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

УДК 576.5

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

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

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

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

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

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

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

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

DOI: 10.31857/S0041377120060097

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

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

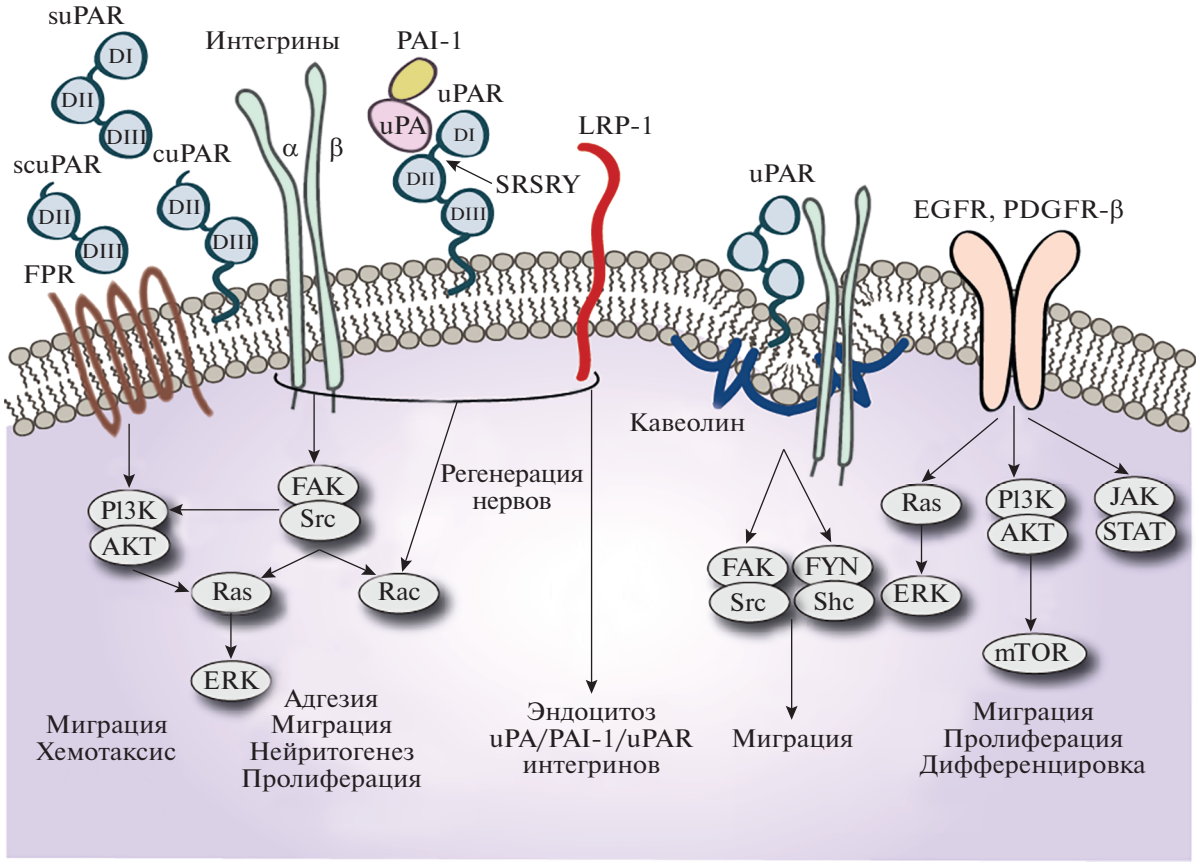

Рис. 1. Мембранные лиганды урокиназного рецептора (uPAR). Рецептор состоит из трех гомологичных доменов (DI, DII и DIII), связанных двумя линкерными последовательностями. uPAR обладает высокой латеральной подвижностью и лабильностью на клеточной мембране за счет наличия GPI-якоря. uPAR опосредует активацию внутриклеточной сигнализации за счет латеральных взаимодействий с рецепторами факторов роста (FRP-рецепторами, рецептором LRP-1) и интегринами и регулирует такие процессы в клетках, как адгезия, миграция, хемотаксис, пролиферация и дифференцировка. Формирование комплекса uPA/uPAR/PAI-1 и его взаимодействие с рецептором LRP-1 приводит к интернализации комплекса с поверхности мембраны, что является одним из механизмов регуляции внеклеточного протеолиза. Обозначения: uPAR – рецептор урокиназы, uPA – урокиназа, PAI-1 – ингибитор плазминогена урокиназного типа, LRP – белок, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности, PDGFR-β – рецептор тромбоцитарного фактора роста-β, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, SRSRY – пептид из аминокислот Ser-Arg-Ser-Arg-Tyr в структуре линкера между доменами DII и DIII рецептора uPAR, FPR – рецептор формил пептида fMLP, suPAR – растворимая форма рецептора урокиназы, scuPAR – растворимая расщепленная форма рецептора урокиназы, cuPAR – расщепленная форма рецептора урокиназы. В *овалах* под мембраной указаны белки, участвующие в сигнальных каскадах.

В зависимости от партнеров, uPAR способен образовывать разные мультибелковые сигнальные комплексы (так называемые интерактомы), состав и функции которых зависят как от типа клеток и тканей, так и от состава внеклеточного матрикса и лигандов. Мультифункциональность uPAR и способность латерально взаимодействовать с различными трансмембранными белками позволяют uPAR участвовать как в регуляции рецептор-лигандных взаимодействий, так и модулировать клеточный ответ.

Известно, что система активаторов плазминогена играет важную роль и широко изучается в контексте нормальных и патологически процессов в нервной системе (Рубина, Ткачук, 2015; Рубина и др., 2018; Шмакова и др., 2019). В настоящее время особое внимание ученых сфокусировано именно на сигнальной роли uPAR и изучении его мембранных партнеров или мембранных лигандов, функции которых широко координируются uPAR.

Далее в обзоре будут детально рассмотрены известные к настоящему времени мембранные лиганды uPAR, вовлеченные в регуляцию функционирования нервной системы, и механизмы реализации uPAR-зависимых эффектов в нейронах. Среди рецепторов, взаимодействующих с мембранносвязанным uPAR, мы рассмотрим интегрины, рецептор N-формилпептида, рецепторы факторов роста и белки эндоцитоза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ uPAR С ИНТЕГРИНАМИ В РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВОВ

Одними из наиболее широко изучаемых мембранных партнеров uPAR являются интегрины (Smith, Marshall, 2010). Интегрины представляют собой гетеродимер, состоящий из нековалентно связанных α- и β-субъединиц, которые опосредуют взаимодействие между внеклеточным матриксом и цитоскелетом (Cheah, Andrews, 2018). Комбинация 18α- и 8β-субъединиц, которые могут формировать 24 варианта уникальных молекул, определяет специфичность и функционирование интегринов (Hynes, 2002). Прямое взаимодействие с uPAR продемонстрировано почти для половины известных интегринов, причем с наибольшей аффинностью к интегринам α3β1 и α5β3. Примечательно, что в составе uPAR обнаружено два участка для связывания с интегринами – в доменах DII и DIII (Degryse et al., 2005; Chaurasia et al., 2006).

