, 87, 88, 130, 173]. Наши собственные данные, полученные при сравнительном анализе динамики восстановления периферических нервов после травматического повреждения на контрольных, *PLAU* и *PLAUR* мышах, свидетельствуют, что у *PLAU* мышей в отсутствие урокиназы увеличивается солокализация uPAR и  $\alpha 5\beta 1$ -интегринов на мембране регенерирующих аксонов, что обеспечивает восстановление их структуры и функции после повреждения [6]. Формирование ком-

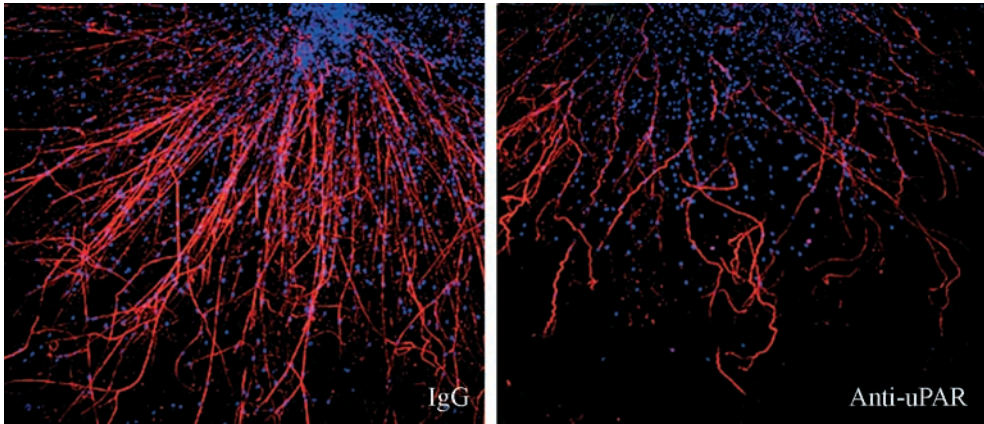


Рис. 3. Блокирование урокиназного рецептора нарушает траекторию роста аксонов в Матригеле. Блокирующие антитела смешивали с Матригелем перед началом культивирования DRG в трехмерном матриксе. Иммунофлуоресцентное окрашивание антителами к маркеру зрелых аксонов NF200 (красная флуоресценция) через 14 дней культивирования *ex vivo*; ядра докрашены DAPI (синяя флуоресценция). Слева — IgG, контрольные антитела; справа — anti-uPAR, блокирующие антитела к uPAR.

плексов uPAR- $\alpha 5\beta 1$ -интегринов на поверхности дифференцирующихся в нейральном направлении линейных клеток способствует их адгезии и нейритогенезу [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физиологические механизмы регуляции роста сосудов и нервов находятся под контролем ангиогенных и нейротрофических факторов, которые в основном представляют собой цитокины/хемокины и факторы роста. Эти белковые молекулы секретируются клетками тканей в ответ на гипоксию, растяжение, химические и электрические сигналы. Ангиогенные и нейротрофические факторы действуют на рецепторы, которые либо имеют собственную тирозинкиназную активность, либо сопряжены с тирозиновыми киназами. Цитокины специфически взаимодействуют с рецепторами, что запускает внутриклеточную сигнализацию с участием STAT белков и приводит к активации транскрипции определенных генов. Хемокины взаимодействуют с семидоменными рецепторами, сопряженными с G-белками, активируя внутриклеточную сигнализацию с участием аденилатциклазы, фосфолипазы C и некоторых белков ионных каналов. В последние годы было обнаружено, что в процессах нейрогенеза и ангиогенеза участвуют также навигационные рецепторы. Особое внимание в настоящем обзоре уделено двум навигационным молекулам, T-кадгерину и урокиназному рецептору.

Оказалось, что T-кадгерин и uPAR имеют структурное сходство в виде GPI-якоря, обеспечивающего их локализацию во внешней части липидного бислоя плазматической мембраны и обуславливающего их молекулярно-биологические, биохимические и биофизические свойства. Физиологические эффекты этих молекул различаются в зависимости от того, участвуют ли они в гомофильном узнавании, или обусловлены взаимодействием этих рецепторов со своими специфическими лигандами. Так, например, известна роль T-кадгерина в избегании растущими аксонами тканей, клетки которых экс-

прессуруют Т-кадгерин (гомофильное узнавание). Нами показана аналогичная роль Т-кадгерина в негативном регулировании роста сосудов как при физиологическом, так и при опухолевом неоангиогенезе.

Известно, что ЛНП потенцируют действие кальций-мобилизующих гормонов и некоторых факторов роста. Нами было обнаружено, что Т-кадгерин является низкоаффинным рецептором ЛНП, обуславливающим активацию внутриклеточной кальциевой сигнализации и миграцию клеток по градиенту ЛНП. Другими авторами было продемонстрировано взаимодействие Т-кадгерина с адипонектином, обуславливающим защитную функцию Т-кадгерина в сердечно-сосудистой системе. Мы обнаружили конкурентные взаимодействия ЛНП и адипонектина на уровне сигнализации при связывании с Т-кадгеринем. Полученные данные позволяют предполагать, что Т-кадгерин может функционировать в разных компартментах плазматической мембраны. Поскольку Т-кадгерин преимущественно локализован на поверхности сосудистых клеток (эндотелий, ГМК и перициты) и в сердце, то подобные конкурентные отношения могут лежать в основе развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых патологий.

uPAR, так же как и Т-кадгерин, локализован на конусе прорастающего аксона и в «tip» клетках растущего сосуда. Связывание урокиназы, селективного лиганда uPAR, с рецептором фокусирует урокиназу на лидирующем крае мигрирующих клеток и обуславливает локальный протеолиз внеклеточного матрикса. Кроме того, связывание урокиназы с uPAR вызывает сигнализацию, характерную для цитокинов (активация тирозинкиназного каскада, MAPK, JAK, STAT и др.), что стимулирует не только миграцию клеток, но и их пролиферацию. Наши данные, полученные в последние несколько лет, свидетельствуют о том, что помимо перечисленных эффектов uPAR регулирует направленный рост и ветвление аксонов и сосудов. Блокирование урокиназного рецептора антителами или его генетический нокаут приводит к нарушению процессов нейритогенеза в культуре клеток и регенерации периферических нервов *in vivo*. Основываясь на этих данных, мы сконструировали 7 генно-терапевтических препаратов, которые прошли преклинические исследования, а 2 из них — Юпикор, представляющий собой генетическую конструкцию для экспрессии урокиназы, и Иннервин — для экспрессии BDNF, вышли на вторую фазу клинических исследований [5, 12, 75, 165].

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (Соглашение РНФ № 14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счет средств программы развития МГУ им. М. В. Ломоносова.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Балацкая М. Н., Шаронов Г. В., Ткачук В. А. Различное действие двух лигандов одного рецептора: адипонектин и липопротеиды как лиганды ГФИ-заякоренного рецептора Т-кадгерина. Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. 2017: 9—10. 2017.

