



УДК 57.012.5+612.1

РЕЦЕПТОРЫ ВАЗОПРЕССИНА В КРОВЕНОСНЫХ СОСУДАХ И ПРОЛИФЕРАЦИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

© 2021 г. И. И. Херай*, #

*Институт цитологии и генетики СО РАН, Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 10

Поступила в редакцию 07.05.2020 г.

После доработки 13.12.2020 г.

Принята к публикации 14.12.2020 г.

Пролиферативные эффекты вазопрессина относятся к наименее исследованной области молекулярной биохимии пептидных гормонов. В то же время синтетические препараты вазопрессина достаточно широко применяются в терапии сосудистых заболеваний и в онкологии. В ряде случаев вазопрессин оказывает пролиферативные эффекты, однако в последнее время более активно обсуждаются появившиеся сведения об антипролиферативных свойствах гормона. Любая пролиферация сопровождается неоваскуляризацией тканей. В кровеносных сосудах экспрессируются два основных типа рецепторов вазопрессина. В этой связи актуален анализ механизмов действия вазопрессина с выходом на митогенные и секреторные эффекты в клетках кровеносных сосудов. В обзоре рассмотрены тканеспецифичные особенности экспрессии рецепторов вазопрессина и последние данные по организации сигнальной трансдукции гормональной рецепции. Внимание сосредоточено на гладкомышечных клетках и тромбоцитах, экспрессирующих рецепторы V_{1A} -типа, и эндотелиоцитах, экспрессирующих V_2 -рецепторы вазопрессина. Подробно проанализирована структура гликопептидов и ферментов, играющих роль посредников в неканонической трансдукции гормонального сигнала. Особое внимание уделено молекулярной организации тромбоцитарно-эндотелиального адгезивного белка PECAM-1. Интегральный гликопептид PECAM-1 выполняет одновременно структурную и сигнальную функцию, преобразуя вазоконстрикторный эффект V_{1A} -рецепторов вазопрессина в реакцию других мембранных рецепторов и внутриклеточных ферментов кровеносных сосудов. Цитоплазматический отдел PECAM-1 участвует в ингибировании VEGFR-2-рецептора васкулоэндотелиального фактора роста VEGF, основного стимулятора пролиферации эндотелиоцитов. Межклеточные димеры PECAM-1 активируют интегрины. В эндотелиоцитах экспрессируется интегрин $\alpha V\beta 3$ и фактор фон Виллебранда. Мультимерные молекулы фактора фон Виллебранда участвуют в кооперации между эндотелием и интерстицием при локальной реорганизации сосудистой сети, сопровождающей репарацию кровеносных сосудов при травмах и прогрессию опухолей. Фактор фон Виллебранда агрегирует комплексы интегринов $\alpha V\beta 3$ с другими лигандами и мембранными рецепторами эндотелиоцитов и тромбоцитов, фиксируя клетки на базальной мембране. V_{1A} -рецепторы вазопрессина активируют секрецию VEGF в тромбоцитах и пролиферацию миоцитов. V_2 -рецепторы стимулируют экзоцитоз телец Вейбеля–Паладе и секрецию фактора фон Виллебранда в эндотелиоцитах, вызывая хемотаксис гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов. Активированные интегрины $\alpha V\beta 3$ физически взаимодействуют с VEGFR-2-рецепторами эндотелиоцитов и модулируют стимуляцию ангиогенных эффектов.

Ключевые слова: пролиферация, рецептор VEGFR-2, V_{1A} -рецептор вазопрессина, V_2 -рецептор, тромбоцит, эндотелиоцит, тромбоцитарно-эндотелиальный PECAM-1, интегрин $\alpha V\beta 3$

DOI: 10.31857/S0132342321040126

ВВЕДЕНИЕ

Вазопрессин синтезируется в крупноклеточных нейронах гипоталамуса и транспортируется

по аксонам в нейрогипофиз, где депонируется и секретируется в ответ на стимуляцию осморцепторов гипоталамуса и волюморцепторов артери-

Сокращения: АКАР — якорный белок протеинкиназы А (A kinase anchoring protein); АКТ — протеинкиназа В (AKR thymoma oncogene); АВП — аргинин-вазопрессин (arginine-vasopressin); CRE — сАМР-чувствительный элемент (cAMP response element); CREB — белок, связывающий сАМР-чувствительный элемент (cAMP response element binding protein); DDAVP — дезамино-D-аргинин-вазопрессин (deamino D arginine-vasopressin); Ерас — транслоцирующий фактор, активируемый сАМР (exchange factor activated by cAMP); ERK1/2 — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase); GPCR — рецептор, сопряженный с G-белком (G protein-coupled receptor); ИТИМ — иммунорецепторный ингибиторный мотив на основе тирозина (immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif); LVL — лизин-вазопрессин (lysine-vasopressin); MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase); MEK — киназа митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase kinase); PECAM-1 — молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1); RTK — тирозинкиназный рецептор (receptor tyrosine kinase); SH2 — домен, гомологичный домену 2 саркомы Рауса (Sarcoma Raus Homology 2); SHB — связующий адаптер, содержащий SH2-домен (SH2 containing protein binding adapter); SHP — тирозиновая фосфатаза с SH2-доменом (SH2 containing protein tyrosine phosphatase); VEGF — васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor); VEGFR-2 — рецептор 2 васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor 2).

Автор для связи: (эл. почта: khegay@bionet.nsc.ru).

ального каротидного синуса и левого предсердия [1]. Химическая структура гормона представляет нанопептид, шесть аминокислот которого замкнуты в кольцо дисульфидным мостиком между цистеинами, локализованными в 1-й и 6-й позициях аминокислотной последовательности. Остальные три аминокислоты формируют замыкающий к кольцу C-концевой трипептид. У большинства видов, в том числе у человека, в центре трипептида расположен Arg-8. Крайне редко, в частности у свиней, в этой позиции зафиксирован Lys-8. Природные изоформы гормона обозначают, соответственно, как аргинин-вазопрессин (AVP) и лизин-вазопрессин (LVP) [2]. В клинической и экспериментальной практике широко применяется синтетический гормональный препарат DDAVP, представляющий собой нанопептид после деаминации Cys-1 и замены L-Arg-8 на стереоизомер D-аргинин в молекуле аргинин-вазопрессина. У химически модифицированного соединения повышена устойчивость к действию пептидаз и существенно увеличен период полувыведения из организма с исходных 15 до 75 мин. Другое важное свойство DDAVP – избирательность действия по отношению к рецепторам вазопрессина [3].

Существуют три типа рецепторов вазопрессина, все они относятся к семейству мембранных рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Два из них действуют через G_q -белки и активируют гидролиз фосфоинозитидов с последующим высвобождением внутриклеточного кальция, но между ними имеется ряд различий в первичной последовательности, влияющий на локализацию в тканях. На основании сходства сигнального механизма данные рецепторы классифицируются как гомологичные V_{1A} - и V_{1B} -рецепторы. Третий тип рецепторов сопряжен с G_s -белком и стимулирует сАМР-зависимое фосфорилирование, вследствие чего определяется как отдельный V_2 -тип рецепторов вазопрессина. Гормональный препарат DDAVP – высокоспецифичный лиганд только для рецепторов V_2 -типа.

ТКАНЕСПЕЦИФИЧНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА

Суммарно, экспрессия рецепторов вазопрессина наблюдается в большинстве тканей организма, от клеточных элементов крови до структур головного мозга. На рис. 1 показана каноническая схема действия вазопрессина на гормональные рецепторы. Рецепторы V_{1A} -типа представлены наиболее широко. Количественный анализ транскриптомов методом секвенирования РНК (RNA-seq) выявил пики экспрессии V_{1A} -рецепторов в печени, почках, подкожной клетчатке, матке, простате, сердце, кишечнике, щитовидной

железе и надпочечниках [5]. Ранее методом автордиографии с использованием селективных радиоактивных лигандов V_{1A} -рецепторы были идентифицированы в тромбоцитах и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов [6, 7]. Рецепторы V_{1A} -типа связаны с пролиферацией и адгезией клеток, а также с регуляцией сократительных и секреторных процессов [3, 8]. Для рецепторов V_{1B} характерна более узкая специализация и локализация преимущественно в аденогипофизе головного мозга, где они модулируют секрецию адренокортикотропного гормона [9]. Рецепторы V_2 , в свою очередь, определяются в основном в почках и осуществляют контроль реабсорбции молекул воды, натрия и мочевины в почечных канальцах [10]. Вне почек рецепторы V_2 -типа экспрессируются в эндотелии кровеносных сосудов [11]. Данный тип рецепторов также выявлен в опухолевых тканях легких [12], молочной железы [13], простаты [14] и ряда других опухолей эпителиального происхождения [15, 16]. Действие рецепторов V_2 -типа, локализованных вне почек, связано с регуляцией секреторных процессов, синтезом белка и пролиферацией клеток в зависимости от уровня гормона в кровеносном русле [3].