Взаимодействие комплекса uPA/uPAR с интегринами регулирует их конформацию, активность и аффинность к другим молекулам, и наоборот: интегрины во многом определяют активность и локализацию uPAR на мембране. За счет взаимодействия с интегринами uPAR может влиять на организацию и функционирование цитоскелета и адгезивных контактов (Semina et al., 2016). Связывание uPAR с интегринами во многом определяет силу и стабильность клеточной адгезии, регулирует миграцию и пролиферацию (Eden et al., 2011). Помимо урокиназы другим специфическим лигандом uPAR является витронектин; образование комплекса uPAR с витронектином индуцирует сигнальный каскад, опосредуемый интегринами, с участием сигнальных белков FAK/Src/Rac1 (Tarui et al., 2001; Ferraris, Sidenius, 2013).

Данная сигнализация является во многом специфичной для каждого интегрина и может включать активацию киназы фокальных контактов (FAK), киназы Src, фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы B (AKT), киназ MAPK (путь Ras/MAPK/ERK), а также малую ГТФазу Rac (в случае взаимодействия uPAR с β1-интегирном) и ядерный сигнальный путь JAK/STAT (в случае взаимодействия uPAR с субъединицей β3 интегринов) (Degryse et al., 2005; Montuori et al., 2013) (рис. 1). Другой лиганд uPAR – sushi repeat protein X-linked 2 (SRPX2) – также активирует внутриклеточный сигналинг через αvβ3-интегрины, киназы PI3K/AKT и сигнальный путь Ras/MAPK/ERK, что способствует ангиогенезу (Liu et al., 2017).

Рецептор uPAR и интегрины играют одну из ключевых ролей как в физиологической миграции нейронов, нейритогенезе (Lino et al., 2014), так и в регенерации нервов после повреждения (Merino et al., 2017). После аксонального повреждения периферического нерва экспрессия как интегринов, так и uPA и uPAR многократно возрастает (Siconolfi, Seeds, 2001; Gardiner et al., 2007; Allodi et al., 2012; Rivellini et al., 2012; Gonzalez-Perez et al., 2016). Участие интегринов в регенерации нервной системы координируется и активируется uPAR. Так, было показано, что стимулирующее действие uPA на миграцию нейронов и нейритогенез опосредуется взаимодействием uPAR с α5β1-интегрином, сопровождается активацией FAK и ее перераспределением в конусы роста, а также реорганизацией цитоскелета (Lino et al., 2014). При ишемическом повреждении головного мозга связывание uPA с uPAR в нейронах приводит к сборке β3-интегринов на постсинаптическом уплотнении, что способствует реорганизации цитоскелета в постсинаптической терминали, восстановлению дендритных шипиков и синаптических контактов, утерянных в результате гипоксии (Merino et al., 2018). Подавление функции интегринов практически полностью нарушает рост регенерирующих нервов (Bouvard et al., 2013).

Наши данные, полученные *in vivo* на модели регенерации периферического нерва после травмы у мышей показали, что отсутствие гена *uPAR* существенно замедляет процесс восстановления, и связанно это именно с отсутствием взаимодействия α5β1-интегрина с uPAR на мембране регенерирующего нерва (Климович, Семина, 2020). При этом у мышей, лишенных гена урокиназы, регенерация нерва по всем параметрам не отличается от мышей дикого типа, что позволяет сделать вывод о том, что, во-первых, отсутствие в системе активной урокиназы может компенсироваться другими протеазами, а, во-вторых, более критичным для роста и регенерации нервов служит именно возможность латерального взаимодействия uPAR с интегринами, что обеспечивает адгезию на конусе роста и восстановление аксонов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ uPAR С РЕЦЕПТОРАМИ ХЕМОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ НАПРАВЛЕННОГО РОСТА НЕЙРИТОВ

Помимо интегринов, uPAR взаимодействует с белками принципиально другой группы – рецепторами N-формил пептида fMet-Leu-Phe (fMLP) из суперсемейства рецепторов, ассоциированных с большими G белками (G-protein coupled receptor, GPCR) (Resnati et al., 2002; Paulis de et al., 2004). Изначально fMLP был описан как пептид бактериального происхождения, высвобождаемый при инфекции и активирующий хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления. Рецепторы пептида fMLP (рецепторы FPR) относятся к семейству хемокиновых рецепторов, необходимых для реализации иммунного ответа. Позднее семейство рецепторов fMLP (FPR1, FPR2, FPR3 или по предыдущей классификации FPR, FPRL1, FPRL2 соответственно), изначально обнаруженное на поверхности лейкоцитов, было найдено практически на всех клетках, в том числе на клетках сосудов, нейронах, глии и т.д., где его основной ролью, как предполагается, являет-

ся регуляция направленного движения клетки по градиенту хемоаттрактанта (Yang et al., 2008).

Известно, что uPA-индуцируемая миграция происходит только при одновременном экспонировании uPAR и FPR на мембране (Resnati et al., 2002). При этом uPAR в значительной степени необходим для правильного функционирования FPR: для fMLP-зависимой миграции требуется присутствие uPAR на мембране клеток, а подавление uPAR, но не uPA, резко снижает хемотаксис клеток (Gyetko et al., 1994; Paulis de et al., 2004). Рецептор FPR напрямую взаимодействует с пептидом SRSRY в последовательности uPAR человека ($uPAR_{88–92}$), расположенным между доменами DI и DII в составе uPAR. При этом экспонирование или доступность пептида SRSRY возрастает за счет конформационного изменения uPAR при его протеолитическом расщеплении, происходящем под действием активной uPA и ряда других протеаз. Кроме того, растворимый рекомбинантный фрагмент uPAR ($uPAR_{84-95}$) может сам по себе являться лигандом FPR и стимулировать миграцию клеток через активацию рецептора FPR (Gyetko et al., 1994).

Активация FPR, реализуемая за счет связывания с uPAR, включает мобилизацию кальциевой сигнализации, стимуляцию пути PI3K/AKT, киназ MAPK (Ras/MAPK/ERK) (рис. 1). Именно uPAR способствует сборке на мембране комплекса FPR с интегринами и запускает внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к активации миграции клеток (Gorrasi et al., 2014). Влияние uPAR на увеличение секреции и активацию uPA также осуществляется за счет взаимодействия с FPR и интегринами, что дополнительно способствует клеточной миграции (Montuori et al., 2013). Формирование комплекса uPA/uPAR/FPR может приводить к избыточной генерации активных форм кислорода, которые детектируются при различных патологических состояниях у человека, например, при системной склеродермии (Napolitano et al., 2018).