[2] Балацкая М. Н., Баглай А. И., Шаронов Г. В., Ткачук В. А. Механизм сигнализации гликозилфосфатидилинозитид-заякоренного рецептора Т-кадгерина при связывании с липопротеидами низкой плотности. В кн.: Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. 117—122. 2017.



- [3] Балацкий А. В., Коновалов Д. Ю., Самоходская Л. М., Кочегура Т. Н., Рубина К. А., Ткачук В. А. Однонуклеотидные замены в гене Т-кадгерина (CDH13) кумулятивно влияют на массу тела у лиц с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 55(11): 12—15. 2015.
- [4] Бочков В. Н., Кузьменко Е. С., Резинк Т., Ткачук В. А. Классический Апо В,Е-рецептор не участвует в активирующем влиянии липопротеидов низкой плотности на системы вторичных посредников в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудов человека. *Биохимия*. 59(9): 1330—1338. 1994.
- [5] Карагяур М. Н., Макаревич П. И., Шевченко Е. К., Стамбольский Д. В., Калинина Н. И., Парфенова Е. В. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии. *Гены и клетки*. 12(1): 1—9. 2017.
- [6] Климович П. С., Семина Е. В., Карагяур М. Н., Рысенкова К. Д., Рубина К. А. Регенерация нервов зависит от взаимодействия урокиназного рецептора с  $\alpha 5\beta 1$ -интегринами. *Гены и клетки*. 12(3): 120. 2017.
- [7] Кулебякина М. А., Семина Е. В., Рубина К. А., Ткачук В. А. Выявление экспрессии Т-кадгерина и урокиназного рецептора в эмбриональном мозге мыши. *Гены и клетки*. 12(3): 142. 2017.
- [8] Плеханова О. С., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. *Кардиология*. 55(7): 63—77. 2015.
- [9] Рубина К. А., Ткачук В. А. Молекулярные и клеточные механизмы физиологического и опухолевого роста кровеносных сосудов. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова* (2): 121—137. 2017.
- [10] Рысенкова К. Д., Семина Е. В., Карагяур М. Н., Шмакова А. А., Дыйканов Д. Т., Рубина К. А., Ткачук В. А. Использование технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 для подавления экспрессии гена урокиназного рецептора в клетках нейробластомы. *Технологии живых систем*. 15(1): 10—19. 2018.
- [11] Семина Е. В., Рубина К. А., Сысоева В. Ю., Макаревич П. И., Парфенова Е. В. Участие урокиназной системы в миграции сосудистых клеток, а также в регуляции роста и ветвления капилляров. *Цитология*. 57(10): 689—698. 2015.
- [12] Стамбольский Д. В., Плеханова О. С., Юдина И. Ю., Калинина Н. И., Карагяур М. Н., Дубров В. Э., Кочиш А. Ю., Семина Е. В., Акоюн Ж. А., Голубев И. О., Антонов А. В., Сафин Ш. М., Ткачук В. А. Система мозгового нейротрофического фактора (BDNF) как мишень для создания лекарственных средств, восстанавливающих иннервацию. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 61(4): 144—153. 2017.
- [13] Ткачук В. А., Плеханова О. С., Белоглазова И. Б., Парфенова Е. В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов. *Український біохімічний журнал*. 85(6): 18—45. 2013.
- [14] Ткачук В. А., Стамбольский Д. В., Рубина К. А., Семина Е. В., Сторожевых Т. П., Черенков В., Иванов Д. Б., Войно-Ясенецкая Т. А., Парфенова Е. В. Т-кадгерин как новый рецептор липопротеидов плазмы крови, влияющий на клеточную миграцию. *Технологии живых систем*. 2(1—2): 27—36. 2005.
- [15] Acevedo L. M., Lindquist J. N., Walsh B. M., Sia P., Cimadamore F., Chen C., Denzel M., Pernia C. D., Ranscht B., Terskikh A., Snyder E. Y., Cheresch D. A. hESC differentiation toward an autonomic neuronal cell fate depends on distinct cues from the Co-patterning vasculature. *Stem Cell Reports*. 4(6): 1075—1088. 2015.
- [16] Adams R. A., Passino M., Sachs B. D., Nuriel T., Akassoglou K. Fibrin mechanisms and functions in nervous system pathology. *Mol. Interv.* 4(3): 163—176. 2004.
- [17] Adams R. H., Eichmann A. Axon guidance molecules in vascular patterning. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2(5): a001875. 2010.
- [18] Akassoglou K., Kombrinck K. W., Degen J. L., Strickland S. Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury. *J. Cell Biol.* 149(5): 1157—1166. 2000.
- [19] Alexander R. A., Prager G. W., Mihaly-Bison J., Uhrin P., Sunzenauer S., Binder B. R., Schutz G. J., Freissmuth M., Breuss J. M. VEGF-induced endothelial cell migration requires urokinase receptor (uPAR)-dependent integrin redistribution. *Cardiovasc. Res.* 94(1): 125—135. 2012.
- [20] Andreeva A. V., Kutuzov M. A. Cadherin 13 in cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 49(9): 775—790. 2010.
- [21] Archinti M., Britto M., Eden G., Furlan F., Murphy R., Degryse B. The urokinase receptor in the central nervous system. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 10(2): 271—294. 2011.