Влияние вазопрессина на пролиферацию клеток установлено достаточно давно, однако до сих пор в этой области возникают вопросы и появляются работы с внешне противоречивыми результатами. Первые эксперименты были связаны с изучением репаративного потенциала печени в условиях частичной гепатэктомии. У крыс линии Brattleboro с генетическим дефектом синтеза вазопрессина процесс регенерации протекает крайне неэффективно. Введение экзогенного гормона восстанавливало скорость регенерации печени до нормы [17]. Антагонисты V_{1A} -рецепторов снижали уровень синтеза ДНК в гепатоцитах и существенно замедляли восстановление массы печени. Пролиферативный эффект вазопрессина был выявлен в мелкоклеточной карциноме легких, экспрессирующей рецепторы вазопрессина. Как и в гепатоцитах, вазопрессин усиливал митотическую активность опухолевых клеток, действуя через V_{1A} -рецепторы [18]. Важные детали были установлены в опытах на культурах ооцитов китайского хомячка, трансфицированных экспрессирующимся V_{1A} -рецептором вазопрессина. Вазопрессин существенно увеличивал уровень включения ^3H тимидина. Стимулирующий эффект блокировался антагонистами V_{1A} -рецепторов, но не зависел от антагонистов V_2 -рецепторов [19]. Было обнаружено, что вазопрессин активирует связывание рецептора с G_q -белком, мобилизацию внутриклеточного кальция, активацию протеинкиназы С и фосфорилирование белка p42/p44 (ERK1/2) –ключевого фермента каскада

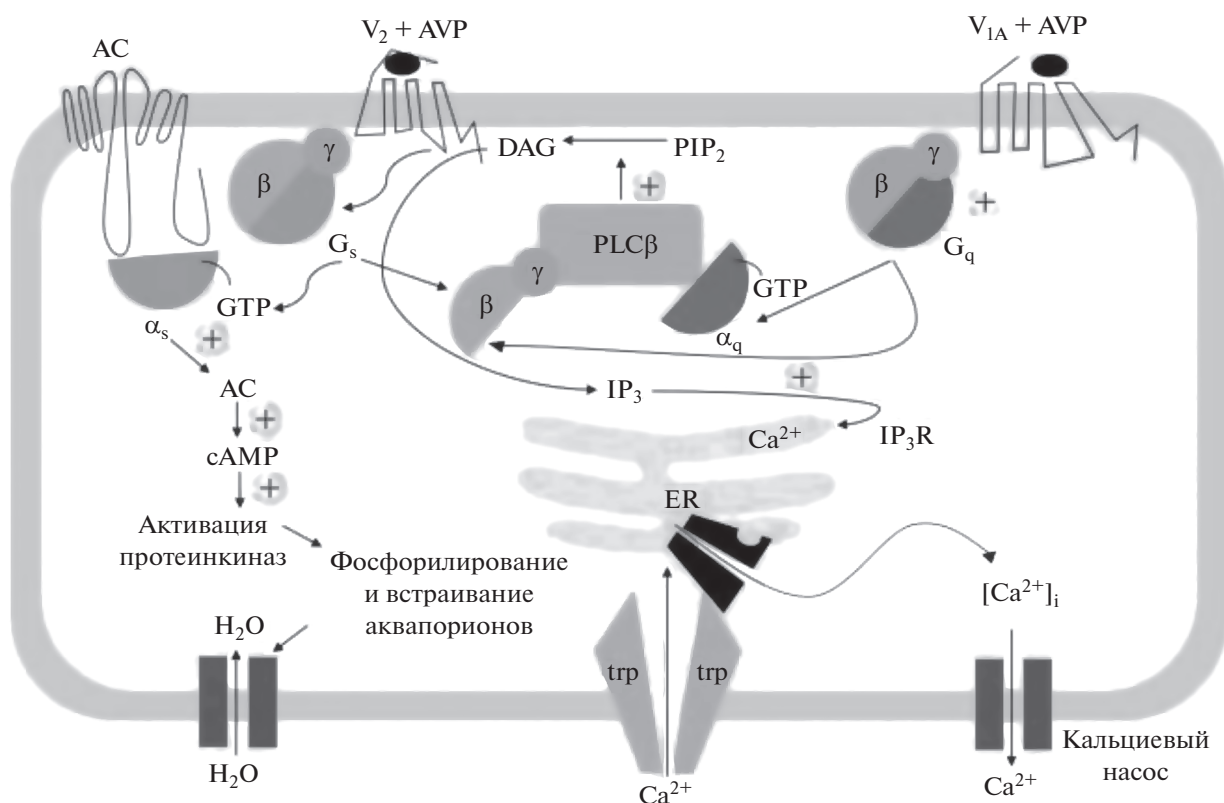


Рис. 1. Рецепция вазопрессина и трансдукция гормонального сигнала. Рецепция вазопрессина AVP на V₂-рецептор инициирует присоединение GTP к гетеротримерному белку G_s и его диссоциацию на две части. Комплекс α_s-субъединица-GTP мигрирует к локализованной на мембране аденилатциклазе и стимулирует наработку cAMP. Повышение концентрации cAMP в цитоплазме активирует cAMP-зависимую протеинкиназу, катализирующую реакции фосфорилирования белковых субстратов, выполняющих конечные эффекторные функции, в частности это белки водных пор аквапорины AQP-2. Димер β-γ-субъединиц G_s-белка способен стимулировать активность фосфолипазы C (PLCβ), но основной сигнальный каскад данного фермента связан с рецепторами V_{1A}-типа. Посадка гормона AVP на V_{1A} стимулирует образование комплекса G_q-GTP и диссоциацию β-γ-субъединиц. Комплекс α_q-GTP присоединяется к фосфолипазе C и активирует ферментативный гидролиз фосфатидилинозитол бифосфатов (PIP₂) на диацилглицерин (DAG) и инозитол(1,4,5)-трифосфат (IP₃). Взаимодействие IP₃ с рецепторами инозитолтрифосфата (IP₃R) открывает лиганд-зависимые кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и вызывает повышение уровня Ca²⁺ в цитоплазме. Диацилглицерин является основным активатором мембранных кальциевых каналов trp, реагирующих на опустошение внутриклеточных кальциевых депо обратным захватом внеклеточного кальция. Рисунок адаптирован из статьи Birnbaumer [4].

митоген-активируемых протеинкиназ. Медленнее, но также достоверно возросло фосфорилирование белков альтернативного сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа – протеинкиназа В (АКТ) – рибосомальная р70-S6-киназа [20]. Киназа р70-S6 фосфорилирует рибосомальный белок S6 и индуцирует белковый синтез и пролиферацию клеток [21]. Аналогичная реакция на вазопрессин была продемонстрирована на первичных культурах мезангиальных клеток почки. При исследовании действия ингибиторов киназ стимулированная вазопрессином пролиферация гломерулярных мезангиальных клеток не останавливалась в случае отдельного использования селективных ингибиторов киназы ERK1/2 и фосфатидилинозитол-3-киназы, но блокировалась при их совместном использовании. Действие

вазопрессина распространялось одновременно на два сигнальных канала, активируя и каскад митоген-активируемых протеинкиназ, и фосфатидилинозитол-3-киназный путь [22].

Митогенное действие вазопрессина получило подтверждение в опытах на клетках кишечного эпителия, экспрессирующих нативные V_{1A}-рецепторы. Связывание вазопрессина с гормональным рецептором вызывало быстрое дозозависимое увеличение концентрации Ca²⁺ в цитоплазме и активацию протеинкиназ C и D. Анализ фосфорилируемых субстратов показал, что вазопрессин стимулировал фосфорилирование белков митоген-активируемого комплекса ERK1/2 и действовал как независимый ростовой фактор, индуцирующий синтез ДНК и клеточную пролиферацию. Вазопрессин стимулировал одновременно

деление и миграцию клеток [23]. Активированная вазопрессинном протеинкиназа С фосфорилирует ERK1/2 на внутренней стороне клеточной мембраны. Комплекс ERK1/2 освобождается от ингибиторов и начинает фосфорилировать цитоплазматические сигнальные и эффекторные белки, в том числе р90-киназу рибосомального белка S6 (p90 ribosomal S6 kinase). Далее действие фермента переносится в околоядерное пространство, где он активирует факторы транскрипции генов, ответственных за пролиферацию и подвижность клеток [24, 25]. Сигнальные пути фосфатидилинозитол-3-киназа – протеинкиназа В и кальций-зависимая протеинкиназа С – киназа ERK1/2 пересекаются на уровне фосфорилирования рибосомального белка S6, выступающего общим субстратом для MAPK-независимой киназы р70 и MAPK-активируемой киназы р90. Механизм взаимодействия киназ в отдельных типах клеток влияет на набор синтезируемых структурных белков и транскрипционных факторов [26]. Показано, что пролиферативный эффект вазопрессина в мелкоклеточной карциноме легких связан с усилением фосфорилирования киназы ERK1/2 и рибосомальной р90-S6-киназы [27]. Установлена прямая корреляция между экспрессией V_{1A}-рецепторов вазопрессина и агрессивностью опухоли. В агрессивных андроген-независимых опухолях простаты происходит многократное увеличение уровня экспрессии гена V_{1A}-рецептора и активация ферментов киназного комплекса ERK [28]. Синтетические аналоги вазопрессина, блокирующие V_{1A}-рецепторы, восстанавливают чувствительность этопозид-резистентной мелкоклеточной карциномы легких к действию противоопухолевого препарата [29]. В отсутствие вазопрессина в крови угнетается рост опухолевой ткани и изменяется спектр белков протеасом [30].