Предполагается, что рецепторы семейства FPR в нейронах и клетках глии играют важную роль в регуляции пролиферации, нейропротекции, а также в регуляции нейроэндокринных процессов. В глиальных клетках FPR является трансактиватором рецептора эпидермального фактра роста (EGFR) (Huang et al., 2007). Активация EGFR происходит при непосредственном участии fMLP, который активирует FPR, что вызывает фосфорилирование EGFR по Tyr-992 и его переход в активное состояние. Эта последовательность сигнальных событий нарушается при введении специфического ингибитора Src-киназы, что позволяют предполагать важную роль Src в качестве связующего звена между рецепторами FPR и EGRF (Huang et al., 2007). Подробнее о взаимодействии EGRF и uPAR сказано ниже.

Обнаружив стимулирующее влияние урокиназы и ее рецептора на рост аксонов на модели спинального ганглия в Матригеле *ex vivo* (Semina et al., 2016), мы показали принципиально новый механизм функционирования uPAR в периферической нервной системе. Оказалось, что траектория и скорость роста регенерирующих нейритов, отрастающих от спинальных ганглиев в толщу Матригеля, зависят от присутствия растворимого uPAR, что предполагает хемотактические эффекты uPAR. Следует отметить, что блокирование FPRL1 рецептора подавляет стимулирующие эффекты uPAR на рост нейритов (Климович, Семина, 2020). При этом uPAR и FPRL1 экспрессируются и солокализуются не только в аксонах нейронов, но и в конусах их роста – концевых отделах аксона, регулирующих траекторию роста. Мы предположили, что в нейронах uPAR функционирует как навигационная молекула, опосредующая направленный рост аксонов. Ранее опубликованные нашим коллективом данные о том, что в клетках Neuro2a, дифференцированных в нейроны, uPAR экспрессируется на конусе роста аксонов, а блокирование uPAR нарушает траекторию роста аксонов и усиливает их ветвление, подтверждает высказанное предположение (Semina et al., 2016).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ uPAR С РЕЦЕПТОРАМИ ФАКТОРОВ РОСТА В ПРОЦЕССАХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ НЕЙРОНОВ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Помимо интегринов и FRP, uPAR может также взаимодействовать на мембране с рецепторами факторов роста – EGFR и PDGFR-β. Рецептор EGFR (или Erb1/HER1) принадлежит к большому семейству трансмембранных рецепторных тирозиновых киназ, которое кроме Erb1/HER1 включает белки-рецепторы: ErbB2/Neu/HER2, ErbB3/HER3 и ErbB4/HER4. Помимо классического лиганда EGF (эпидермального фактора роста), в активации этих рецепторов принимают участие HB-EGF (гепарин-связывающий EGF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α), амфирегулин (AR) и др. Взаимодействие EGFR с лигандами вызывает димеризацию EGFR, активацию киназной активности внутриклеточных доменов рецептора, и транс(ауто)фосфорилирование по тирозиновым остаткам на С-конце пептидной цепи рецептора (Wee, Wang, 2017). Активированный таким образом С-конец EGFR инициирует каскад нисходящих сигнальных посредников, которые, в свою очередь, активируют широкий спектр внутриклеточной сигнализации, ответственной за клеточный цикл, пролиферацию, миграцию, дифференцировку (Bakker et al., 2017).

Связывание uPA с uPAR запускает внутриклеточную сигнализацию, подобную той, которая происходит при активации EGFR, а запуск внутриклеточной сигнализации с участием EGF в некоторых клетках происходит с обязательным присутствием uPAR, что предполагает модулирующее влияние uPAR на EGFR в активации сигнализации с непосредствен-

ным участием его основного лиганда EGF (Jo et al., 2007). Хотя некоторое время считали, что EGFR может быть прямым мембранным лигандом uPAR, в последнее время исследователи склоняются к тому, что данное взаимодействие осуществляется посредством интегринов. Обнаружение цитоплазматического сигнального посредника между uPAR и EGFR – киназы Src – подтверждает гипотезу о взаимодействии uPAR и EGFR не за счет прямого контакта на цитоплазматической мембране, а по механизму непрямой активации через интегрины с участием внутриклеточных сигнальных киназ (Jo et al., 2003; Eden et al., 2011).

Латеральное взаимодействие uPA с uPAR приводит к трансактивации EGFR, и это является важным пусковым фактором для активации ERK и транскрипционного фактора STAT, что ведет к активации пролиферации, миграции, дифференцировке (D'Alessio, Blasi, 2009) (рис. 1). Нами было показано, что подавление эндогенной экспрессии uPAR в клетках нейробластомы Neuro2a снижает активацию ERK, AKT, STAT1 и уменьшает пролиферацию клеток (Rysenkova et al., 2018; Semina et al., 2020). Блокирование uPAR в этих же клетках уже в первые минуты (5–30 мин) полностью подавляет активацию EGFR и его нисходящего сигнального посредника ERK1/2, а в более отдаленные сроки (24–72 ч) приводит к запуску про-апоптотической сигнализации с участием киназ p38, AKT и Src, отражающей гибель нейронов по пути каспазо-зависимого апоптоза и деградации ДНК (Рысенкова и др., 2019; Семина и др., 2019). В конечном счете блокирование uPAR вызывает гибель клеток, что позволяет рассматривать uPAR не только как модулятор сигнализации EGFR, но и как важного участника uPAR/EGFR комплекса, обеспечивающего выживаемость нейронов (данные готовятся к опубликованию).

Макромолекулярный комплекс интегрина αvβ3 с uPAR и EGFR в некоторых работах называется uPAR-пролиферасомой, чтобы подчеркнуть митогенный характер данного взаимодействия (Eden et al., 2018). Было также показано, что EGF стимулирует экспрессию uPAR на уровне мРНК и в том числе, на уровне активации промотора гена *uPAR* с участием киназы ERK1/2 и активации транскрипционных факторов AP-1 (activator protein-1) и NF-κB (Baek et al., 2008).

Экспрессия EGFR и его лигандов увеличивается в различных областях головного мозга при травме и предполагают, что это явление лежит в основе механизмов, связанных с нейропротекцией и регенерацией нервной ткани. Так, введение EGF при ишемическом или травматическом поражении головного мозга снижает тяжесть поражения и приводит к функциональным улучшениям (Sun et al., 2010; Peng et al., 2020). Дальнейшее изучение роли EGFR и его регуляции со стороны uPAR в нервной ткани (головном мозге) поможет выявить новые терапевтические стратегии в лечении патологий, связанных с нейродегенеративными состояниями, ишемией и опухолями головного мозга.