- [22] *Arias-Vasquez A., Altink M. E., Rommelse N. N., Slaats-Willemse D. I., Buschgens C. J., Fliers E. A., Faraone S. V., Sergeant J. A., Oosterlaan J., Franke B., Buitelaar J. K.* CDH13 is associated with working memory performance in attention deficit/hyperactivity disorder. *Genes Brain Behav.* 10(8): 844–851. 2011.
- [23] *Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 425(3): 560–564. 1999.
- [24] *Balatskaya M., Sharonov G., Baglay A., Balatskiy A., Tkachuk V.* One receptor, two ligands, different responses: T-cadherin as a receptor for low density lipoprotein and adiponectin. *FEBS J.* 284: 102–403. 2017.
- [25] *Balatskaya M. N., Balatskii A. V., Sharonov G. V., Tkachuk V. A.* T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function. *J. Evol. Biochem Physiol.* 52(2): 103–118. 2016.
- [26] *Beloglazova I. B., Plekhanova O. S., Katkova E. V., Rysenkova K. D., Stambol'skii D. V., Sulimov V. B., Tkachuk V. A.* Molecular modeling as a new approach to the development of urokinase inhibitors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 158(5): 700–704. 2015.
- [27] *Bjorkerud S., Bjorkerud B.* Lipoproteins are major and primary mitogens and growth promoters for human arterial smooth muscle cells and lung fibroblasts in vitro. *Arterioscler. Thromb.* 14(2): 288–298. 1994.
- [28] *Blasi F., Carmeliet P.* uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3(12): 932–943. 2002.
- [29] *Blasi F., Sidenius N.* The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett.* 584(9): 1923–1930. 2010.
- [30] *Bochkov V., Tkachuk V., Buhler F., Resink T.* Phosphoinositide and calcium signalling responses in smooth muscle cells: comparison between lipoproteins, Ang II, and PDGF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 188(3): 1295–1304. 1992.
- [31] *Bochkov V. N., Tkachuk V. A., Hahn A. W., Bernhardt J., Buhler F. R., Resink T. J.* Concerted effects of lipoproteins and angiotensin II on signal transduction processes in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb.* 13(9): 1261–1269. 1993.
- [32] *Bochkov V. N., Tkachuk V. A., Kuzmenko Y. S., Borisova Y. L., Buhler F. R., Resink T. J.* Characteristics of low and high density lipoprotein binding and lipoprotein-induced signaling in quiescent human vascular smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.* 45(2): 262–270. 1994.
- [33] *Boonstra M. C., Verspaget H. W., Ganesh S., Kubben F. J., Vahrmeijer A. L., van de Velde C. J., Kuppen P. J., Quax P. H., Sier C. F.* Clinical applications of the urokinase receptor (uPAR) for cancer patients. *Curr. Pharm. Des.* 17(19): 1890–1910. 2011.
- [34] *Borglum A. D., Demontis D., Grove J., Pallesen J., Hollegaard M. V., Pedersen C. B., Hedemand A., Mattheisen M., Uitterlinden A., Nyegaard M., Orntoft T., Wiuf C., Didriksen M., Nordentoft M., Nothen M. M., Rietschel M., Ophoff R. A., Cichon S., Yolken R. H., Hougaard D. M., Mortensen P. B., Mors O.* Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol. Psychiatry.* 19(3): 325–333. 2014.
- [35] *Borstnar S., Vrhovec I., Svetic B., Cufar T.* Prognostic value of the urokinase-type plasminogen activator, and its inhibitors and receptor in breast cancer patients. *Clin. Breast Cancer.* 3(2): 138–146. 2002.
- [36] *Bosserhoff A. K., Ellmann L., Kuphal S.* Melanoblasts in culture as an in vitro system to determine molecular changes in melanoma. *Exp. Dermatol.* 20(5): 435–440. 2011.
- [37] *Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y.* Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(8): 2476–2481. 2004.
- [38] *Brodsky S., Chen J., Lee A., Akassoglou K., Norman J., Goligorsky M. S.* Plasmin-dependent and -independent effects of plasminogen activators and inhibitor-1 on ex vivo angiogenesis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 281(4): H1784–H1792. 2001.
- [39] *Buhler F. R., Tkachuk V. A., Hahn A. W., Resink T. J.* Low- and high-density lipoproteins as hormonal regulators of platelet, vascular endothelial and smooth muscle cell interactions: relevance to hypertension. *J. Hypertens. (Suppl).* 9(6): S28–S36. 1991.

- [40] Campbell D. B., D'Oronzio R., Garbett K., Ebert P. J., Mirnics K., Levitt P., Persico A. M. Disruption of cerebral cortex MET signaling in autism spectrum disorder. *Ann. Neurol.* 62(3): 243—250. 2007.
- [41] Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat. Med.* 9(6): 653—660. 2003.
- [42] Chauvet S., Burk K., Mann F. Navigation rules for vessels and neurons: cooperative signaling between VEGF and neural guidance cues. *Cell. Mol. Life Sci.* 70(10): 1685—1703. 2013.
- [43] Chotchaeva F. R., Balatskiy A. V., Samokhodskaya L. M., Tkachuk V. A., Sadovnichiy V. A. Association between T-cadherin gene (CDH13) variants and severity of coronary heart disease manifestation. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 9(2): 4059—U8353. 2016.
- [44] Chung C. M., Lin T. H., Chen J. W., Leu H. B., Yang H. C., Ho H. Y., Ting C. T., Sheu S. H., Tsai W. C., Chen J. H., Lin S. J., Chen Y. T., Pan W. H. A genome-wide association study reveals a quantitative trait locus of adiponectin on CDH13 that predicts cardiometabolic outcomes. *Diabetes.* 60(9): 2417—2423. 2011.
- [45] Ciatto C., Bahna F., Zampieri N., VanSteenhouse H. C., Katsamba P. S., Ahlsen G., Harrison O. J., Brasch J., Jin X., Posy S., Vendome J., Ranscht B., Jessell T. M., Honig B., Shapiro L. T-cadherin structures reveal a novel adhesive binding mechanism. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17(3): 339—347. 2010.
- [46] D'Alessio S. The urokinase receptor as an entertainer of signal transduction. *Front. Biosci.* (14): 4575. 2009.
- [47] Daniele A., De Rosa A., De Cristofaro M., Monaco M. L., Masullo M., Porcile C., Capasso M., Tedeschi G., Oriani G., Di Costanzo A. Decreased concentration of adiponectin together with a selective reduction of its high molecular weight oligomers is involved in metabolic complications of myotonic dystrophy type 1. *Eur. J. Endocrinol.* 165(6): 969—975. 2011.
- [48] De Rosa A., Monaco M. L., Capasso M., Forestieri P., Pilone V., Nardelli C., Buono P., Daniele A. Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 169(1): 37—43. 2013.
- [49] Denzel M. S., Scimia M. C., Zumstein P. M., Walsh K., Ruiz-Lozano P., Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J. Clin. Invest.* 120(12): 4342—4352. 2010.
- [50] Dewerchin M., Nuffelen A. V., Wallays G., Bouche A., Moons L., Carmeliet P., Mulligan R. C., Collen D. Generation and characterization of urokinase receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 97(3): 870—878. 1996.
- [51] Drgonova J., Walther D., Hartstein G. L., Bukhari M. O., Baumann M. H., Katz J., Hall F. S., Arnold E. R., Flax S., Riley A., Rivero-Martin O., Lesch K. P., Troncoso J., Ranscht B., Uhl G. R. Cadherin 13: human cis-regulation and selectively-altered addiction phenotypes and cerebral cortical dopamine in knockout mice. *Mol. Med.* 22): 537—547. 2016.
- [52] Drobnik W., Mollers C., Resink T., Schmitz G. Activation of phosphatidylinositol-specific phospholipase C in response to HDL3 and LDL is markedly reduced in cultured fibroblasts from Tangier patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15(9): 1369—1377. 1995.
- [53] Duffy M. J., McGowan P. M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 16(4): 428. 2014.
- [54] Eden G., Archinti M., Furlan F., Murphy R., Degryse B. The urokinase receptor interactome. *Curr. Pharm. Des.* 17(19): 1874—1889. 2011.
- [55] Eichmann A., Makinen T., Alitalo K. Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation. *Genes Dev.* 19(9): 1013—1021. 2005.
- [56] Engelholm L. H., List K., Netzel-Arnett S., Cukierman E., Mitola D. J., Aaronson H., Kjoller L., Larsen J. K., Yamada K. M., Strickland D. K., Holmbeck K., Dano K., Birkedal-Hansen H., Behrendt N., Bugge T. H. uPARAP/Endo180 is essential for cellular uptake of collagen and promotes fibroblast collagen adhesion. *J. Cell Biol.* 160(7): 1009—1015. 2003.
- [57] Fava C., Danese E., Montagnana M., Sjogren M., Almgren P., Guidi G. C., Hedblad B., Engstrom G., Lechi A., Minuz P., Melander O. A variant upstream of the CDH13 adiponectin receptor gene and metabolic syndrome in Swedes. *Am. J. Cardiol.* 108(10): 1432—1437. 2011.
- [58] Festuccia C., Dolo V., Guerra F., Violini S., Muzi P., Pavan A., Bologna M. Plasminogen activator system modulates invasive capacity and proliferation in prostatic tumor cells. *Clin. Exp. Metastasis.* 16(6): 513—528. 1998.