Антагонисты V_{1A}-рецептора вазопрессина оказывают антипролиферативные эффекты и широко используются в онкологической практике. Наиболее часто для этой цели применяют синтетический препарат SR 49059 с коммерческим названием релковаптан [31]. Релковаптан блокирует фосфорилирование ERK1/2 и пролиферацию опухолей молочной железы [32]. В присутствии релковаптана ингибируется стимулированный вазопрессинном злокачественный рост опухолей простаты [33]. Использование других синтетических аналогов вазопрессина неожиданно выявило обратный феномен, связанный с пролиферацией опухолей. Клиническое применение DDAVP, специфического агониста V₂-рецептора, угнетало рост опухолей толстого кишечника и молочной железы [34, 35]. Следующий препарат этой серии [V4Q5]dDAVP обладал еще более выраженными антипролиферативными свойствами и оказался эффективен в лечении опухолей легких, простаты

и прямой кишки [14, 16]. Эксперименты с агонистами V₂-рецепторов вазопрессина продемонстрировали двойственность действия вазопрессина по отношению к пролиферации клеток. В дополнение к V_{1A}-рецепторным механизмам, активирующим пролиферацию, существуют V₂-рецептор-зависимые антипролиферативные эффекты. V_{1A}-рецепторы распространены шире и обладают более высоким сродством к вазопрессину, вступая первыми в реакцию взаимодействия с гормоном [19, 36]. Вследствие таких тканеспецифичных особенностей экспрессии и кинетики V_{1A}- и V₂-рецепторов преимущественно проявляется стимулирующая роль вазопрессина. Ингибирующие процессы, связанные с V₂-рецепторами, способны корректировать направление и амплитуду пролиферативной активности, но остаются в целом менее исследованными и требуют дальнейшего анализа [37].

Кровеносные сосуды – структуры, в равной мере экспрессирующие оба типа рецепторов вазопрессина [7]. Особенность пролиферативных процессов, сопровождающих ангиогенез, – интеграция сигнальных путей различных ростовых факторов, регулирующих митотическую активность. Образование новых кровеносных сосудов происходит при тесном контакте эндотелиальных и гладкомышечных клеток [38]. Миоциты экспрессируют V_{1A}-рецепторы вазопрессина. Рост миоцитов коррелирует с активностью протеинкиназы В и фосфорилированием р70-киназы рибосомального белка S6, представляющих центральное звено в молекулярном механизме V_{1A}-рецепторов [21]. Для эндотелиоцитов главный инициирующий сигнал – действие васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) на рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2, экспрессирующиеся преимущественно в эндотелиальных клетках [39, 40]. Экспрессия ростового фактора VEGF в различной степени стимулируется в большинстве тканей, находящихся в условиях гипоксии [41–43]. Усиление экспрессии VEGF наблюдается в прогрессирующих солидных опухолях [44]. Важную роль играют клетки крови, секретирующие VEGF [45]. Тромбоциты – основные источники VEGF на начальной стадии пролиферации эндотелия. Синтезированный VEGF депонируется в составе альфа-гранул и высвобождается при активации тромбоцитов [46]. Тромбоциты экспрессируют V_{1A}-рецепторы вазопрессина и реагируют на гормон экзоцитозом альфа-гранул и секрецией VEGF.

VEGF секретируется в форме гомодимера. Регуляция функции эндотелия преимущественно связана с VEGFR-2-рецепторами [47]. Связывание димера VEGF с рецептором VEGFR-2 способствует димеризации рецепторного комплекса и инициации реципрокной тирозинкиназной ак-

тивности между гомологами внутри рецепторного димера. Присутствующий в молекуле VEGFR-2 фосфорилируемый тирозин в позиции 1175 образует в прилегающем аминокислотном мотиве сайт для посадки белков, экспрессирующих SH2-домен (Src Homology 2). Фосфолипаза C относится к SH2-домен-содержащим белкам и непосредственно взаимодействует с аутофосфорилированным димером VEGFR-2, запуская сигнальный механизм протеинкиназа C – митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) и инициацию синтеза ДНК. В эндотелиоцитах экспрессируется еще один SH2-домен-содержащий белок – SHB (SH2 domain-containing protein binding adapter B), выполняющий функцию адаптера между рецептором VEGFR-2 и фосфатидилинозитол-3-киназой. SH2-домен белка SHB располагается на C-конце молекулы, а N-конец содержит последовательность, богатую пролином и служащую для связи с SH3-домен-содержащими белками, в том числе с фосфатидилинозитол-3-киназой [48]. Активация сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа – протеинкиназа B с участием адаптерного белка SHB развивается медленнее киназного каскада протеинкиназа C – МАРК, но приводит к дальнейшему росту эндотелиальных клеток и их миграции [49]. VEGFR-2 регулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов. Рецепторы VEGFR-1 не обладают собственной тирозинкиназной активностью и оказывают только модулирующие эффекты за счет конкурентного связывания с VEGF при совместной экспрессии с VEGFR-2 [50]. В онкологической практике пролиферативная функция VEGF подавляется использованием золедроновой кислоты, селективного ингибитора экспрессии VEGFR-2, и антителами бевацизумаб [51].

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО БЕЛКА PECAM-1

Важный структурный и сигнальный белок, участвующий в ангиогенезе, – PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1), экспрессирующийся в эндотелиоцитах. PECAM-1 регулирует активность VEGFR-2-рецепторов. Антитела к белку полностью блокируют стимулирующее действие васкулоэндотелиального фактора роста, цитокина IL-8 и ангиогенина на ангиогенез [52]. Белок относится к трансмембранным гликопептидам и состоит из внеклеточной N-концевой регуляторной последовательности, содержащей шесть иммуноглобулин-подобных доменов, и протяженного цитоплазматического C-конца [53]. PECAM-1 экспрессируется в области межклеточных контактов вместе с клаудином, окклюдием, соединительным белком JAM (Junctional adhesion molecule) и VE-кадгерин (Vascular endothelial cadherin). Все эти белки обладают адгезивными свойствами и способны собираться в межклеточные гомофиль-

ные димеры, фиксирующие на разных уровнях связь между эндотелиоцитами [54, 55]. Наиболее крупный белок PECAM-1 образует длинный связующий димер, обладающий гибкой конформацией и функционирующий также как механосенсор, реагирующий на физическое напряжение в эндотелии [56, 57]. Показано, что давление на стенки кровеносных сосудов, оказываемое током крови, влияет на характер пролиферативных процессов в эндотелии [58, 59]. Сигнальная функция PECAM-1 реализуется с участием сайтов ITIM (Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), локализованных в цитоплазматическом сегменте молекулы (рис. 2).

У мономеров PECAM-1 в релаксированном состоянии на поверхности одиночных клеток преобладают дефосфорилированные тирозиновые сайты ITIM. При адгезии клеток происходит димеризация PECAM-1 и создаются условия для возникновения механосенсорного эффекта и перехода тирозинов ITIM в фосфорилированную форму [53]. Сигнальный механизм имеет следующую структуру. Механосенсорное напряжение в связующем межклеточном димере PECAM-1 изменяет конформацию всей молекулы и экспонирует скрытые фосфорилируемые сайты в цитоплазматической части белка. Протеинкиназа C фосфорилирует Ser-702 и инициирует выход Tyr-686 из ассоциированного с мембраной состояния, облегчая доступ для тирозинкиназ [60]. Tyr-686 и Tyr-663 – высококонсервативные аминокислоты у млекопитающих. Фосфорилированные Tyr-686 и Tyr-663 входят в состав регуляторных мотивов ITIM и образуют спаренный активный сайт для посадки SH2-домен-содержащих белков. Важнейшими белками, мобилизуемыми сайтами ITIM, выступают фосфатазы SHP-1 и SHP-2 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatases) [61]. При агрегации и переключении SH2-домена на ITIM снимается аутоингибирующий эффект SH2-домена с внутреннего протеин-тирозинфосфатазного домена, и тирозинфосфатаза переходит в каталитически активное состояние [62]. Тирозинфосфатазы совместно с тирозинкиназами регулируют кинетику фосфорилирования сигнальных молекул. SHP-1 определяется преимущественно в клетках крови и, в отличие от SHP-2, слабо представлена в эндотелии [63]. Экспрессирующаяся в эндотелиоцитах фосфатаза SHP-2 играет ключевую роль в сигнальной функции PECAM-1. Активированная фосфатаза SHP-2 дефосфорилирует фосфотирозины рецепторных тирозинкиназ (РТК) и прерывает внутриклеточную трансдукцию сигнала [64, 65]. Рецепторные тирозинкиназы составляют основной пул рецепторов ростовых факторов. Ингибирующий эффект PECAM-1, реализуемый через ингибиторные мотивы ITIM, распространяется на рецепторы ростовых факторов, в том числе на