Рецептор тромбоцитарного фактора роста-β (PDGFR-β). Этот рецептор также принадлежит к семейству трансмембранных рецепторных тирозиновых киназ. Как и в случае EGFR, связывание uPA с uPAR индуцирует взаимодействие с PDGFR-β и его активацию, что приводит к активации внутриклеточной сигнализации, стимулирующей пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов (Kiyan et al., 2005). Вероятным сигнальным посредником в этом случае является белок SHP-2 (PTPN11), который под действием uPA/uPAR собирается в липидных плотах и фосфорилируется при наличии активного PDGFR-β (Kiyan et al., 2009). Есть данные, что активация PDGFRβ uPAR происходит не напрямую, а через интегрины, как и в случае с EGFR. Так, PDGFR-β-зависимая миграция мезенхимных стромальных клеток требует активации uPAR и солокализации его с β1-интегрином (Chabot et al., 2015). Кроме того, показано, что uPA за счет ограниченного протеолиза активирует белок PDGF-DD, лиганд рецептора PDGFRβ, и таким образом активный комплекс uPA/uPAR регулирует активацию PDGFβ за счет локального периклеточного увеличения PDGF-DD (Ehnman et al., 2009). В этой же работе было обнаружено, что в отсутствие PDGFRβ почти полностью подавляется uPA-стимулируемая миграция, что предполагает важную роль PDGFRβ как мембранного лиганда uPAR (Ehnman et al., 2009). Рецептор PDGFRβ играет важную роль при различных патологических состояниях головного мозга (Kyyriäinen et al., 2017; Zhou et al., 2019), поэтому дальнейшее изучения роли uPAR в регуляции активности PDGFRβ в нервной ткани является крайне актуальным.

РЕГУЛЯЦИЯ МЕМБРАННОЙ ЭКСПРЕССИИ uPAR БЕЛКАМИ ЭНДОЦИТОЗА

Рецептор эндоцитоза LRP-1. Другими мембранными лигандами uPAR являются белки семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLR), в частности, белок LRP-1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности (Eden et al., 2011). Данные рецепторы, помимо липидного метаболизма, отвечают за регуляцию многих сигнальных процессов, главным образом за счет осуществления клатрин-зависимого эндоцитоза и мембранной (внеклеточной) представленности различных молекул, в том числе uPAR (Gonias et al., 2011; Mao et al., 2017). Белок LRP-1 участвует в эндоцитозе комплекса uPA/PAI-1/uPAR, при котором PAI-1 и uPA подвергаются внутриклеточному протеолизу, а uPAR и LRP-1 рециркулируют на мембрану (Nykjar et al., 1997; Czekay et al., 2011). Однако рециркуляция uPAR происходит не полностью, поэтому представленность рецептора на мембране в результате действия LRP-1 снижается (Gonias et al., 2011) (рис. 1). Стоит отметить, что свободная uPA имеет низкую

афинность к LRP-1 и почти не подвергается эндоцитозу, как и урокиназа, связанная с uPAR, за счет того, что рецептор экранирует участок связывания с LRP-1 (Czekay et al., 2003). Нами было недавно показано, что в отсутствие uPAR в клетках нейробластомы урокиназа проникает в ядро, не подвергаясь лизосомальной деградации (Semina et al., 2020). Регулировать уровень мембранной представленности uPAR за счет эндоцитоза способны и другие члены семейства LDLR, такие как VLDLR, SorLA/LR11 и LRP1B (Gonias et al., 2011), но с меньшей скоростью (Gliemann et al., 2004).

Мультирецепторные мембранные комплексы, формируемые с участием комплекса uPA/PAI-1/uPAR, LRP-1 и интегринов, могут подвергаться интернализации, что приводит к нарушению клеточной адгезии (Czekay et al., 2003). Так, действие фактора роста сосудов VEGF на эндотелиальные клетки стимулирует эндоцитоз комплекса, состоящего из α5β1-интегрина, uPAR и LRP, что снижает адгезию эндотелиальных клеток и способствует их миграции. В отсутствие uPAR, добавление VEGF не вызывает эндоцитоза α5β1-интегрина, что нарушает инвазию и миграцию эндотелиальных клеток (Alexander et al., 2012). На модели фибробластов было показано, что подавление LRP-1-зависимого эндоцитоза приводит к увеличению мембранного uPAR, активации Rac1 и увеличению миграции (Weaver et al., 1997; Ma et al., 2002). Напротив, нокаут uPAR может приводить к снижению экспрессии LRP-1 на мембране и накоплению урокиназы и PAI-1 во внеклеточной среде (Zhang et al., 2004).

Помимо участия в эндоцитозе, рецептор LRP-1 может передавать внутриклеточные сигналы при связывании с различными лигандами, среди которых uPA, PAI-1 и различные рецепторы, в том числе β1-интегрины и uPAR (Mao et al., 2017). Так, было обнаружено, что при повреждении аксонов LRP-1 перестает выполнять функцию рецептора для эндоцитирования комплекса uPA/uPAR/LRP-1, а опосредует сборку комплекса uPA/uPAR/β1-интегрины с последующей активацией внутриклеточного сигналинга через Rac1, стимулирующего регенерацию аксонов (Merino et al., 2017). На конусе роста регенерирующих аксонов экспрессия LRP-1 повышена, а блокирование связывания uPAR с LRP1 подавляет стимулированный урокиназой рост аксонов, что также указывает на роль LRP-1 в активации uPAR-зависимого клеточного сигналинга с участием uPA (Diaz et al., 2017; Diaz, Yepes, 2018).

Многочисленными исследованиями была показана роль LRP-1 в передаче сигналов от uPAR к ERK (Czekay et al., 2003; Gonias et al., 2011). Однако до сих пор остается неясным, как происходит регуляция функционирования LRP-1 и его функциональное переключение с рецептора для эндоцитоза на белок, регулирующий сборку комплекса uPA/uPAR/β1-интегрины и внутриклеточную сигнализацию. Также остается невыясненным, имеет ли взаимодействие LRP-1 с uPAR прямое влияние на LRP-1-опосредованную сигнализацию, или имеет косвенные последствия и опосредуется через эндоцитоз.

Кавеолин. Кавеолы являются подвидом липидных плотов и представляют собой небольшие впячивания цитоплазматической мембраны, которые играют важную роль в эндоцитозе и передаче внутриклеточного сигнала. Кавеолы образованы трансмембранными белками кавеолинами (Cav1, Cav2, Cav3) и богаты холестерином и сфинголипидами. Как и в липидных плотах, uPAR часто собирается в кавеолах и может взаимодействовать с белками кавеолинами (Stahl, Mueller, 1995; Lupu et al., 1997; Schwab et al., 2001). Примечательно, что преимущественное скопление uPAR в кавеолах и липидных плотах зависит от состава мембранных липидов. Так, добавление ганглиозида GM1 стимулирует сборку uPAR в кавеолах, увеличивает внутриклеточную активацию ERK и способствует инвазии эндотелиальных прогениторных клеток (Kiyan et al., 2009).

Установлено, что uPAR формирует сигнальный комплекс с β1-интегрином/Cav1 (рис. 1). При таком взаимодействии может происходить активация классического пути от интегринов FAK/Src, что стимулирует клеточную инвазию и миграцию (Parat, Riggins, 2012). Однако в другом исследовании на модели фибробластов было показано, что uPAR-контролируемое перемещение α5β1-интегрина в липидные рафты вызывает активацию пути Fyn/Shc, передаваемого α-интегринами при взаимодействии с Cav1 и uPAR, вместо классического пути от β-интегринов FAK/Src. Возможно, специфичность данной сигнализации обуславливается типом мембранного комплекса, собираемого вокруг uPAR. Блокирование Fyn/Shc, а не FAK/Src, серьезно нарушало миграцию фибробластов, стимулируемую uPAR (Grove et al., 2014).