[59] Forero A., Rivero O., Waldchen S., Ku H. P., Kiser D. P., Gartner Y., Pennington L. S., Waider J., Gaspar P., Jansch C., Edenhofer F., Resink T. J., Blum R., Sauer M., Lesch K. P. Cadherin-13 deficiency increases dorsal raphe 5-HT neuron density and prefrontal cortex innervation in the mouse brain. *Front. Cell. Neurosci.* (11): 307. 2017.

[60] Fredette B. J., Miller J., Ranscht B. Inhibition of motor axon growth by T-cadherin substrata. *Development.* 122(10): 3163—3171. 1996.

[61] Fredette B. J., Ranscht B. T-cadherin expression delineates specific regions of the developing motor axon-hindlimb projection pathway. *J. Neurosci.* 14(12): 7331—7346. 1994.

[62] Fujishima Y., Maeda N., Matsuda K., Masuda S., Mori T., Fukuda S., Sekimoto R., Yamaoka M., Obata Y., Kita S., Nishizawa H., Funahashi T., Ranscht B., Shimomura I. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. *FASEB J.* 31(4): 1571—1583. 2017.

[63] Fukuda S., Kita S., Obata Y., Fujishima Y., Nagao H., Masuda S., Tanaka Y., Nishizawa H., Funahashi T., Takagi J., Maeda N., Shimomura I. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2. *J. Biol. Chem.* 10.1074/jbc.M117.780734. 2017.

[64] Goldstein J. L., Brown M. S. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu. Rev. Biochem.* (46): 897—930. 1977.

[65] Goncharova E. A., Vorotnikov A. V., Gracheva E. O., Wang C. L., Panettieri R. A., jr., Stepanova V. V., Tkachuk V. A. Activation of p38 MAP-kinase and caldesmon phosphorylation are essential for urokinase-induced human smooth muscle cell migration. *Biol. Chem.* 383(1): 115—126. 2002.

[66] Hart A. B., Engelhardt B. E., Wardle M. C., Sokoloff G., Stephens M., de Wit H., Palmer A. A. Genome-wide association study of d-amphetamine response in healthy volunteers identifies putative associations, including cadherin 13 (CDH13). *PLoS ONE.* 7(8): e42646. 2012.

[67] Havel R. J., Eder H. A., Bragdon J. H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.* 34(9): 1345—1353. 1955.

[68] Hayano Y., Zhao H., Kobayashi H., Takeuchi K., Norioka S., Yamamoto N. The role of T-cadherin in axonal pathway formation in neocortical circuits. *Development.* 141(24): 4784—4793. 2014.

[69] Hayden S. M., Seeds N. W. Modulated expression of plasminogen activator system components in cultured cells from dissociated mouse dorsal root ganglia. *J. Neurosci.* 16(7): 2307—2317. 1996.

[70] Heissig B., Dhahri D., Eiamboonsert S., Salama Y., Shimazu H., Munakata S., Hattori K. Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression. *Cell. Mol. Life Sci.* 72(24): 4759—4770. 2015.

[71] Heymans S., Luttun A., Nuyens D., Theilmeier G., Creemers E., Moons L., Dyspersin G. D., Cleutjens J. P., Shipley M., Angellilo A., Levi M., Nube O., Baker A., Keshet E., Lupu F., Herbert J. M., Smits J. F., Shapiro S. D., Baes M., Borgers M., Collen D., Daemen M. J., Carmeliet P. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat. Med.* 5(10): 1135—1142. 1999.

[72] Homanics G. E., DeLorey T. M., Firestone L. L., Quinlan J. J., Handforth A., Harrison N. L., Krasowski M. D., Rick C. E., Korpi E. R., Makela R., Brilliant M. H., Hagiwara N., Ferguson C., Snyder K., Olsen R. W. Mice devoid of gamma-aminobutyrate type A receptor beta3 subunit have epilepsy, cleft palate, and hypersensitive behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94(8): 4143—4148. 1997.

[73] Horakova D., Azeem K., Benesova R., Pastucha D., Horak V., Dumbrovska L., Martinek A., Novotny D., Svagera Z., Hobzova M., Galuszkova D., Janout V., Donevska S., Vrbkova J., Kollarova H. Total and high molecular weight adiponectin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. *Inter. J. Endocrinology.* 10.1155/2015/545068: 545068. 2015.

[74] Hug C., Wang J., Ahmad N. S., Bogan J. S., Tsao T. S., Lodish H. F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101(28): 10308—10313. 2004.

[75] Karagyaur M., Dyikanov D., Makarevich P., Semina E., Stambolsky D., Plekhanova O., Kalinina N., Tkachuk V. Non-viral transfer of BDNF and uPA stimulates peripheral nerve regeneration. *Biomed. Pharmacother.* (74): 63—70. 2015.

[76] Karagyaur M. N., Rubtsov Y., Vasiliev P. A., Tkachuk V. A. Practical recommendations for improving efficiency and accuracy of the CRISPR/Cas9 genome editing system. *Biochemistry (Moscow)*. 83(6): 629—642. 2018.

[77] Kipmen-Korgun D., Osibow K., Zoratti C., Schraml E., Greilberger J., Kostner G., Jürgens G., Graier W. T-cadherin mediates low-density lipoprotein-initiated cell proliferation via the Ca<sup>2+</sup>-tyrosine kinase-Erk 1/2 pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 45(5): 418—430. 2005.

[78] Kobayashi H., Ouchi N., Kihara S., Walsh K., Kumada M., Abe Y., Funahashi T., Matsuzawa Y. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. *Circ. Res.* 94(4): e27—e31. 2004.

[79] Kobayashi K., Inoguchi T., Sonoda N., Sekiguchi N., Nawata H. Adiponectin inhibits the binding of low-density lipoprotein to biglycan, a vascular proteoglycan. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 335(1): 66—70. 2005.

[80] Kuphal S., Martyn A. C., Pedley J., Crowther L. M., Bonazzi V. F., Parsons P. G., Bosserhoff A. K., Hayward N. K., Boyle G. M. H-cadherin expression reduces invasion of malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma. Res.* 22(3): 296—306. 2009.