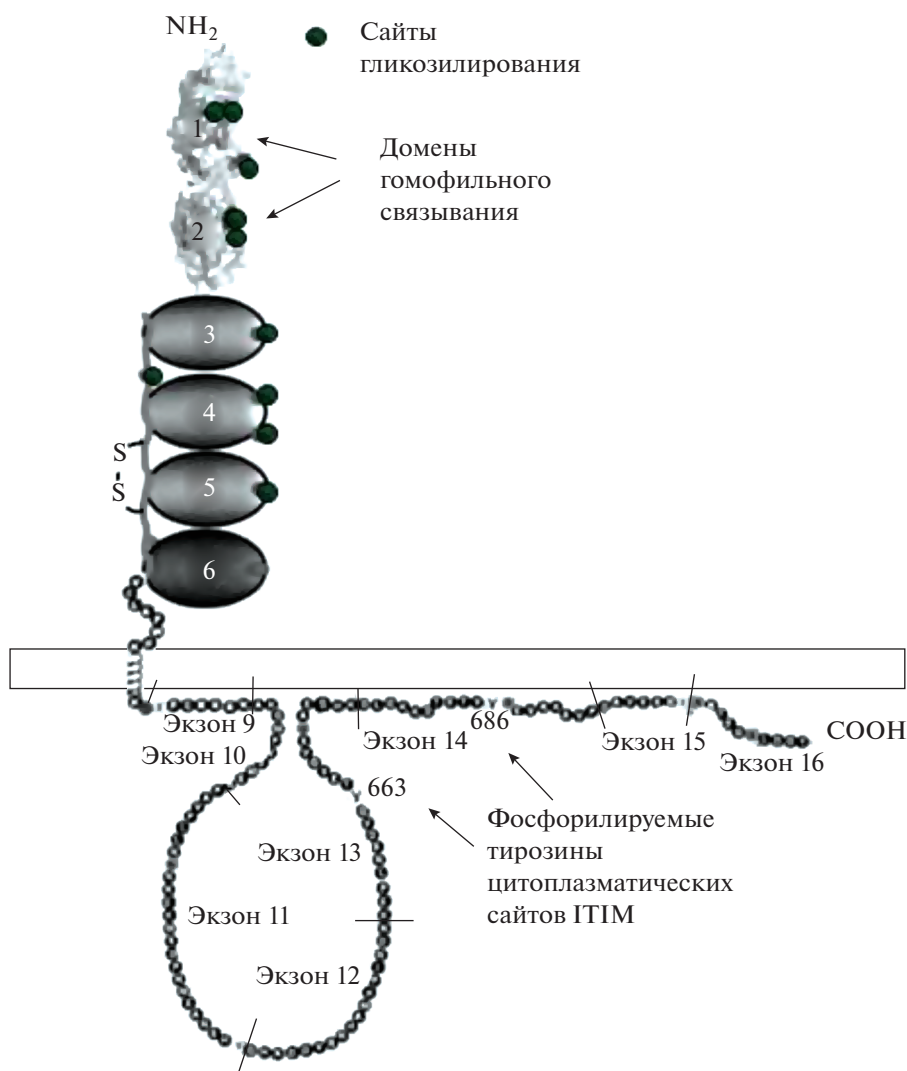


Рис. 2. Структура тромбоцитарно-эндотелиального адгезивного белка PECAM-1. Внеклеточный сегмент содержит шесть иммуноглобулин-подобных доменов, два из которых ответственны за гомофильное связывание с другой молекулой PECAM-1 при образовании межклеточного связующего димера. В цитоплазматическом сегменте выделяются два ассоциированных с мембраной липофильных региона, разделенных гидрофильной петлей. Фосфорилируемые Туг-663 и Туг-686 входят в состав регуляторных сайтов ITIM, взаимодействующих с SH2-домен-содержащими белками. Рисунок адаптирован из статьи Lertkiatmongkol et al. [57].

VEGFR-2. Сигнальная функция PECAM-1 – важное звено в тонкой регуляции ангиогенеза [66].

В ангиогенезе условно можно выделить несколько составляющих процессов: индукцию пролиферации эндотелиоцитов, миграцию клеток во взаимодействие с интерстицием, адгезию и сборку в конечные васкулярные образования. Функция PECAM-1 заключается в своевременном ингибировании стимулирующих эффектов ростовых факторов и переклочении клеток на миграцию и взаимодействие с окружающим интерстицием [67]. Показано, что в мигрирующих эндотелиоцитах существенно возрастает концентрация PECAM-1 в тритон-нерастворимой фрак-

ции цитоскелета, и две трети молекул PECAM-1 находятся в ассоциированном состоянии с фибриллярным актином. Ассоциация PECAM-1 с актином происходит независимо от VE-кадгерина и реализуется через прямое взаимодействие со скаффолд-белком β -катенином. Повышенный уровень PECAM-1 рекрутирует и фиксирует молекулы β -катенина в области межклеточных контактов, предотвращая их транспорт в ядро и сигнальную функцию. PECAM-1 функционирует как акцепторный белок и через активность SHP-2-фосфатазы регулирует фосфорилирование β -катенина при сборке и реорганизации актиновых филаментов в мигрирующих клетках [53, 60]. Предполагается, что концентрация адгезивных

комплексов PECAM-1 и VE-кадгерина с β -катенином возрастает на стадии образования эндотелиоцитами многоклеточных структур [68, 69].

РОЛЬ ИНТЕГРИНА $\alpha V\beta 3$ В ПРОЛИФЕРАЦИИ И МИГРАЦИИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

Формирование нового эндотелия тесно связано с реорганизацией соединительной ткани. Взаимодействие клеток с интерстицием осуществляется при участии интегринов. Интегрины относятся к трансмембранным рецепторным гликопротеинам с высоким сродством к белковым лигандам в составе интерстиция. Интегрины имеют структуру облигатных гетеродимеров, состоящих из α -субъединицы, ответственной за связывание с лигандом, и β -субъединицы, осуществляющей связь с цитоскелетом. В эндотелиоцитах экспрессируется интегрин $\alpha V\beta 3$. Ангиогенез сопровождается резким усилением экспрессии интегрин $\alpha V\beta 3$ [70]. Для образования связи с лигандами необходима активация интегринов. Интегрин $\alpha V\beta 3$ активируется прямым *цис*-взаимодействием с PECAM-1 на мембране клетки [71]. У мономеров PECAM-1 отсутствует способность активировать интегрины, эта функция появляется только после образования димеров PECAM-1 между эндотелиоцитами [72]. Активированные интегрины $\alpha V\beta 3$ связываются с белками, содержащими в своем составе аминокислотный триплет аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD), в частности с коллагеном и ламинином [73, 74]. Коллаген и ламинин составляют основную массу белков в фибриллярной фракции базальной мембраны, служащей субстратом для мигрирующих клеток [75, 76].

Связывание интегрин $\alpha V\beta 3$ с белками базальной мембраны запускает процесс адгезии эндотелиоцитов и образования трехмерного эндотелия [77]. На этой стадии важную функцию выполняет лиганд интегринов $\alpha V\beta 3$ – секретлируемый эндотелиоцитами фактор фон Виллебранда. Домены фактора фон Виллебранда содержат аминокислотный триплет RGD, необходимый для распознавания интегрин $\alpha V\beta 3$. Эндотелиоциты перманентно синтезируют и секретруют на базальном уровне олигомеры фактора фон Виллебранда, участвующие в агрегации тромбоцитов [79]. Первичные гликозилированные димеры фактора фон Виллебранда формируются в эндоплазматическом ретикулуме за счет образования межцепочечных цистеиновых дисульфидных мостиков. Большая часть белков далее собирается в более крупные мультимерные комплексы, включающие десятки копий мономеров, компактизуется и депонируется в составе телец Вейбеля–Паладе. Компактизация осуществляется в несколько этапов. Сначала отдельные димеры соединяются в области *N*-концов и образуют плоскую структуру с центром из объединившихся *N*-концевых гли-

козилированных доменов и расходящимися от него в виде лучей *C*-концами. Аналогичная сборка происходит в параллельных плоскостях. Между соприкасающимися лучами по вертикали возникают новые сшивающие дисульфидные связи. Процесс распространяется вверх и вниз по оси, проходящей через центры из объединенных *N*-концевых доменов, и напоминает складывание монетных столбиков. Слияние планарных слоев происходит со сдвигом вокруг оси, и в итоге формируется спиралевидная трубчатая мегамолекула [80].

Секретция ультравысокомолекулярного фактора фон Виллебранда в составе телец Вейбеля–Паладе регулируется агонистами мембранных рецепторов и зависит от физиологического состояния эндотелия [81]. В стабильных условиях фактор фон Виллебранда выполняет преимущественно функцию поддержания гемостаза. При механическом повреждении эндотелия либо онкологии фактор фон Виллебранда переключается на пролиферативные процессы. Молекулы фактора фон Виллебранда прикрепляют тромбоциты к эндотелию. Активированные тромбоциты и эндотелиоциты секретруют VEGF и другие ростовые факторы, вызывая хемотаксис и пролиферацию гладкомышечных клеток и клеточных элементов соединительной ткани. Мультимерные комплексы фактора фон Виллебранда участвуют в кооперации между эндотелием и интерстицием при локальной реорганизации сосудистой сети. В составе фактора фон Виллебранда аннотированы домены агрегации с коллагеном и гликопротеином GPIb тромбоцитов и несколько мотивов для связи с интегрин $\alpha V\beta 3$ [82]. Взаимодействие фактора фон Виллебранда с интегрин $\alpha V\beta 3$ фиксирует эндотелиоциты на базальной мембране и создает условия для образования новых связей с другими лигандами [83]. Активированные интегрины $\alpha V\beta 3$ способны физически взаимодействовать с VEGFR-2-рецепторами и модулировать стимуляцию ангиогенных эффектов [84]. Внеклеточный домен субъединицы αV непосредственно контактирует с VEGFR-2-рецептором. Стимулированная VEGF пролиферация и миграция эндотелиоцитов реализуется только при условии адгезии клетки на базальной мембране и совместной локализации рецепторов VEGFR-2 с активированными интегрин $\alpha V\beta 3$ [85]. В зависимости от локальной концентрации различных лигандов, интегрины $\alpha V\beta 3$ опосредуют разные стадии ангиогенеза, чередуя фазы активной пролиферации с паузами в делении клеток [86]. Кооперация между лигандами интегрин $\alpha V\beta 3$ и рецепторами VEGFR-2 имеет важное значение для всего процесса васкулогенеза [87]. Показано, что ингибирование экспрессии фактора фон Виллебранда малыми интерферирующими РНК (siRNA) снижает количество интегринов $\alpha V\beta 3$ на мембране эндотелиоцитов и дестабилизирует ка-