Подавление экспрессии кавеолина нарушает образование β1-интегрином/Cav1 комплекса с семейством Src-киназ и приводит к снижению uPA/uPAR-опосредованной активации интегринов, подавлению адгезии и миграции клеток (Wei et al., 1999; Schwab et al., 2001; Cavallo-Medved et al., 2005; Sahores et al., 2008). Более того, кавеолин регулирует активность EGFR, который образует высокомолекулярный комплекс с интегринами и uPAR и локализуется в кавеолах, что может приводить как к его активации (Agelaki et al., 2009; Xu et al., 2014), так и подавлению активности EGFR (Eden et al., 2011; Parat, Riggins, 2012). Возможно, это определяется составом макромолекулярного комплекса, формируемого uPAR в кавеолах.

Семейство маннозных рецепторов. Рецептор uPAR также взаимодействует с двумя белками семейства маннозных рецепторов: рецептор маннозо-6-фосфата (MPR, инсулиноподобный рецептор фактора роста II) и uPAR-ассоциированный белок (uPARAP)/Endo180, однако данные взаимодействия

остаются наименее изученными. Эти два рецептора имеют сходную структуру, оба являются рецепторами эндоцитоза, однако оказывают разное действие на функционирование uPAR. MPR блокирует сигнализацию с участием uPAR, что приводит к подавлению миграции и инвазии клеток, вероятно, за счет интернализации uPAR и (или) за счет координирования протеолитического расщепления uPAR (Eden et al., 2011).

Белок uPARAP/Endo180 является рецептором эндоцитоза коллагена и участвует в его интернализации и деградации коллагена, независимо от uPA/uPAR (Messaritou et al., 2009; Melander et al., 2015). Функциональная роль взаимодействия uPAR-Endo180 в нервной ткани недостаточно изучена. Экспрессия Endo180 коррелирует с миграцией нормальных клеток, а также инвазией и метастазированием раковых клеток (Eden et al., 2011). Endo180 играет важную роль в регуляции uPA/uPAR-опосредованной миграции клеток по градиенту урокиназы (Sturge et al., 2003). Рецептор Endo180 также является важным фактором выживаемости клеток глиом и глиобластом (Behrendt, 2004; Huijbers et al., 2010). Учитывая крайне важную роль uPAR и урокиназной системы в процессах опухолевого роста (Noh et al., 2013), можно предположить, что взаимодействие uPARAP/Endo180 с uPAR скорее определяет патологические процессы опухолевой прогрессии в головном мозге.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, uPAR является мультифункциональным белком, осуществляющим интеграцию таких клеточных процессов, как взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом, внеклеточный протеолиз и активация внутриклеточной сигнализации. Модуляция клеточных процессов с участием uPAR происходит за счет его взаимодействия с лигандами (урокиназой uPA и витронектином), а также за счет латеральных взаимодействий uPAR с различными типами рецепторов и белками-партнерами. Появившиеся в литературе в последнее время данные о роли урокиназного рецептора в инициации и сборке крупных белковых комплексов расширили наши представления о функциях uPAR в таких процессах, как адгезия, миграция, хемотаксис, пролиферация и дифференцировка различных типов клеток. В последнее время накапливаются данные о самостоятельных эффектах урокиназного рецептора, не связанных с присутствием урокиназы.

Нарушения экспрессии или функционирования урокиназного рецептора ассоциированы с различными патологиями нервной системы, сосудов и опухолевого роста у человека и животных. Принципиально новым свойством урокиназной системы и в частности, uPAR, может быть навигационная функция, благодаря которой экспрессия uPAR в нейронах не только регулирует их миграцию в кору, но и помогает в аксонах выбрать правильное направление, что при морфогенезе головного мозга опосредует формирование его структур, межнейронное взаимодействие и нейронные сети. Латерально взаимодействуя с рецепторами факторов роста, uPAR меняет их внутриклеточную сигнализацию, ответственную за дифференцировку и выживаемость нейронов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментов с участием животных или людей авторы не проводили.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Климович П.С., Семина Е.В. 2020. Механизмы участия рецептора урокиназы в направленном росте аксонов. Молекулярная биология. Т. 54. № 1. С. 103. (*Klimovich P.S., Semina E.V.* 2020. Mechanisms of Participation of the Urokinase Receptor in Directed Axonal Growth. Molecular Biology. V. 54. P. 89.)

Рубина К.А., Семина Е.А., Балацкая М.Н., Плеханова О.С., Ткачук В.А. 2018. Механизмы регуляции направленного роста нервов и сосудов компонентами фибринолитической системы и GPI-заякоренными навигационными рецепторами. Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. Т. 104. № 9. С. 1001. (*Rubina K.A., Semina E.V., Balatskaya M.N., Plekhanova O.S., Tkachuk V.A.* 2018 / Mechanisms of regulation of the targeted grown of nerves and vessels by components of the fibrinolytic system and GPI-anchored navigation receptors. Neurosci. Behavioral Physiol. V. 50. P. 217.)

Рубина К.А., Ткачук В.А. 2015. Навигационные рецепторы в нервной и сердечно-сосудистой системах. Биохимия. Т. 80. № 10. С. 1503. (*Rubina K.A., Tkachuk V.A.* 2015. Guidance receptors in the nervous and cardiovascular systems. Biochemistry (Moscow). V. 80. P. 1235.)

Рысенкова К.Д., Семина Е.В., Климович П.С., Рубина К.А., Ткачук В.А. 2019. Молекулярные механизмы участия рецептора урокиназы и EGFR в пролиферациии дифференцировке клеток нейробластомы. Acta Naturae, Т. 1. С. 72. (R*ysenkova K.D., Semina E.V., Klimovich P.S., Rubina K.A., Tkachuk V.A.* 2019. Molecular mechanisms of the participation of urokinase receptor and EGFR in proliferation and differentiation of neuroblastoma cells. Acta Naturae. V. 1. P. 72.)

Семина Е.В., Рубина К.А., Рысенкова К.Д., Климович П.С., Карагяур М.Н., Ткачук В.А. 2019. Молекулярные механизмы участия урокиназной системы в направленном росте аксонов, дифференцировке и выживаемости нейронов и регенерации нервов. Гены и Клетки. Т. 14. С. 209. (*Semina E.V., Rubina K.A., Rysenkova K.D., Klimovich P.S., Karagyaur M.N., Tkachuk V.A.* 2019. Molecular

mechanisms of the participation of the urokinase system in the directed axonal growth, differentiation and survival of neurons, and nerve regeneration. Genes Cells. V. 14. P. 209.)

Шмакова А.А., Рубина К.А., Анохин К.В., Ткачук В.А., Семина Е.В. 2019. Роль системы активаторов плазминогена в патогенезе эпилепсии. Биохимия. Т. 84. № 9. С. 1211. (*Shmakova A.A., Rubina K.A., Anokhin K.V., Tkachuk V.A., Semina E.V.* 2019 The role of plasminogen activator system in the pathogenesis of epilepsy. Biochemistry (Moscow). V. 84. P. 979.)