[81] Lakka S. S., Rajagopal R., Rajan M. K., Mohan P. M., Adachi Y., Dinh D. H., Olivero W. C., Gujrati M., Ali-Osman F., Roth J. A., Yung W. K., Kyritsis A. P., Rao J. S. Adenovirus-mediated antisense urokinase-type plasminogen activator receptor gene transfer reduces tumor cell invasion and metastasis in non-small cell lung cancer cell lines. *Clin. Cancer. Res.* 7(4): 1087—1093. 2001.

[82] Larrivee B., Freitas C., Suchting S., Brunet I., Eichmann A. Guidance of vascular development: lessons from the nervous system. *Circul. Res.* 104(4): 428—441. 2009.

[83] Lasky-Su J., Neale B. M., Franke B., Anney R. J., Zhou K., Maller J. B., Vasquez A. A., Chen W., Asherson P., Buitelaar J., Banaschewski T., Ebstein R., Gill M., Miranda A., Mulas F., Oades R. D., Roeyers H., Rothenberger A., Sergeant J., Sonuga-Barke E., Steinhausen H. C., Taylor E., Daly M., Laird N., Lange C., Faraone S. V. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B(8): 1345—1354. 2008.

[84] Laurenzana A., Biagioni A., D'Alessio S., Bianchini F., Chilla A., Margheri F., Luciani C., Mazzanti B., Pimpinelli N., Torre E., Danese S., Czorini L., Del Rosso M., Fibbi G. Melanoma cell therapy: Endothelial progenitor cells as shuttle of the MMP12 uPAR-degrading enzyme. *Oncotarget.* 5(11): 3711—3727. 2014.

[85] Lesch K. P., Timmesfeld N., Renner T. J., Halperin R., Roser C., Nguyen T. T., Craig D. W., Romanos J., Heine M., Meyer J., Freitag C., Warnke A., Romanos M., Schafer H., Walitza S., Reif A., Stephan D. A., Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 115(11): 1573—1585. 2008.

[86] Levitt P. Disruption of interneuron development. *Epilepsia.* 46 (Suppl. 7): 22—28. 2005.

[87] Lino N., Fiore L., Rapacioli M., Teruel L., Flores V., Scicolone G., Sanchez V. uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neurogenesis. *Dev. Dyn.* 243(5): 676—689. 2014.

[88] Madsen C. D., Ferraris G. M., Andolfo A., Cunningham O., Sidenius N. uPAR-induced cell adhesion and migration: vitronectin provides the key. *J. Cell Biol.* 177(5): 927—939. 2007.

[89] Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S. A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): Diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front. Oncology.* (8): 24. 2018.

[90] Margheri F., Luciani C., Taddei M. L., Giannoni E., Laurenzana A., Biagioni A., Chilla A., Chiarugi P., Fibbi G., Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style. *Oncotarget.* 5(6): 1538—1553. 2014.

[91] Maruyama R., Toyooka S., Toyooka K. O., Harada K., Virmani A. K., Zochbauer-Muller S., Farinas A. J., Vakar-Lopez F., Minna J. D., Sagalowsky A., Czerniak B., Gazdar A. F. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res.* 61(24): 8659—8663. 2001.

[92] Matsuda K., Fujishima Y., Maeda N., Mori T., Hirata A., Sekimoto R., Tsushima Y., Masuda S., Yamaoka M., Inoue K., Nishizawa H., Kita S., Ranscht B., Funahashi T., Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology.* 10.1210/en.2014—1618; en20141618. 2014.

- [93] *Mavroconstanti T., Johansson S., Winge I., Knappskog P. M., Haavik J.* Functional properties of rare missense variants of human CDH13 found in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) patients. *PLoS ONE*. 8(8): e71445. 2013.
- [94] *Mekkawy A. H., Pourgholami M. H., Morris D. L.* Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 34(5): 918—956. 2014.
- [95] *Melani M., Weinstein B. M.* Common factors regulating patterning of the nervous and vascular systems. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (26): 639—665. 2010.
- [96] *Menshikov M., Plekhanova O., Cai H., Chalupsky K., Parfyonova Y., Bashtrikov P., Tkachuk V., Berk B. C.* Urokinase plasminogen activator stimulates vascular smooth muscle cell proliferation via redox-dependent pathways. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26(4): 801—807. 2006.
- [97] *Menshikov M., Torosyan N., Elizarova E., Plakida K., Vorotnikov A., Parfyonova Y., Stepanova V., Bobik A., Berk B., Tkachuk V.* Urokinase induces matrix metalloproteinase-9/gelatinase B expression in THP-1 monocytes via ERK1/2 and cytosolic phospholipase A2 activation and eicosanoid production. *J. Vasc. Res.* 43(5): 482—490. 2006.
- [98] *Merino P., Diaz A., Jeanneret V., Wu F., Torre E., Cheng L., Yepes M.* Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system. *J. Biol. Chem.* 292(7): 2741—2753. 2017.
- [99] *Merino P., Diaz A., Yepes M.* Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) promote neurorepair in the ischemic brain. *Receptors Clinical Investigation*. 4(2): 2017.
- [100] *Miyake H., Hara I., Yamanaka K., Gohji K., Arakawa S., Kamidono S.* Elevation of serum levels of urokinase-type plasminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostate cancer. *Prostate*. 39(2): 123—129. 1999.
- [101] *Mohan P. M., Chintala S. K., Mohanam S., Gladson C. L., Kim E. S., Gokaslan Z. L., Lakka S. S., Roth J. A., Fang B., Sawaya R., Kyritsis A. P., Rao J. S.* Adenovirus-mediated delivery of antisense gene to urokinase-type plasminogen activator receptor suppresses glioma invasion and tumor growth. *Cancer Res.* 59(14): 3369—3373. 1999.
- [102] *Montuori N., Pesapane A., Rossi F. W., Giudice V., De Paulis A., Selleri C., Ragno P.* Urokinase type plasminogen activator receptor (uPAR) as a new therapeutic target in cancer. *Trans. Med. @ UniSa*. 15: 15—21. 2016.
- [103] *Morisaki H., Yamanaka I., Iwai N., Miyamoto Y., Kokubo Y., Okamura T., Okayama A., Morisaki T.* CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population. *Hum. Mutat.* 33(2): 402—410. 2012.
- [104] *Mukhina S., Stepanova V., Traktouev D., Poliakov A., Beabealashvilly R., Gursky Y., Minashkin M., Shevelev A., Tkachuk V.* The chemotactic action of urokinase on smooth muscle cells is dependent on its kringle domain. Characterization of interactions and contribution to chemotaxis. *J. Biol. Chem.* 275(22): 16 450—16 458. 2000.
- [105] *Neale B. M., Lasky-Su J., Anney R., Franke B., Zhou K., Maller J. B., Vasquez A. A., Asherson P., Chen W., Banaschewski T., Buitelaar J., Ebstein R., Gill M., Miranda A., Oades R. D., Roeyers H., Rothenberger A., Sergeant J., Steinhausen H. C., Sonuga-Barke E., Mulas F., Taylor E., Laird N., Lange C., Daly M., Faraone S. V.* Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B(8): 1337—1344. 2008.
- [106] *O'Grady P., Lijnen H. R., Duffy M. J.* Multiple forms of plasminogen activator in human breast tumors. *Cancer Res.* 45(12, pt 1): 6216—6218. 1985.
- [107] *Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y.* Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 106(22): 2767—2770. 2002.
- [108] *Okusa Y., Ichikura T., Mochizuki H., Shinomiya N.* Urokinase type plasminogen activator and its receptor regulate the invasive potential of gastric cancer cell lines. *Int. J. Oncol.* 17(5): 1001—1005. 2000.
- [109] *Orlov S., Resink T. J., Bernhardt J., Ferracin F., Buhler F. R.* Vascular smooth muscle cell calcium fluxes. Regulation by angiotensin II and lipoproteins. *Hypertension*. 21(2): 195—203. 1993.
- [110] *Osterwalder T., Cinelli P., Baici A., Pennella A., Krueger S. R., Schrimpf S. P., Meins M., Sonderegger P.* The axonally secreted serine proteinase inhibitor, neuroserpin, inhibits plasminogen activators and plasmin but not thrombin. *J. Biol. Chem.* 273(4): 2312—2321. 1998.