Таблица 1. Белок-белковые взаимодействия в микроокружении кровеносных сосудов

Гликопротеин	Локализация	Функция	Взаимодействие	Ссылка
V _{1A}	Миоцит	Вазоконстрикция, митоз	G _q	[4]
	Тромбоцит	Секреция VEGF	G _q	[46]
PECAM-1	Эндотелиоцит	Ингибирование VEGFR-2	SHP-2	[61]
		Адгезия, миграция	β-Катенин	[60]
αVβ3	Тромбоцит	Активация интегрина αVβ3	Фактор фон Виллебранда	[79]
		Адгезия	Фактор фон Виллебранда	[79]
Фактор фон Виллебранда	Эндотелиоцит	Активация миграции	PECAM-1	[70, 71]
		Адгезия	Коллаген, ламинин	[74]
		Модуляция VEGF	Фактор фон Виллебранда	[79]
		Модуляция VEGF	VEGFR-2	[84]
Фактор фон Виллебранда	Эндотелиоцит	Прикрепление тромбоцитов	GPIb	[82]
		Агрегация эндотелиоцитов	Коллаген	[82]
		Связывание интегрина αVβ3	Сайт RGD	[78, 79]
V ₂	Эндотелиоцит	Секреция фактора фон Виллебранда	G _s , AKAP	[11, 89]
		Пролиферация	G _s , Ерас	[95, 96]

пиллярную сеть, вызывая дисплазию кровеносных сосудов [88].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРЕССИНА В ЭНДОТЕЛИИ

Вазопрессин относится к гормональным регуляторам функционального состояния эндотелия. Эндотелиоциты экспрессируют полноразмерные V₂-рецепторы вазопрессина, участвующие в активации секреции фактора фон Виллебранда [11, 89]. Рецепция вазопрессина запускает в эндотелиоцитах сигнальные механизмы, опосредованные сАМР. Регулируемый вазопрессином экзоцитоз телец Вейбеля–Паладе реализуется при участии белка АКАР (A kinase anchoring protein) и цитоплазматических GTPаз семейства Rab [80, 90]. Зрелые тельца Вейбеля–Паладе находятся в состоянии адгезии с актиновыми филаментами цитоскелета совместно с комплексом GTPаз Rab3, Rab27a, Rab35 и ряда других ферментов и белков. Адаптерный белок АКАР фиксирует на комплексе органелл протеинкиназу А. Вазопрессин инициирует сАМР-зависимую активацию каталитических субъединиц протеинкиназы А и фосфорилирование GTPазы Rab27a. Фосфорилирование Rab27a активирует мобилизацию транспортных и моторных белков цитоскелета, осуществляющих экзоцитоз прикрепленных органелл [91, 92]. Секретируемый в составе телец Вейбеля–Паладе фактор фон Виллебранда взаимодействует на внешней стороне мембраны с интегринами αVβ3 и аккумулирует синергическое действие на рецептор VEGFR-2 васкулоэндотелиального фактора роста. Участие фактора фон Виллебранда в ангиогенезе формирует локальное микроокруже-

ние, необходимое для нормального процесса созревания сети кровеносных капилляров [83]. Ключевые мембранные гликопротеины, участвующие в данном процессе совместно с фактором фон Виллебранда, представлены в табл. 1.

Действие V₂-рецепторов вазопрессина не ограничено регуляцией секреторной функции эндотелия. Существуют как минимум два сАМР-зависимых механизма прямого пути реализации пролиферативных эффектов вазопрессина (рис. 3). В геноме зафиксировано ~4000 сайтов CRE (сАМР response element), локализованных в промоторных областях генов. Большинство из них метилированы и находятся в неактивном состоянии [93]. Рецепция вазопрессина инициирует сАМР-зависимую диссоциацию регуляторных субъединиц протеинкиназы А, транспорт каталитических субъединиц в ядро и фосфорилирование транскрипционного фактора CREB (сАМР response element-binding protein). Связывание CREB с CRE зависит от метилированного статуса ДНК, уровня экспрессии самого CREB и уровня киназной активности протеинкиназы А. Показано, что повышение концентрации фосфорилированного CREB коррелирует с интенсивностью пролиферации опухолевых клеток [94].

сАМР-зависимый механизм пролиферации также может быть реализован без участия протеинкиназы А. Молекула сАМР способна непосредственно взаимодействовать с белком Ерас (Exchange factor activated by сАМР), выполняющим функцию сАМР-регулируемого гуанин-транслоцирующего фактора для малых GTPаз семейства Rap [95, 96]. В N-концевой части Ерас расположены два сАМР-связывающих домена, стерически перекрывающих и аутоингибирую-

ших каталитический домен на С-конце в отсутствие сАМР. Связывание сАМР изменяет конформацию Ерас и открывает каталитический домен для реакции с ГТРазой Rap1 (Ras-proximate related protein 1) [97, 98]. Rap1, связанный с GDP, неактивен. Каталитический домен Ерас меняет GDP на GTP и переводит Rap1 в активное состояние [99]. Активированная ГТРаза Rap1 взаимодействует с эффекторными белками, имеющими в своем составе RA/RBD-домен (Ras-associating/Ras-binding domain), и до момента собственной аутоинактивации вследствие гидролиза GTP опосредует дальнейшую трансдукцию сигнала [100]. Протеинкиназа B-Raf – один из эффекторных белков ГТРаза Rap1 [101, 102]. Регуляторный домен протеинкиназы B-Raf содержит субдомен RBD (Ras-binding domain). В отсутствие функционально активной ГТРаза Rap1 регуляторный домен протеинкиназы аутоингибирует каталитическую активность. Взаимодействие субдомена RBD с активированной ГТРазой Rap1 снимает аутоингибирующий эффект и переключает B-Raf на фосфорилирование MEK (Mitogen-activated protein kinase kinase). Аналогичным образом на MEK действует протеинкиназа Raf-1. Оба фермента обладают серин/треониновой субстратной специфичностью [103]. Фосфорилирование Ser-218 и Ser-222 активирует собственную киназную активность MEK [104]. Протеинкиназа MEK фосфорилирует треонины и тирозины в составе ключевой митоген-активируемой киназы MAPK1,2, фосфорилирующей широкий спектр эффекторных белков, ферментов и транскрипционных факторов, участвующих в пролиферации и миграции клеток [24, 105]. Фосфорилирование MAPK1,2 инициирует диссоциацию аутоингибирующего дуплекса MAPK1,2/p90-киназа рибосомального белка S6 и переводит обе киназы в активное состояние [106]. Протеинкиназа MAPK1,2 интегрирует разнообразные внеклеточные сигналы и переносит их действие в ядро. Трансляция в ядро осуществляется через киназу Mnk1 (MAP kinase-interacting kinase 1) [107]. Киназа Mnk1 фосфорилирует транскрипционный фактор CREB, участвующий в активации экспрессии сАМР-зависимых генов. Аналогично действию протеинкиназы А, фосфорилируется Ser-133 в домене KID (Kinase-inducible domain). Фосфорилирование CREB необходимо для взаимодействия транскрипционного фактора с ДНК [108]. Показано, что пролиферация эндотелиальных звездчатых клеток печени и холангиоцитов зависит от уровня фосфорилирования CREB [109]. Внутриядерный сигнальный механизм CREB распространяется на экспрессию гена циклина D1 в эпителиальных клетках млекопитающих и интегрирует митогенный сигнальный каскад с клеточным циклом [110]. Циклин D1 регулирует активность циклин-зависимых киназ CDK4 и CDK6. Гомологичные

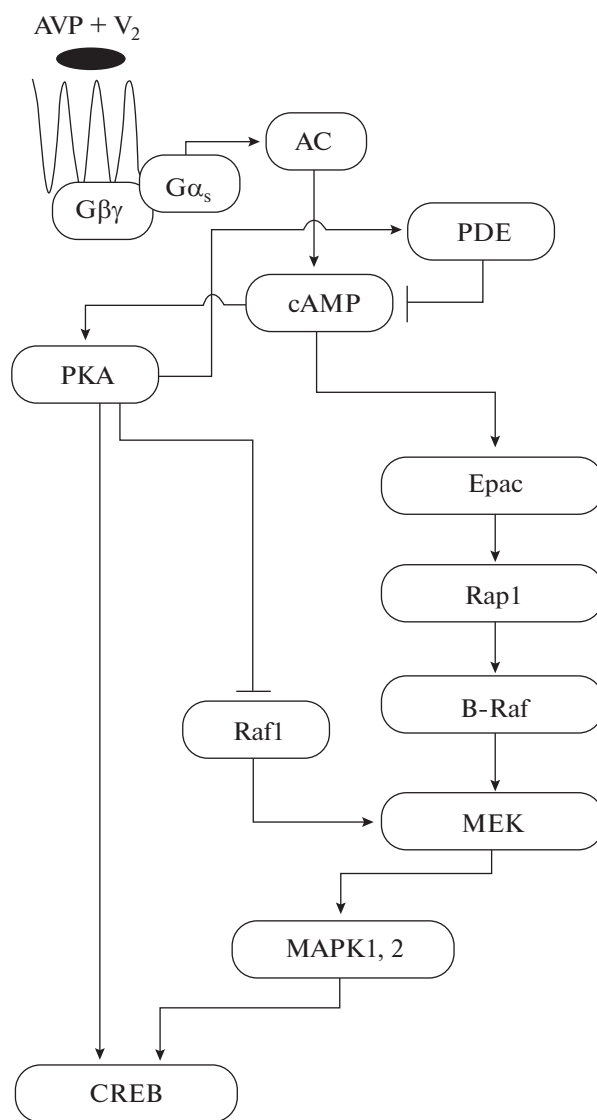


Рис. 3. Белки и ферменты, вовлеченные в пролиферативные эффекты V_2 -рецептора вазопрессина. $G\alpha_s$ и $G\beta\gamma$ – субъединицы α_s и $\beta\gamma$ белка G_s ; AC – аденилатциклаза; PDE – фосфодиэстераза; сАМР – циклический аденозинмонофосфат; PKA – протеинкиназа А; Ерас – фактор, активируемый сАМР; Rap1 – ГТРаза Rap1; B-Raf – протеинкиназа B-Raf; Raf 1 – протеинкиназа Raf 1; MEK – киназа митоген-активируемой протеинкиназы; MAPK1,2 – митоген-активируемая протеинкиназа 1,2; CREB – сАМР-чувствительный транскрипционный фактор.