Agelaki S., Spiliotaki M., Markomanolaki H., Kallergi G., Mavroudis D., Georgoulias V., Stournaras C. 2009. Caveolin-1 regulates EGFR signaling in MCF-7 breast cancer cells and enhances gefitinib-induced tumor cell inhibition. Cancer Biol. Ther. V. 8. P. 1470.

Alexander R.A., Prager G.W., Mihaly-Bison J., Uhrin P., Sunzenauer S., Binder B.R., Schütz G.J., Freissmuth M., Breuss J.M. 2012. VEGF-induced endothelial cell migration requires urokinase receptor (uPAR)-dependent integrin redistribution. Cardiovasc. Res. V. 94. P. 125.

Allodi I., Udina E., Navarro X. 2012. Specificity of peripheral nerve regeneration: Interactions at the axon level. Prog. Neurobiol. V. 98. P. 16.

Baek M.K., Kim M.H., Jang H.J., Park J.S., Chung I.J., Shin B.A., Ahn B.W., Jung Y.D. 2008. EGF stimulates uPAR expression and cell invasiveness through ERK, AP-1, and NF-kappaB signaling in human gastric carcinoma cells. Oncol. Rep. V. 20. P. 1569.

Bakker J., Spits M., Neefjes J., Berlin I. 2017. The EGFR odyssey – from activation to destruction in space and time. J. Cell. Sci. V. 130. P. 4087

Barinka C., Parry G., Callahan J., Shaw D.E., Kuo A., Bdeir K., Cines D.B., Mazar A., Lubkowski J. 2006. Structural basis of interaction between urokinase-type plasminogen activator and its receptor. J. Mol. Biol. V. 363. P. 482.

Behrendt N. 2004. The urokinase receptor (uPAR) and the uPAR-associated protein (uPARAP/Endo180): Membrane proteins engaged in matrix turnover during tissue remodeling. Biol. Chem. V. 385. P. 103.

Bouvard D., Pouwels J., Franceschi N. De, Ivaska J. 2013. Integrin inactivators: balancing cellular functions in vitro and in vivo. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 14. P. 430.

Cavallo-Medved D., Mai J., Dosescu J., Sameni M., Sloane B.F. 2005. Caveolin-1 mediates the expression and localization of cathepsin B, pro-urokinase plasminogen activator and their cell-surface receptors in human colorectal carcinoma cells. J. Cell Sci. V. 118. P. 1493.

Chabot V., Dromard C., Rico A., Langonné A., Gaillard J., Guilloton F., Casteilla L., Sensebé L. 2015. Urokinase-type plasminogen activator receptor interaction with β1 integrin is required for platelet-derived growth factor-AB-induced human mesenchymal stem/stromal cell migration. Stem Cell Res. Ther. V. 6. P. 188.

Chaurasia P., Aguirre-Ghiso J.A., Liang O.D., Gardsvoll H., Ploug M., Ossowski L. 2006. A region in urokinase plasminogen receptor domain III controlling a functional association with α5β1 integrin and tumor growth. J. Biol. Chem. V. 281. P. 14852.

Cheah M., Andrews M. 2018. Integrin activation: Implications for axon regeneration. Cells. V. 7. P. 20.

Cunningham O., Andolfo A., Santovito M.L., Iuzzolino L., Blasi F., Sidenius N. 2003. Dimerization controls the lipid raft partitioning of uPAR/CD87 and regulates its biological functions. EMBO J. V. 22. P. 5994.

Czekay R.-P.P., Aertgeerts K., Curriden S.A., Loskutoff D.J. 2003. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. J. Cell Biol. V. 160. P. 781.

Czekay R.-P., Wilkins-Port C.E., Higgins S.P., Freytag J., Overstreet J.M., Klein R.M., Higgins C.E., Samarakoon R., Higgins P.J. 2011. PAI-1: an integrator of cell signaling and migration. Int. J. Cell Biol. V. 2011. P. 562481.

D'Alessio S., Blasi F. 2009. The urokinase receptor as an entertainer of signal transduction. Front. Biosci. V.14. P. 4575.

Degryse B. 2011. The urokinase receptor system as strategic therapeutic target: Challenges for the 21st century. Curr. Pharm. Des. V. 17. P. 1872.

Degryse B., Resnati M., Czekay R.-P., Loskutoff D.J., Blasi F. 2005. Domain 2 of the urokinase receptor contains an integrin-interacting epitope with intrinsic signaling activity. J. Biol. Chem. V. 280. P. 24792.

Diaz A., Merino P., Manrique L.G., Ospina J.P., Cheng L., Wu F., Jeanneret V., Yepes M. 2017. A cross talk between neuronal urokinase-type plasminogen activator (uPA) and astrocytic uPA receptor (uPAR) promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the ischemic brain. J. Neurosci. V. 37. P. 10310.

Diaz A., Yepes M. 2018. Urokinase-type plasminogen activator promotes synaptic repair in the ischemic brain. Neural Regen. Res. V. 13. P. 232.

Eden G., Archinti M., Arnaudova R., Andreotti G., Motta A., Furlan F., Citro V., Cubellis M.V., Degryse B. 2018. D2A sequence of the urokinase receptor induces cell growth through αvβ3 integrin and EGFR. Cell. Mol. Life Sci. V. 75. P. 1889.

Eden G., Archinti M., Furlan F., Murphy R., Degryse B. 2011. The urokinase receptor interactome. Curr. Pharm. Des. V. 17. P. 1874.

Ehnman M., Li H., Fredriksson L., Pietras K., Eriksson U. 2009. The uPA/uPAR system regulates the bioavailability of PDGF-DD: Implications for tumour growth. Oncogene. V. 28. P. 534.

Ferraris G., Sidenius N. 2013. Urokinase plasminogen activator receptor: A functional integrator of extracellular proteolysis, cell adhesion, and signal transduction. Semin. Thromb. Hemost. V. 39. P. 347.

Gardiner N.J., Moffatt S., Fernyhough P., Humphries M.J., Streuli C.H., Tomlinson D.R. 2007. Preconditioning injury-induced neurite outgrowth of adult rat sensory neurons on fibronectin is mediated by mobilisation of axonal α5 integrin. Mol. Cell. Neurosci. V. 35. P. 249.

Gliemann J., Hermey G., Nykjær A., Petersen C.M., Jacobsen C., Andreasen P.A. 2004. The mosaic receptor sorLA/LR11 binds components of the plasminogen- activating system and platelet-derived growth factor-BB similarly to LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein), but mediates slow internalization of bound ligand. Biochem. J. V. 381. P. 203.

Gonias S.L., Gaultier A., Jo M. 2011. Regulation of the Urokinase Receptor (uPAR) by LDL Receptor-related Protein-1 (LRP1). Curr. Pharm. Des. V. 17. P. 1962.

Gonzalez-Perez F., Alé A., Santos D., Barwig C., Freier T., Navarro X., Udina E. 2016. Substratum preferences of motor

and sensory neurons in postnatal and adult rats. Eur. J. Neurosci. 43(3) : 431–442.