- [111] Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 279(2): 1304—1309. 2004.
- [112] Pajvani U. B., Hawkins M., Combs T. P., Rajala M. W., Doebber T., Berger J. P., Wagner J. A., Wu M., Knopps A., Xiang A. H., Utzschneider K. M., Kahn S. E., Olefsky J. M., Buchanan T. A., Scherer P. E. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.* 279(13): 12 152—12 162. 2004.
- [113] Parker-Duffen J. L., Nakamura K., Silver M., Kikuchi R., Tigges U., Yoshida S., Denzel M. S., Ranscht B., Walsh K. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J. Biol. Chem.* 288(34): 24 886—24 897. 2013.
- [114] Piao Y. J., Lee C. H., Zhu M. J., Kye K. C., Kim J. M., Seo Y. J., Suhr K. B., Park J. K., Kim C. D., Lee J. H. Involvement of urokinase-type plasminogen activator in sphingosylphosphorylcholine-induced angiogenesis. *Exp. Dermatol.* 14(5): 356—362. 2005.
- [115] Pischon T., Hu F. B., Girman C. J., Rifai N., Manson J. E., Rexrode K. M., Rimm E. B. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis.* 219(1): 322—329. 2011.
- [116] Pittman R. N., Ivins J. K., Buettner H. M. Neuronal plasminogen activators: cell surface binding sites and involvement in neurite outgrowth. *J. Neurosci.* 9(12): 4269—4286. 1989.
- [117] Plekhanova O., Parfyonova Y., Bibilashvily R., Domogatskii S., Stepanova V., Gulba D. C., Agrotis A., Bobik A., Tkachuk V. Urokinase plasminogen activator augments cell proliferation and neointima formation in injured arteries via proteolytic mechanisms. *Atherosclerosis.* 159(2): 297—306. 2001.
- [118] Powell E. M., Campbell D. B., Stanwood G. D., Davis C., Noebels J. L., Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J. Neurosci.* 23(2): 622—631. 2003.
- [119] Prager G. W., Breuss J. M., Steurer S., Mihaly J., Binder B. R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces rapid prourokinase (pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells. *Blood.* 103(3): 955—962. 2004.
- [120] Putku M., Kals M., Inno R., Kasela S., Org E., Kozich V., Milani L., Laan M. CDH13 promoter SNPs with pleiotropic effect on cardiometabolic parameters represent methylation QTLs. *Hum. Genet.* 134(3): 291—303. 2015.
- [121] Raghu H., Gondi C. S., Dinh D. H., Gujrati M., Rao J. S. Specific knockdown of uPA/uPAR attenuates invasion in glioblastoma cells and xenografts by inhibition of cleavage and trafficking of Notch-1 receptor. *Mol. Cancer.* (10): 130. 2011.
- [122] Ranscht B., Dours-Zimmermann M. T. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron.* 7(3): 391—402. 1991.
- [123] Resink T., Kuzmenko, Kern F., Stambolsky D., Bochkov V., Tkachuk V., Erne P., Niermann T. LDL binds to surface-expressed human T-cadherin in transfected HEK293 cells and influences homophilic adhesive interaction. *FEBS Lett.* 463(1—2): 29—34. 1999.
- [124] Resink T. J., Rybin V., Bernhardt J., Orlov S., Buhler F. R., Tkachuk V. A. Cellular signalling by lipoproteins in cultured smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Res.* 30(3): 169—180. 1993.
- [125] Riener M. O., Nikolopoulos E., Herr A., Wild P. J., Hausmann M., Wiech T., Orłowska-Volk M., Lassmann S., Walch A., Werner M. Microarray comparative genomic hybridization analysis of tubular breast carcinoma shows recurrent loss of the CDH13 locus on 16q. *Hum. Pathol.* 39(11): 1621—1629. 2008.
- [126] Riou P., Saffroy R., Chenailler C., Franc B., Gentile C., Rubinstein E., Resink T., Debuire B., Piatier-Tonneau D., Lemoine A. Expression of T-cadherin in tumor cells influences invasive potential of human hepatocellular carcinoma. *FASEB J.* 20(13): 2291—2301. 2006.
- [127] Rivellini C., Dina G., Porrello E., Cerri F., Scarlato M., Domi T., Ungaro D., Del Caro U., Bolino A., Quattrini A., Comi G., Previtali S. C. Urokinase plasminogen receptor and the fibrinolytic complex play a role in nerve repair after nerve crush in mice, and in human neuropathies. *PLoS ONE.* 7(2): e32059. 2012.
- [128] Rivero O., Seltén M. M., Sich S., Popp S., Bacmeister L., Amendola E., Negwer M., Schubert D., Proft F., Kiser D., Schmitt A. G., Gross C., Kolk S. M., Strelakova T., van den Hove D., Resink T. J., Nadif Kasri N., Lesch K. P. Cadherin-13, a risk gene for ADHD and comorbid disorders, impacts GABAergic function in hippocampus and cognition. *Trans/ Psychiatry.* (5): e655. 2015.