киназы CDK4 и CDK6 акцептируют циклин D1 и фосфорилируют белок Rb (Retinoblastoma protein), контролирующий переход клеток в S-фазу митоза [111].

Очевидно, что реализация пролиферативных эффектов вазопрессина связана с локализацией, распознаванием и взаимодействием сигнальных молекул и ферментов. Изменение данных параметров – одна из причин малигнизации тканей.

В то же время химическая модификация кинетических характеристик белок-белкового взаимодействия — одна из ключевых стратегий антионкогенной терапии. Химические соединения, конкурирующие с сигнальными лигандами, рассматриваются как перспективные противоопухолевые препараты. Примерно треть всех новообразований связана с сигнальной системой суперсемейства GTPаз Ras. Соединения, обладающие свойствами бифармакофорных реагентов, способны ингибировать онкогены Ras [112]. Также показано, что использование химических реагентов, атакующих нуклеофильные атомы азота или серы, приводит к образованию гетероциклических систем, проявляющих противоопухолевую активность. Исследованные синтезированные производные пирозолилоксазолонов и пирозолдигидротриазинонов входят в список перспективных онколитических агентов [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролиферативные эффекты вазопрессина не относятся к перманентным свойствам гормона. Основной физиологический стимул для секреции вазопрессина — снижение концентрации осмотически активных веществ в плазме крови. Нейрорефлекторная секреция вазопрессина в первую очередь обеспечивает быструю коррекцию водно-электролитного баланса [1]. Болевые ощущения, возникающие при травмах и росте опухоли, дополнительно повышают уровень секреции вазопрессина в кровь [114]. После достижения определенного порога афферентной стимуляции начинается проявляться вазоконстрикторное действие вазопрессина на тонус кровеносных сосудов, оказывающее влияние на механосенсорные свойства эндотелия. При продолжительных патологических состояниях, сопровождающихся локальной реструктуризацией тканей, происходит включение вазопрессина в регуляцию пролиферативных процессов и ангиогенез.

Пролиферативные эффекты реализуются через вазопрессинозные рецепторы V_{1A} - и V_2 -типов. В гладкомышечных клетках кровеносных сосудов осуществляется прямое пролиферативное действие V_{1A} -рецепторов вазопрессина. В тромбоцитах V_{1A} -рецепторы участвуют в активации секреции VEGF. Взаимодействие между рецепторами и мембранными гликопротеинами обеспечивает цикличность пролиферации и синхронность в делении, миграции и адгезии клеток. Вазоконстрикторный эффект V_{1A} -рецепторов транслируется на механосенсорные димеры PECAM-1, локализованные в эндотелии. Цитоплазматический отдел PECAM-1 активирует тирозинфосфатазу SHP-2. Фосфатаза SHP-2 инактивирует тирозинкиназные рецепторы VEGFR-2. PECAM-1 и SHP-2-фосфатаза регулируют фосфорилирова-

ние и внутриклеточную локализацию β -катенина в процессе реорганизации актиновых филаментов [60]. PECAM-1 участвует в переключении клеточного деления на миграцию и взаимодействие с окружающим интерстицием [67]. Димеры PECAM-1 активируют интегрины $\alpha V\beta 3$ [71].

Интегрины осуществляют контакт эндотелиоцитов с фибриллярными белками соединительной ткани. Рецепторная субъединица интегрин $\alpha V\beta 3$ физически контактирует с VEGFR-2. Интегрины $\alpha V\beta 3$ могут стимулировать либо ингибировать VEGFR-2 в зависимости от состава лигандов микроокружения [86]. Лигандное взаимодействие с фактором фон Виллебранда стабилизирует экспрессию интегринов $\alpha V\beta 3$ на клеточной мембране [88]. V_2 -рецепторы регулируют секрецию фактора фон Виллебранда в эндотелиоцитах. Макромолекулярные мультимеры фактора фон Виллебранда выполняют функцию скаффолда, связывающего рецепторные и адгезивные гликопептиды в функциональные комплексы, контролирующие агрегацию и фиксацию клеток.

Циклические изменения в составе взаимодействующих белков определяют скорость фазовых переходов и направление миграционных процессов при формировании кровеносных сосудов. Пролиферативные эффекты вазопрессина модулируют и синхронизируют в эндотелии отдельные стадии ангиогенеза, инициированного васкулоэндотелиальным фактором роста. В отсутствие вазопрессина происходит остановка роста трансплантированных перевиваемых опухолей [115]. Регрессия опухолевой ткани сопровождается изменением структуры соединительнотканых белков [116]. Можно предположить, что фармакологическое или генетическое выключение вазопрессина существенно изменяет локальную динамику ангиогенеза.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного проекта Института цитологии и генетики СО РАН № 0259-2021-0014.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит описания исследований, выполненных с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Acher R., Chauvet J.* // *Front. Neuroendocrinol.* 1995. V. 16. P. 237–289.
<https://doi.org/10.1006/frne.1995.1009>
2. *Wallis M.* // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2012. V. 179. P. 313–318.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2012.07.030>
3. *Juul K.V., Bichet D.G., Nielsen S., Nørgaard J.P.* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014. V. 306. P. F931–F940.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00604.2013>
4. *Birnbaumer M.* // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. V. 11. P. 406–410.
[https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00304-0](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00304-0)
5. *Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., Habuka M., Tahmasebpoor S., Danielsson A., Edlund K., Asplund A., Sjöstedt E., Lundberg E., Szigartyo C.A., Skogs M., Takanen J.O., Berling H., Tegel H., Mulder J., Nilsson P., Schwenk J.M., Lindskog C., Danielsson F., Mardinoglu A., Sivertsson A., von Feilitzen K., Forsberg M., Zwaalen M., Olsson I., Navani S., Huss M., Nielsen J., Ponten F., Uhlén M.* // *Mol. Cell. Proteomics.* 2014. V. 13. P. 397–406.
<https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>
6. *Phillips P.A., Abrahams J.M., Kelly J.M., Mooser V., Trinder D., Johnston C.I.* // *Endocrinol.* 1990. V. 126. P. 1478–1484.
<https://doi.org/10.1210/endo-126-3-1478>
7. *Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T.* // *Crit. Care.* 2003. V. 7. P. 427–434.
<https://doi.org/10.1186/cc2337>
8. *Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroyama M., Nonoguchi H., Tanoue A.* // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. P. 1813–1864.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2011>
9. *García-Martínez A., Sottile J., Fajardo C., Riesgo P., Camara R., Simal J.A., Lamas C., Sandoval H., Aranda I., Pico A.* // *PLoS One.* 2018. V. 13. P. e0198877.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198877>
10. *Greenberg A., Verbalis J.G.* // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 2124–2130.
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000432>
11. *Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B., Gunther G., Rosenthal W., Vischer U.M.* // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106. P. 107–116.
<https://doi.org/10.1172/JCI9516>
12. *Péqueux C., Breton C., Hagelstein M., Geenen V., Legros J.* // *Lung Canc.* 2005. V. 50. P. 177–188.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.05.027>
13. *Iannucci N.B., Ripoll G.V., Garona J., Cascone O., Ciccia G.N., Gomez D.E., Alonso D.F.* // *Future Med. Chem.* 2011. V. 3. P. 1987–1993.
<https://doi.org/10.4155/fmc.11.152>
14. *Pifano M., Garona J., Capobianco C.S., Gonzalez N., Alonso D.F., Ripoll G.V.* // *Front Oncol.* 2017. V. 7. P. 11.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00011>
15. *Noh J.M., Park W., Huh S.J., Cho E.Y., Choi Y., Lee J.H., Bae D.S.* // *J. Gynecol. Oncol.* 2009. V. 20. P. 215–220.
<https://doi.org/10.3802/jgo.2009.20.4.215>
16. *Garona J., Sobol N.T., Pifano M., Segatori V.I., Gomez D.E., Ripoll G.V., Alonso D.F.* // *Canc. Res. Treat.* 2019. V. 51. P. 438–450.
<https://doi.org/10.4143/crt.2018.040>
17. *Russell W.E., Bucher N.L.* // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver.* 1983. V. 245. P. G321–G324.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1983.245.2.G321>
18. *North W.G., Fay M.J., Longo K.A., Du J.* // *Canc. Res.* 1998. V. 58. P. 1866–1871.
19. *Thibonnier M., Plesnicher C.L., Berrada K., Berti-Matera L.* // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. V. 281. P. E81–E92.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.1.E81>
20. *Thibonnier M., Conarty D.M., Plesnicher C.L.* // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 279. P. H2529–H2539.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2529>
21. *Van Dyke J.M., Bain J.L., Riley D.A.* // *Muscle Nerve.* 2014. V. 49. P. 98–107.
<https://doi.org/10.1002/mus.23880>
22. *Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I.* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. V. 280. P. F972–F979.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.2001.280.6.F972>
23. *Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C., Tangkijvanich P., Yee H.F., Razengurt E.* // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002. V. 282. P. C434–C450.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2001>
24. *Mendoza M.C., Er E.E., Blenis J.* // *Trends Biochem. Sci.* 2011. V. 36. P. 320–328.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2011.03.006>
25. *Yang S.H., Sharrocks A.D., Whitmarsh A.J.* // *Gene.* 2013. V. 513. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.033>
26. *Abe Y., Yoon S.O., Kubota K., Mendoza M.C., Gygi S.P., Blenis J.* // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 14939–14948.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M900097200>
27. *Péqueux C., Keegan B.P., Hagelstein M.T., Geenen V., Legros J.J., North W.G.* // *Endocr. Relat. Canc.* 2004. V. 11. P. 871–885.
<https://doi.org/10.1677/erc.1.00803>
28. *Zhao N., Peacock S.O., Lo C.H., Heidman L.M., Rice M.A., Fahrenholtz C.D., Greene A.M., Magani F., Copello V.A., Martínez M.J., Zhang Y., Daaka Y., Lynch C.C., Burnstein K.L.* // *Sci. Transl. Med.* 2019. V. 11. P. eaaw4636.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw4636>
29. *MacKinnon A.C., Tufail-Hanif U., Wheatley M., Rossi A.G., Haslett C., Seckl M., Sethi T.* // *Br. J. Pharmacol.* 2009. V. 156. P. 36–47.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00003.x>
30. *Sharova N.P., Melnikova V.I., Khegai I.I., Karpova Y.D., Dmitrieva S.V., Astakhova T.M., Afanaseva M.A., Popova N.A., Ivanova L.N., Zakharova L.A.* // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2008. V. 419. P. 93–97.
<https://doi.org/10.1134/S1607672908020129>
31. *Steinwall M., Bossmar T., Brouard R., Laudanski T., Olofsson P., Urban R., Wolff K., Le-Fur G., Akerlund M.* // *Gynecol. Endocrinol.* 2005. V. 20. P. 104–109.
<https://doi.org/10.1080/09513590400021144>