Gorrasi A., Li Santi A., Amodio G., Alfano D., Remondelli P., Montuori N., Ragno P. 2014. The urokinase receptor takes control of cell migration by recruiting integrins and FPR1 on the cell surface. PLoS One. V. 9. P. e86352. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086352

Grove L.M., Southern B.D., Jin T.H., White K.E., Paruchuri S., Harel E., Wei Y., Rahaman S.O., Gladson C.L., Ding Q., Craik C.S., Chapman H.A., Olman M.A. 2014. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) ligation induces a raft-localized integrin signaling switch that mediates the hypermotile phenotype of fibrotic fibroblasts. J. Biol. Chem. V. 289. P. 12791.

Gyetko M.R., Todd R.F., Wilkinson C.C., Sitrin R.G. 1994. The urokinase receptor is required for human monocyte chemotaxis *in vitro*. J. Clin. Invest. V. 93. P. 1380.

Huang J., Hu J., Bian X., Chen K., Gong W., Dunlop N.M., Howard O.M.Z., Ji M.W. 2007. Transactivation of the epidermal growth factor receptor by formylpeptide receptor exacerbates the malignant behavior of human glioblastoma cells. Cancer Res. V. 67. P. 5906.

Huijbers I.J., Iravani M., Popov S., Robertson D., Al-Sarraj S., Jones C., Isacke C.M. 2010. A role for fibrillar collagen deposition and the collagen internalization receptor endo180 in glioma invasion. PLoS One. V. 5. P. e9808. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009808

Hynes R.O. 2002. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell. V. 110. P. 673.

Jo M., Thomas K.S., O'Donnell D.M., Gonias S.L. 2003. Epidermal growth factor receptor-dependent and -independent cell-signaling pathways originating from the urokinase receptor. J. Biol. Chem. V. 278. P. 1642.

Jo M., Thomas K.S., Takimoto S., Gaultier A., Hsieh E.H., Lester R.D., Gonias S.L. 2007. Urokinase receptor primes cells to proliferate in response to epidermal growth factor. Oncogene. V. 26. P. 2585.

Johnsen M., Lund L.R., Rømer J., Almholt K., Danø K. 1998. Cancer invasion and tissue remodeling: Common themes in proteolytic matrix degradation. Curr. Opin. Cell Biol. V. 10. P. 667.

Kiyan J., Haller H., Dumler I. 2009. The tyrosine phosphatase SHP-2 controls urokinase-dependent signaling and functions in human vascular smooth muscle cells. Exp. Cell Res. V. 315. P. 1029.

Kiyan J., Kiyan R., Haller H., Dumler I. 2005. Urokinase-induced signaling in human vascular smooth muscle cells is mediated by PDGFR-β. EMBO J. V. 24. P. 1787.

Kyyriäinen J., Ekolle Ndode-Ekane X., Pitkänen A. 2017. Dynamics of PDGFRβ expression in different cell types after brain injury. Glia. V. 65. P. 322.

Lino N., Fiore L., Rapacioli M., Teruel L., Flores V., Scicolone G., Sánchez V. 2014. uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neuritogenesis. Dev. Dyn. V. 243. P. 676.

Liu K., Fan J., Wu J. 2017. Sushi repeat-containing protein X-linked 2 promotes angiogenesis through the urokinase-type plasminogen activator receptor dependent integrin αvβ3/focal adhesion kinase pathways. Drug Discov. Ther. V. 11. P. 212.

Lupu C., Goodwin C.A., Westmuckett A.D., Emeis J.J., Scully M.F., Kakkar V. V, Lupu F. 1997. Tissue factor pathway inhibitor in endothelial cells colocalizes with glycolipid microdomains/caveolae. Regulatory mechanism(s) of the anticoagulant properties of the endothelium. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. V. 17. P. 2964.

Ma Z., Thomas K.S., Webb D.J., Moravec R., Salicioni A.M., Mars W.M., Gonias S.L. 2002. Regulation of Rac1 activation by the low density lipoprotein receptor-related protein. J. Cell Biol. V. 159. P. 1061.

Mao H., Xie L., Pi X. 2017. Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 signaling in angiogenesis. Front. Cardiovasc. Med. V. 4. P. 34.

Melander M.C., Jürgensen H.J., Madsen D.H., Engelholm L.H., Behrendt N. 2015. The collagen receptor uPARAP/Endo180 in tissue degradation and cancer. Int. J. Oncol. V. 47. P. 1177.

Merino P., Diaz A., Jeanneret V., Wu F., Torre E., Cheng L., Yepes M. 2017. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) binding to the uPA receptor (uPAR) promotes axonal regeneration in the central nervous system. J. Biol. Chem. V. 292. P. 2741.

Merino P., Diaz A., Manrique L.G., Cheng L., Yepes M. 2018. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes ezrin-mediated reorganization of the synaptic cytoskeleton in the ischemic brain. J. Biol. Chem. V. 293. P. 9234.

Merino P., Diaz A., Yepes M. 2017. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) promote neurorepair in the ischemic brain. Recept. Clin. Investig. V. 4. P. 24.

Messaritou G., East L., Roghi C., Isacke C.M., Yarwood H. 2009. Membrane type-1 matrix metalloproteinase activity is regulated by the endocytic collagen receptor Endo180. J. Cell Sci. V. 122. P. 4042.

Montuori N., Cosimato V., Rinaldi L., Rea V.E.A., Alfano D., Ragno P. 2013. uPAR regulates pericellular proteolysis through a mechanism involving integrins and fMLF-receptors. Thromb. Haemost. V. 109. P. 309.

Napolitano F., Rossi F.W., Pesapane A., Varricchio S., Ilardi G., Mascolo M., Staibano S., Lavecchia A., Ragno P., Selleri C., Marone G., Matucci-Cerinic M., Paulis A. de, Montuori N. 2018. N-formyl peptide receptors induce radical oxygen production in fibroblasts derived from systemic sclerosis by interacting with a cleaved form of urokinase receptor. Front. Immunol. V. 9. P. 574.

Noh H., Hong S., Huang S. 2013. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. Theranostics. V. 3. P. 487.

Nykjar A., Conese M., Christensen E.I., Olson D., Cremona O., Gliemann J., Blasi F. 1997. Recycling of the urokinase receptor upon internalization of the uPA:serpin complexes. EMBO J. V. 16. P. 2610.

Parat M.-O., Riggins G.J. 2012. Caveolin-1, caveolae, and glioblastoma. Neuro. Oncol. V. 14. P. 679.

Paulis A. de, Montuori N., Prevete N., Fiorentino I., Rossi F.W., Visconte V., Rossi G., Marone G., Ragno P. 2004. Urokinase induces basophil chemotaxis through a urokinase receptor epitope that is an endogenous ligand for formyl peptide receptor-like 1 and -like 2. J. Immunol. V. 173. P. 5739.