- [129] Rivero O., Sich S., Popp S., Schmitt A., Franke B., Lesch K. P. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13 on development and function of brain networks. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 23(6): 492—507. 2013.
- [130] Royer-Zemmour B., Ponsolle-Lenfant M., Gara H., Roll P., Leveque C., Massacrier A., Ferracci G., Cillario J., Robaglia-Schlupp A., Vincentelli R., Cau P., Szepetowski P. Epileptic and developmental disorders of the speech cortex: ligand/receptor interaction of wild-type and mutant SRPX2 with the plasminogen activator receptor uPAR. *Hum. Mol. Genet.* 17(23): 3617—3630. 2008.
- [131] Rubina K., Kalinina N., Potekhina A., Efimenko A., Semina E., Poliakov A., Wilkinson D. G., Parfyonova Y., Tkachuk V. T-cadherin suppresses angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells *Angiogenesis.* 10(3): 183—195. 2007.
- [132] Rubina K., Sysoeva V., Semina E., Kalinina N., Yurlova E., Khlebnikova A., Molochkov V. Malignant transformation in skin is associated with the loss of T-cadherin expression in human keratinocytes and heterogeneity in T-cadherin expression in tumor vasculature. 135—166. 2012.
- [133] Rubina K., Talovskaya E., Cherenkov V., Ivanov D., Stambolsky D., Storozhevyykh T., Pinelis V., Shevelev A., Parfyonova Y., Resink T., Erne P., Tkachuk V. LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin. *Mol. Cell. Biochem.* 273(1—2): 33—41. 2005.
- [134] Rubina K. A., Kalinina N. I., Parfyonova Y. V., Tkachuk V. A. T-cadherin as a receptor regulating angiogenesis and blood vessel remodeling *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane Cell Biology.* 1(1): 57—63. 2007.
- [135] Rubina K. A., Semina E. V., Tkachuk V. A. Guidance molecules and chemokines in angiogenesis and vascular remodeling. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 53(5): 349—367. 2017.
- [136] Rubina K. A., Smutova V. A., Semenova M. L., Poliakov A. A., Gerety S., Wilkinson D., Surkova E. I., Semina E. V., Sysoeva V. Y., Tkachuk V. A. Detection of T-cadherin expression in mouse embryos. *Acta Naturae.* 7(2): 87—94. 2015.
- [137] Rubina K. A., Surkova E. I., Semina E. V., Sysoeva V. Y., Kalinina N. I., Poliakov A. A., Treshalina H. M., Tkachuk V. A. T-cadherin expression in melanoma cells stimulates stromal cell recruitment and invasion by regulating the expression of chemokines, integrins and adhesion molecules. *Cancers.* 7(3): 1349—1370. 2015.
- [138] Rubina K. A., Sysoeva V. Y., Zagorujko E. I., Tsokolaeva Z. I., Kurдина M. I., Parfyonova Y. V., Tkachuk V. A. Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas. *Arch. Dermatol. Res.* 309(6): 433—442. 2017.
- [139] Rubina K. A., Tkachuk V. A. Guidance receptors in the nervous and cardiovascular systems. *Biochemistry (Mosc.)* 80(10): 1235—1253. 2015.
- [140] Rubina K. A., Yurlova E. I., Sysoeva V. Y., Semina E. V., Kalinina N. I., Poliakov A. A., Mikhaylova I. N., Andronova N. V., Treshalina H. M. T-cadherin stimulates melanoma cell proliferation and mesenchymal stromal cell recruitment, but inhibits angiogenesis in a mouse melanoma model. 10.5772/53350. 2013.
- [141] Rysenkova K. D., Semina E. V., Karagyaur M. N., Shmakova A. A., Dyikanov D. T., Vasiluev P. A., Rubtsov Y. P., Rubina K. A., Tkachuk V. A. CRISPR/Cas9 nickase mediated targeting of urokinase receptor gene inhibits neuroblastoma cell proliferation. *Oncotarget.* 9(50): 29 414—29 430. 2018.
- [142] Sato M., Mori Y., Sakurada A., Fujimura S., Horii A. The H-cadherin (CDH13) gene is inactivated in human lung cancer. *Hum. Genet.* 103(1): 96—101. 1998.
- [143] Seetoo D. Q., Crowe P. J., Russell P. J., Yang J. L. Quantitative expression of protein markers of plasminogen activation system in prognosis of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* 82(3): 184—193. 2003.
- [144] Semina E., Rubina K., Sysoeva V., Rysenkova K., Klimovich P., Plekhanova O., Tkachuk V. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. *Eur. J. Cell Biol.* 95(9): 295—310. 2016.
- [145] Semina E. V., Rubina K. A., Stepanova V. V., Tkachuk V. A. Involvement of the urokinase receptor and its endogenous ligands in the development of the brain and the formation of cognitive functions. *Neurosci. Behav. Physiol.* 48(1): 16—27. 2018.
- [146] Semina E. V., Rubina K. A., Sysoeva V. Y., Stepanova V. V., Tkachuk V. A. Three-dimensional model of biomatrix as a method of studying blood vessels and nerve growth in tissue engineering structures. *Moscow University Chemistry Bulletin.* 71(3): 172—177. 2016.