32. Keegan B.P., Akerman B.L., Péqueux C., North W.G. // *Breast. Canc. Res. Treat.* 2006. V. 95. P. 265–277. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9024-8>
33. Zhao N., Peacock S.O., Lo C.H., Heidman L.M., Rice M.A., Fahrnholtz C.D., Greene A.M., Magani F., Copello V.A., Martínez M.J., Zhang Y., Daaka Y., Lynch C.C., Burnstein K.L. // *Sci. Transl. Med.* 2019. V. 11. P. eaaw4636. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw4636>
34. Ripoll G.V., Garona J., Hermo G.A., Gomez D.E., Alonso D.F. // *Anticanc. Res.* 2010. V. 30. P. 5049–5054.
35. Ripoll G.V., Garona J., Pifano M., Farina H.G., Gomez D.E., Alonso D.F. // *Breast. Canc. Res. Treat.* 2013. V. 142. P. 9–18. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2724-6>
36. Tahara A., Saito M., Sugimoto T., Tomura Y., Wada K., Kusayama T., Tsukada J., Ishii N., Yatsu T., Uchida W., Tanaka A. // *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1998. V. 357. P. 63–69. <https://doi.org/10.1007/pl00005139>
37. Ripoll G.V., Pifano M., Garona J., Alonso D.F. // *Front. Oncol.* 2020. V. 9. P. 1490. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01490>
38. Carmeliet P. // *Nat. Med.* 2000. V. 6. P. 389–395. <https://doi.org/10.1038/74651>
39. Ferrara N. // *Kidney Int.* 1999. V. 56. P. 794–814. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x>
40. Apte R.S., Chen D.S., Napoleone Ferrara N. // *Cell.* 2019. V. 176. P. 1248–1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
41. Liu E., Morimoto M., Kitajima S., Koike T., Yu Y., Shiiki H., Nagata M., Watanabe T., Fan J. // *J. Am. Soci. Nephrol.* 2007. V. 18. P. 2094–2104. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006010075>
42. Okabe K., Kobayashi S., Yamada T., Kurihara T., Tai-Nagara I., Miyamoto T., Mukouyama Y.S., Sato T.N., Suda T., Ema M., Kubota Y. // *Cell.* 2014. V. 159. P. 584–596. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.025>
43. Rashidi B.H., Sarhangi N., Aminimoghaddam S., Haghollahi F., Naji T., Amoli M.M., Shahrabi-Farahani M. // *Mol. Biol. Rep.* 2019. V. 46. P. 3445–3450. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04807-6>
44. Jayson G.C., Kerbel R., Ellis L.M., Harris A.L. // *Lancet.* 2016. V. 388. P. 518–529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01088-0)
45. Amoli M.M., Amiri P., Alborzi A., Larijani B., Saba S., Tavakkoly-Bazzaz J. // *Mol. Biol. Rep.* 2012. V. 39. P. 8595–8599. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1713-x>
46. Battinelli E.M., Markens B.A., Italiano J.E. // *Blood.* 2011. V. 118. P. 1359–1369. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334524>
47. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 7. P. 359–371. <https://doi.org/10.1038/nrm1911>
48. Morel M., Vanderstraete M., Cailliau K., Hahnel S., Grevelding C.G., Dissous C. // *PLoS One.* 2016. V. 11. P. e0163283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163283>
49. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., Cross M.J. // *Cell. Signall.* 2007. V. 19. P. 2003–2012. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.05.013>
50. Shibuya M. // *Angiogenesis.* 2006. V. 9. P. 225–230. <https://doi.org/10.1007/s10456-006-9055-8>
51. Nakagawa T., Ohta K., Uetsuki R., Kato H., Naruse T., Murodumi H., Yokoyama S., Sakuma M., Ono S., Takechi M. // *Biochem. Gen.* 2020. V. 58. P. 473–489. <https://doi.org/10.1007/s10528-020-09961-2>
52. Zhou Z., Christofidou-Solomidou M., Garlanda C., DeLisser H.M. // *Angiogenesis.* 1999. V. 3. P. 181–188. <https://doi.org/10.1023/a:1009092107382>
53. Newman P.J., Newman D.K. // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.* 2003. V. 23. P. 953–964. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000071347.69358.D9>
54. Dejana E. // *Nat. Rev. Mol. Biol.* 2004. V. 5. P. 261–270. <https://doi.org/10.1038/nrm1357>
55. Naik T.U., Naik M.U., Naik U.P. // *Front. Biosci.* 2008. V. 13. P. 258–262. <https://doi.org/10.2741/2676>
56. Tzima E., Irani-Tehrani M., Kiosses W.B., Dejana E., Schultz D.A., Engelhardt B., Cao G., DeLisser H., Schwartz M.A. // *Nature.* 2005. V. 437. P. 426–431. <https://doi.org/10.1038/nature03952>
57. Lertkiatmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y., Newman P.J. // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. V. 23. P. 253–259. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000239>
58. Osawa M., Masuda M., Kusano K., Fujiwara K. // *J. Cell. Biol.* 2002. V. 158. P. 773–785. <https://doi.org/10.1083/jcb.200205049>
59. Conway D.E., Breckenridge M.T., Hinde E., Gratton E., Chen C.S., Schwartz M.A. // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 1024–1030. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.049>
60. Ilan N., Cheung L., Pinter E., Madri J.A. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 21435–21443. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001857200>
61. Hua C.T., Gamble J.R., Vadas M.A., Jackson D.E. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 28332–28340. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.43.28332>
62. Pumphrey N.J., Taylor V., Freeman S., Douglas M.R., Bradfield P.F., Young S.P., Lord J.M., Wakelam M.J., Bird I.N., Salmon M., Buckley C.D. // *FEBS Lett.* 1999. V. 450. P. 77–83. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)00446-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)00446-9)
63. Lorenz U. // *Immunol. Rev.* 2009. V. 228. P. 342–359. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00760.x>
64. Qu C.K. // *Cell. Res.* 2000. V. 10. P. 279–288. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290055>
65. Schulze W.X., Deng L., Mann M. // *Mol. Syst. Biol.* 2005. V. 1. P. E1–E13. <https://doi.org/10.1038/msb4100012>
66. Masuda M., Osawa M., Shigematsu H., Harada N., Fujiwara K. // *FEBS Lett.* 1997. V. 408. P. 331–336. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(97\)00457-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(97)00457-2)
67. Cao G., O'Brien C.D., Zhou Z., Sanders S.M., Greenbaum J.N., Makrigiannakis A., DeLisser H.M. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002. V. 282. P. C1181–C1190. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00524.2001>
68. Matsumura T., Wolff K., Petzelbauer P. // *J. Immunol.* 1997. V. 158. P. 3408–3416.