Peng D.H., Liu Y.Y., Chen W., Hu H.N., Luo Y. 2020. Epidermal growth factor alleviates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Biochem. Biophys. Res. Commun. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.025

Resnati M., Pallavicini I., Wang J.M., Oppenheim J., Serhan C.N., Romano M., Blasi F. 2002. The fibrinolytic receptor for

urokinase activates the G protein-coupled chemotactic receptor FPRL1/LXA4R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 99. P. 1359.

Rivellini C., Dina G., Porrello E., Cerri F., Scarlato M., Domi T., Ungaro D., Carro U. Del, Bolino A., Quattrini A., Comi G., Previtali S.C. 2012. Urokinase plasminogen receptor and the fibrinolytic complex play a role in nerve repair after nerve crush in mice, and in human neuropathies. PLoS One. V. 7 P. e32059. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032059

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. 2018. CRISPR/Cas9 nickase mediated targeting of urokinase receptor gene inhibits neuroblastoma cell proliferation. Oncotarget. V. 9. P. 29414.

Sahores M., Prinetti A., Chiabrando G., Blasi F., Sonnino S. 2008. uPA binding increases UPAR localization to lipid rafts and modifies the receptor microdomain composition. Biochim. Biophys. Acta - Biomembr. V. 1778. P. 250.

Schwab W., Gavlik J.M., Beichler T., Funk R.H., Albrecht S., Magdolen V., Luther T., Kasper M., Shakibaei M. 2001. Expression of the urokinase-type plasminogen activator receptor in human articular chondrocytes: association with caveolin and beta 1-integrin. Histochem. Cell Biol. V. 115. P. 317.

Semina E., Rubina K., Sysoeva V., Rysenkova K., Klimovich P., Plekhanova O., Tkachuk V. 2016. Urokinase and urokinase receptor participate in regulation of neuronal migration, axon growth and branching. Eur. J. Cell Biol. V. 95. P. 295.

Semina E.V., Rubina K.A., Shmakova A.A., Rysenkova K.D., Klimovich P.S., Aleksanrushkina N.A., Sysoeva V.Y., Karagyaur M.N., Tkachuk V.A. 2020. Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. J. Cell. Physiol. https://doi.org/10.1002/jcp.29555

Siconolfi L.B., Seeds N.W. 2001. Induction of the plasminogen activator system accompanies peripheral nerve regeneration after sciatic nerve crush. J. Neurosci. V. 21. P. 4336.

Smith H.W., Marshall C.J. 2010. Regulation of cell signalling by uPAR. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. V. 11. P. 23.

Stahl A., Mueller B.M. 1995. The urokinase-type plasminogen activator receptor, a GPI-linked protein, is localized in caveolae. J. Cell Biol. V. 129. P. 335.

Stoppelli M.P., Corti A., Soffientini A., Cassani G., Blasi F., Assoian R.K. 1985. Differentiation-enhanced binding of the amino-terminal fragment of human urokinase plasminogen activator to a specific receptor on U937 monocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 82. P. 4939.

Sturge J., Wienke D., East L., Jones G.E., Isacke C.M. 2003. GPI-anchored uPAR requires Endo180 for rapid directional sensing during chemotaxis. J. Cell Biol. V. 162. P. 789.

Sun D., Bullock M.R., Altememi N., Zhou Z., Hagood S., Rolfe A., McGinn M.J., Hamm R., Colello R.J. 2010. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. J. Neurotrauma. V. 27. P. 923.

Tarui T., Mazar A.P., Cines D.B., Takada Y. 2001. Urokinase-type plasminogen activator receptor (CD87) is a ligand for integrins and mediates cell-cell interaction. J. Biol. Chem. V. 276. P. 3983.

Vassalli J.D., Baccino D., Belin D. 1985. A cellular binding site for the M(r) 55.000 form of the human plasminogen activator, urokinase. J. Cell Biol. V. 100. P. 86.

Weaver A.M., Hussaini I.M., Mazar A., Henkin J., Gonias S.L. 1997. Embryonic fibroblasts that are genetically deficient in low density lipoprotein receptor-related protein demonstrate increased activity of the urokinase receptor system and accelerated migration on vitronectin. J. Biol. Chem. V. 272. P. 14372.

Wee P., Wang Z. 2017. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. Cancers. V. 9. P. 52.

Wei Y., Yang X., Liu Q., Wilkins J.A., Chapman H.A. 1999. A role for caveolin and the urokinase receptor in integrin-mediated adhesion and signaling. J. Cell Biol. V. 144. P. 1285.

Xu L., Qu X., Li H., Li C., Liu J., Zheng H., Liu Y. 2014. Src/caveolin-1-regulated EGFR activation antagonizes TRAIL-induced apoptosis in gastric cancer cells. Oncol. Rep. V. 32. P. 318.

Yang K.H., Fang H., Ye J.S., Gong J.Z., Wang J.T., Xu W.F. 2008. The main functions and structural modifications of tripeptide N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) as a chemotactic factor. Pharmazie. V. 63. P. 779.

Zhang G., Cai X., López-Guisa J.M., Collins S.J., Eddy A.A. 2004. Mitogenic signaling of urokinase receptor-deficient kidney fibroblasts: Actions of an alternative urokinase receptor and LDL receptor-related protein. J. Am. Soc. Nephrol. V. 15. P. 2090.

Zhou X., Wu Q., Lu Y., Zhang X., Lv S., Shao J., Zhou Y., Chen J., Hou L., Huang C., Zhang X. 2019. Crosstalk between soluble PDGFβBB and PDGFRβ promotes astrocytic activation and synaptic recovery in the hippocampus after subarachnoid hemorrhage. FASEB J. V. 33. P. 9588.

Urokinase Receptor: from Regulation of Proteolysis to Directed Axon Growth and Nerve Regeneration. Mechanisms of Interaction with Membrane Ligands and Intracellular Signaling

A. A. Shmakova[a], K. A. Rubina[b], V. A. Tkachuk[a, b], and E. V. Semina[a, b, *]

[a] *Laboratory of Molecular Endocrinology, Institute of Experimental Cardiology, National Cardiology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 121552 Russia*

[b] *Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

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

The urokinase-type plasminogen activator was first described in the mid-20th century as a serine protease that converts plasminogen into active plasmin, which leads to degradation of fibrin in vessels and remodeling of the extracel-

lular matrix in tissues. The proteolytic cascade plays an important role in normal and pathological tissue remodeling: wound healing, trophoblast invasion, mammary gland involution, inflammation, tumor invasion and metastasis. At one time, B. Degryse justifiably called the urokinase system "one of most fascinating and challenging molecular system". In 1985, studies of plasminogen activators received a new impulse: a urokinase binding receptor was found on the cell surface, further study of which greatly contributed to our understanding of the functioning of this system. Today, the unique functions of the urokinase receptor go beyond the framework of proteolysis mediated by binding to urokinase. The review summarizes relevant literature data, as well as the results of our own research on the role of the urokinase receptor as a protein that can interact with a wide range of membrane partners and affect their function in processes that mediate directed axon growth and nerve regeneration.

Keywords: urokinase system, urokinase receptor, nerve regeneration, axon growth, integrins, chemokine receptors, growth factor receptors