- [147] *Sharonov G. V., Balatskaya M. N., Tkachuk V. A.* Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins as regulators of cortical cytoskeleton. *Biochemistry (Mosc.)*. 81(6): 636—650. 2016.
- [148] *Siconolfi L. B., Seeds N. W.* Induction of the plasminogen activator system accompanies peripheral nerve regeneration after sciatic nerve crush. *J. Neurosci.* 21(12): 4336—4347. 2001.
- [149] *Smith H. W., Marshall C. J.* Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11(1): 23—36. 2010.
- [150] *Stambolsky D. V., Kuzmenko Y. S., Philippova M. P., Bochkov V. N., Bepalova Z. D., Azmuko A. A., Kashirina N. M., Vlasik T. N., Tkachuk V. A., Resink T. J.* Identification of 130 kDa cell surface LDL-binding protein from smooth muscle cells as a partially processed T-cadherin precursor. *Bba-Biomembranes*. 1416(1—2): 155—160. 1999.
- [151] *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.* Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes angiogenesis by attenuating proline-rich homeodomain protein (PRH) transcription factor activity and de-repressing vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor expression. *J. Biol. Chem.* 291(29): 15 029—15 045. 2016.
- [152] *Stepanova V., Lebedeva T., Kuo A., Yarovoi S., Tkachuk S., Zaitsev S., Bdeir K., Dumlér I., Marks M. S., Parfyonova Y., Tkachuk V. A., Higazi A. A., Cines D. B.* Nuclear translocation of urokinase-type plasminogen activator. *Blood*. 112(1): 100—110. 2008.
- [153] *Subramanian R., Gondi C. S., Lakka S. S., Jutla A., Rao J. S.* siRNA-mediated simultaneous downregulation of uPA and its receptor inhibits angiogenesis and invasiveness triggering apoptosis in breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* 28(4): 831—839. 2006.
- [154] *Suehiro Y., Okada T., Anno K., Okayama N., Ueno K., Hiura M., Nakamura M., Kondo T., Oga A., Kawachi S., Hirabayashi K., Numa F., Ito T., Saito T., Sasaki K., Hinoda Y.* Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin. Cancer Res.* 14(11): 3354—3361. 2008.
- [155] *Suzuki K. G., Fujiwara T. K., Edidin M., Kusumi A.* Dynamic recruitment of phospholipase C gamma at transiently immobilized GPI-anchored receptor clusters induces IP3-Ca<sup>2+</sup> signaling: single-molecule tracking study 2. *J. Cell Biol.* 177(4): 731—742. 2007.
- [156] *Suzuki K. G., Fujiwara T. K., Sanematsu F., Iino R., Edidin M., Kusumi A.* GPI-anchored receptor clusters transiently recruit Lyn and G alpha for temporary cluster immobilization and Lyn activation: single-molecule tracking study 1. *J. Cell Biol.* 177(4): 717—730. 2007.
- [157] *Suzuki K. G., Kasai R. S., Hirotsawa K. M., Nemoto Y. L., Ishibashi M., Miwa Y., Fujiwara T. K., Kusumi A.* Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function. *Nat. Chem. Biol.* 8(9): 774—783. 2012.
- [158] *Swiercz R., Wolfe J. D., Zaher A., Jankun J.* Expression of the plasminogen activation system in kidney cancer correlates with its aggressive phenotype. *Clin. Cancer Res.* 4(4): 869—877. 1998.
- [159] *Takeuchi T., Liang S. B., Matsuyoshi N., Zhou S., Miyachi Y., Sonobe H., Ohtsuki Y.* Loss of T-cadherin (CDH13, H-cadherin) expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Lab. Invest.* 82(8): 1023—1029. 2002.
- [160] *Tecimer C., Doering D. L., Goldsmith L. J., Meyer J. S., Abdulhay G., Wittliff J. L.* Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor type 1 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 10(5): 372—381. 2000.
- [161] *Tkachuk V., Bochkov V., Philippova M., Stambolsky D.* Identification of atypical lipoprotein-binding protein from human aortic smooth muscle as T-cadherin. *FEBS Lett.* (421): 208—212. 1998.
- [162] *Tkachuk V. A., Kuzmenko Y. S., Resink T. J., Stambolsky D. V., Bochkov V. N.* Atypical low-density-lipoprotein binding-site that may mediate lipoprotein-induced signal-transduction. *Mol. Pharmacol.* 46(6): 1129—1137. 1994.
- [163] *Tkachuk V. A., Plekhanova O. S., Parfyonova Y. V.* Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 87(4): 231—251. 2009.
- [164] *Toyooka K. O., Toyooka S., Virmani A. K., Sathyanarayana U. G., Euhus D. M., Gilcrease M., Minna J. D., Gazdar A. F.* Loss of expression and aberrant methylation of the CDH13 (H-cadherin) gene in breast and lung carcinomas. *Cancer Res.* 61(11): 4556—4560. 2001.

- [165] *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 Y. V.* Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle. *Mol. Ther.* 15(11): 1939—1946. 2007.
- [166] *Treutlein J., Cichon S., Ridinger M., Wodarz N., Soyka M., Zill P., Maier W., Moessner R., Gaebel W., Dahmen N., Fehr C., Scherbaum N., Steffens M., Ludwig K. U., Frank J., Wichmann H. E., Schreiber S., Dragano N., Sommer W. H., Leonardi-Essmann F., Louridasamy A., Gebicke-Haerter P., Wienker T. F., Sullivan P. F., Nothen M. M., Kiefer F., Spanagel R., Mann K., Rietschel M.* Genome-wide association study of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatry.* 66(7): 773—784. 2009.
- [167] *Tsao T. S., Lodish H. F., Fruebis J.* ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur. J. Pharmacol.* 440(2—3): 213—221. 2002.
- [168] *Tzarfaty-Majar V., Lopez-Alemayn R., Feinstein Y., Gombau L., Goldshmidt O., Soriano E., Munoz-Canoves P., Klar A.* Plasmin-mediated release of the guidance molecule F-spondin from the extracellular matrix. *J. Biol. Chem.* 276(30): 28 233—28 241. 2001.
- [169] *Uhl G. R., Drgon T., Liu Q. R., Johnson C., Walther D., Komiyama T., Harano M., Sekine Y., Inada T., Ozaki N., Iyo M., Iwata N., Yamada M., Sora I., Chen C. K., Liu H. C., Ujike H., Lin S. K.* Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch. Gen. Psychiatry.* 65(3): 345—355. 2008.
- [170] *van Andel M., Drent M. L., van Herwaarden A. E., Ackermans M. T., Heijboer A. C.* A method comparison of total and HMW adiponectin: HMW/total adiponectin ratio varies versus total adiponectin, independent of clinical condition. *Clin. Chim. Acta.* 465): 30—33. 2017.
- [171] *Waki H., Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Uchida S., Kita S., Hara K., Hada Y., Vassey F., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T.* Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 278(41): 40 352—40 363. 2003.
- [172] *Weinstein B. M.* Vessels and nerves: marching to the same tune. *Cell.* 120(3): 299—302. 2005.
- [173] *Wienke D., Davies G. C., Johnson D. A., Sturge J., Lambros M. B., Savage K., Elsheikh S. E., Green A. R., Ellis I. O., Robertson D., Reis-Filho J. S., Isacke C. M.* The collagen receptor Endo180 (CD280) is expressed on basal-like breast tumor cells and promotes tumor growth in vivo. *Cancer Res.* 67(21): 10 230—10 240. 2007.
- [174] *Yurlova E. I., Rubina K. A., Sysoeva V. Y., Sharonov G. V., Semina E. V., Parfenova E. V., Tkachuk V. A.* T-cadherin suppresses the cell proliferation of mouse melanoma B16F10 and tumor angiogenesis in the model of the chorioallantoic membrane. *Russian J. Develop. Biology.* 41(4): 217—226. 2010.
- [175] *Zhou K., Dempfle A., Arcos-Burgos M., Bakker S. C., Banaschewski T., Biederman J., Buitelaar J., Castellanos F. X., Doyle A., Ebstein R. P., Ekholm J., Forabosco P., Franke B., Freitag C., Friedel S., Gill M., Hebebrand J., Hinney A., Jacob C., Lesch K. P., Loo S. K., Lopera F., McCracken J. T., McGough J. J., Meyer J., Mick E., Miranda A., Muenke M., Mulas F., Nelson S. F., Nguyen T. T., Oades R. D., Ogdie M. N., Palacio J. D., Pineda D., Reif A., Renner T. J., Roeyers H., Romanos M., Rothenberger A., Schafer H., Sergeant J., Sinke R. J., Smalley S. L., Sonuga-Barke E., Steinhausen H. C., van der Meulen E., Walitza S., Warnke A., Lewis C. M., Faraone S. V., Asherson P.* Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B(8): 1392—1398. 2008.
- [176] *Zucchini C., Bianchini M., Valvassori L., Perdichizzi S., Benini S., Manara M. C., Solmi R., Strippoli P., Picci P., Carinci P., Scotlandi K.* Identification of candidate genes involved in the reversal of malignant phenotype of osteosarcoma cells transfected with the liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *Bone.* 34(4): 672—679. 2004.

Поступила 26 VI 2018