69. Yang S., Graham J., Kahn J.W., Schwartz E.A., Gerritsen M.E. // *Am. J. Pathol.* 1999. V. 155. P. 887–895. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65188-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65188-7)
70. Leu S.J., Lam S.C., Lau L.F. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 46248–46255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209288200>
71. Wong C.W.Y., Wiedle G., Ballestrem C., Wehrle-Haller B., Etteldorf S., Bruckner M., Engelhardt B., Gisler R.H., Imhof B.A. // *Mol. Biol. Cell.* 2000. V. 11. P. 3109–3121. <https://doi.org/10.1091/mbc.11.9.3109>
72. Zhao T., Newman P.J. // *J. Cell. Biol.* 2001. V. 152. P. 65–74. <https://doi.org/10.1083/jcb.152.1.65>
73. Horton M.A. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1997. V. 29. P. 721–725. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(96\)00155-0](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(96)00155-0)
74. Liu Z., Wang F., Chen X. // *Drug. Dev. Res.* 2008. V. 69. P. 329–339. <https://doi.org/10.1002/ddr.20265>
75. Sasaki T., Fässler R., Hohenester E. // *J. Cell. Biol.* 2004. V. 164. P. 959–963. <https://doi.org/10.1083/jcb.200401058>
76. Franzke C.W., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 4005–4008. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400034200>
77. Schottelius M., Laufer B., Kessler H., Wester H.-J. // *Acc. Chem. Res.* 2009. V. 42. P. 969–980. <https://doi.org/10.1021/ar800243b>
78. Beacham D.A., Wise R.J., Turci S.M., Handin R.I. // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 3409–3415.
79. Lopes da Silva M., Cutler D.F. // *Blood.* 2016. V. 128. P. 277285. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-677054>
80. Lenting P.J., Christophe O.D., Denis C.V. // *Blood.* 2015. V. 125. P. 2019–2028. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406>
81. Metcalf D.J., Nightingale T.D., Zenner H.L., Lui-Roberts W.W., Cutler D.F. // *J. Cell. Sci.* 2008. V. 121. P. 19–27. <https://doi.org/10.1242/jcs.03494>
82. Zhou Y.F., Eng E.T., Zhu J., Lu C., Walz T., Springer T.A. // *Blood.* 2012. V. 120. P. 449–458. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405134>
83. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. // *Blood.* 2018. V. 132. P. 132–140. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-76901>
84. Mahabeleshwar G.H., Chen J., Feng W., Somanath P.R., Razorenova O.V., Byzova T.V. // *Cell. Cycle.* 2008. V. 7. P. 335–347. <https://doi.org/10.4161/cc.7.3.5234>
85. Borges E., Jan Y., Ruoslahti E. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 39867–39873. <https://doi.org/10.1074/jbc.M007040200>
86. Reynolds A.R., Hart I.R., Watson A.R., Welti J.C., Silva R.G., Robinson S.D., Da Violante G., Gourlaouen M., Salih M., Jones M.C., Jones D.T., Saunders G., Kostourou V., Perron-Sierra F., Norman J.C., Tucker G.C., Hodivala-Dilke K.M. // *Nat. Med.* 2009. V. 15. P. 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.1941>
87. Somanath P.R., Malinin N.L., Byzova T.V. // *Angiogenesis.* 2009. V. 12. P. 177–185. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9141-9>
88. Starke R.D., Ferraro F., Paschalaki K.E., Dryden N.H., McKinnon T.A., Sutton R.E., Payne E.M., Haskard D.O., Hughes A.D., Cutler D.F., Laffan M.A., Randi A.M. // *Blood.* 2011. V. 117. P. 1071–1080. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-264507>
89. Turner N.A., Moake J.L. // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0140740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140740>
90. Biesemann A., Gorontzi A., Barr F., Gerke V. // *J. Biol. Chem.* 2017. V. 292. P. 11631–11640. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.773333>
91. Goehring A.S., Pedroja B.S., Hinke S.A., Langeberg L.K., Scott J.D. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 33155–33167. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705167200>
92. Carnegie G.K., Means C.K., Scott J.D. // *IUBMB Life.* 2009. V. 61. P. 394–406. <https://doi.org/10.1002/iub.168>
93. Zhang X., Odom D.T., Koo S.-H., Conkright M.D., Cannelieri G., Best J., Chen H., Jenner R., Herbolzheimer E., Jacobsen E., Kadam S., Ecker J.R., Emerson B., Hogenesch J.B., Unterman T., Young R.A., Montminy M. // *PNAS.* 2005. V. 102. P. 4459–4464. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501076102>
94. Conkright M.D., Montminy M. // *Trends Cell. Biol.* 2005. V. 15. P. 457–459. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.07.007>
95. Grandoch M., Roscioni S.S., Schmidt M. // *Br. J. Pharmacol.* 2010. V. 159. P. 265–284. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00458.x>
96. Mansilla Pareja M.E., Gaurón M.C., Robledo E., Aguilera M.O., Colombo M.I. // *PLoS One.* 2019. V. 14. P. e0212202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212202>
97. Rehmann H., Das J., Knipscheer P., Wittinghofer A., Bos J.L. // *Nature.* 2006. V. 439. P. 625–628. <https://doi.org/10.1038/nature04468>
98. Sugawara K., Shibasaki T., Takahashi H., Seino S. // *Gene.* 2016. V. 575. P. 577–583. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.029>
99. Raaijmakers J.H., Bos J.L. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 10995–10999. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800061200>
100. Gupta V.K., Rajala A., Rajala R.V. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 723. P. 777–782. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0631-0_99
101. Qiu W., Zhuang S., von Lintig F.C., Boss G.R., Pilz R.B. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 31921–31929. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003327200>
102. Rodriguez-Viciano P., Sabatier C., McCormick F. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. P. 4943–4954. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.11.4943-4954.2004>
103. Xu S., Khoo S., Dang A., Witt S., Do V., Zhen E., Schaefer E.M., Cobb M.H. // *Mol. Endocrinol.* 1997. V. 11. P. 1618–1625. <https://doi.org/10.1210/mend.11.11.0010>

104. Roskoski R., Jr. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. V. 417. P. 5–10.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.145>
105. Gardner A.M., Vaillancourt R.R., Lange-Carter C.A., Johnson G.L. // *Mol. Biol. Cell.* 1994. V. 5. P. 193–201.
<https://doi.org/10.1091/mbc.5.2.193>
106. Roux P.P., Richards S.A., Blenis J. // *Mol. Cell Biol.* 2003. V. 23. P. 4796–4804.
<https://doi.org/10.1128/MCB.23.14.4796-4804.2003>
107. Waskiewicz A.J., Flynn A., Proud C.G., Cooper J.A. // *EMBO J. England.* 1997. V. 16. P. 1909–1920.
<https://doi.org/10.1093/emboj/16.8.1909>
108. Johannessen M., Delghandi M.P., Moens U. // *Cell. Signal.* 2004. V. 16. P. 1211–1227.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2004.05.001>
109. Li G., Jiang Q., Xu K. // *Biochim.* 2019. V. 163. P. 94–100.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.05.014>
110. D'Amico M., Hulit J., Amanatullah D.F., Zafonte B.T., Albanese C., Bouzahzah B., Fu M., Augenlicht L.H., Donehower L.A., Takemaru K.-I., Moon R.T., Davis R., Lisanti M.P., Michael Shtutman M., Zhurinsky J., Ben-Ze'ev A., Troussard A.A., Dedhar S., Pestell R.G. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 32649–32657.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M000643200>
111. Tigan A.-S., Bellutti F., Kollmann K., Tebb G., Sexl V. // *Oncogene.* 2016. V. 35. P. 3083–3091.
<https://doi.org/10.1038/onc.2015.407>
112. Klochkov S.G., Neganova M.E., Aleksandrova Yu.R. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. P. 891–902.
<https://doi.org/10.1134/S1068162020050118>
113. Salem M.S., El-Helw E.A.E., Derbala H.A.Y. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. P. 77–84.
<https://doi.org/10.1134/S1068162020010094>
114. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. // *Front. Med.* 2015. V. 2. P. 19.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00019>
115. Khegay I.I., Popova N.A., Ivanova L.N. // *Tumour Biol.* 2010. V. 31. P. 569–573.
<https://doi.org/10.1007/s13277-010-0070-4>
116. Khegay I.I., Ivanova L.N. // *Biochem. Gen.* 2015. V. 53. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s10528-015-9665-1>

Vasopressin Reception in Blood Vessels and Proliferation of Endothelial Cells

I. I. Khegay*.*#

#Phone: +7 (383) 363-49-63; e-mail: khegay@bionet.nsc.ru

*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, prosp. Acad. Lavrentieva 10, Novosibirsk, 630090 Russia

Proliferative effects of vasopressin related to a less investigated field of molecular biochemistry of peptide hormones. At the same time, synthetic vasopressin preparations are widely utilized in clinical practice of vessel medicine and oncology. In several cases, vasopressin induces proliferative effects, but this time, it is more actively discussed appeared data concerning antiproliferative features of hormone. Any proliferation is accompanied by tissue neovascularization. Blood vessels express two main types of vasopressin receptors. In this case, it needs actual analysis of vasopressin action mechanisms with pathes to mitogenic and secretory effects in blood vessel cells. The review presented tissue-specificity of vasopressin receptors expression and last data concerning organization of signal transduction of hormonal reception. The attention is focused on smooth muscle cells and platelets expressing V_{1A} types of receptors, and endothelial cells expressing V_2 vasopressin receptors. Detail analysis was done for structure of glycopeptides and enzymes playing the role of intermediators in noncanonical transduction of hormone signal. Particular attention was paid to molecular organization of platelet-endothelium adhesive protein PECAM-1. The integrative glycopeptide PECAM-1 carries out simultaneously structural and signal function, and convert vasoconstrictory effect of V_{1A} reception of vasopressin into reaction of other membrane receptors and intracellular enzymes of blood vessels. Cytoplasmic part of PECAM-1 takes part in inhibition of VEGFR-2 receptor of vascular endothelial growth factor VEGF, the base stimulator of endothelial cells proliferation. Intercellular PECAM-1 dimers activate integrins. Endothelial cells express integrin $\alpha V\beta 3$ and factor von Willebrand. Multimeric molecules of factor von Willebrand take part in cooperation between endothelium and interstitium during local reorganization of vessel network accompanying blood vessels reparation in trauma and tumor progression. Factor von Willebrand aggregates compound of $\alpha V\beta 3$ integrins with other ligands and membrane receptors of endothelial cells and platelets, and fixes cells on basal membrane. V_{1A} receptors of vasopressin activate secretion of VEGF in platelets and proliferation of myocytes. V_2 receptors stimulate exocytosis of Weibel-Palade bodies and secretion of factor von Willebrand in endothelial cells inducing hemotaxis of smooth muscle cells and endothelial cells. Activated $\alpha V\beta 3$ integrins interact physically with VEGFR-2 receptors of endothelial cells and modulate stimulation of angiogenic effects.

Keywords: proliferation, VEGFR-2 receptor, vasopressin receptor V_{1A} , vasopressin receptor V_2 , platelet, endothelial cell, platelet-endothelium PECAM-1, integrin $\alpha V\beta 3$