

Рецепторы, активируемые протеиназами (PARs) – сигнальный путь, инициируемый ограниченным протеолизом

Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А.

РМАПО кафедра биохимии, г. Москва

В последние годы было показано, что протеиназы действуя на поверхности клеток, генерируют или разрушают многие лиганды (агонисты) рецепторов и активируют или инактивируют сами рецепторы, внося важный вклад в передачу (трансдукцию) сигнала или его прерывание. Ряд протеиназ, в том числе протеиназы гемокоагулирующего каскада, тучных клеток, нейтрофилов и других клеток, участвующих в развитии воспаления, а также протеиназы эпителиальных клеток, нейронов, бактерий и грибов, могут расщеплять рецепторы, активируемые протеолизом (PARs). PARs представляют собою семейство из четырех, связанных с G-белками рецепторов. Расщепление в экстрацеллюлярном участке, расположенном в N-терминальной области лигандного домена PARs, приводит к связыванию оставшейся последовательности аминокислот этого домена с PARs и их активированию. При этом инициируются сложные сигнальные каскады. Несмотря на необратимость этого механизма активации, PARs могут потерять чувствительность к лигандам при фосфорилировании, отделении G-белков или деградации под действием экспонированных на поверхности или лизосомных протеиназ. Сигнальные свойства протеиназ в тканях зависят от синтеза и освобождения протеиназ, доступности кофакторов, присутствия ингибиторов протеиназ и активации или инактивации PARs. Многие протеиназы, которые активируют PARs, продуцируются при тканевом повреждении, и PARs вносят существенный вклад в тканевой ответ на повреждение, включая гемостаз, репарацию и выживание клеток, воспаление и боль. Вещества, которые обладают свойствами миметиков или антагонистов этих рецепторов рассматриваются как перспективные средства в терапии многих болезней. Так, селективные агонисты PARs могут действовать репарационным и защитным процессам, в то время как ингибиторы протеиназ и антагонисты PARs могут гасить обострение воспаления и боль.

Главная задача данной публикации – представить роль протеиназ в регуляции активности PARs и их участие в механизмах физиологического контроля и развитии болезней человека, а также оценить возможность использования по-

иска селективных агонистов и антагонистов, которые могут быть использованы в исследовании функции организма и терапии патологических состояний.

Роль протеиназ в регуляции сигнальных систем

В соответствии с современными представлениями, протеолиз является центральным постгеномным процессом, определяющим судьбу белка после его синтеза.

Протеиназы, расщепляя пептидные связи в белках и пептидах, вовлекаются в бесчисленное множество физиологических процессов, таких как прогрессия клеточного цикла, пролиферация клеток и их гибель, ДНК-репликация, ремоделирование тканей, гемостаз, регуляция артериального давления, заживление ран и иммунный ответ. В настоящее время стало понятным, что протеиназы являются крайне важными сигнальными молекулами, инициирующими многие биологические системы через рецепторный аппарат клетки. Эти сигнальные пути строго регулируются, а нарушение регуляторных механизмов протеолитической активности может приводить к развитию многих патологических процессов, таких как воспаление, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественная трансформация клеток, остеопороз, повреждение нервной системы и многие другие.

Протеиназы контролируют сигнальные пути различными способами.

Ряд протеиназ, которые экспонированы на мембране клеток или растворены в экстрацеллюлярной жидкости могут расщеплять лиганды или рецепторы на поверхности клеток, инициируя или прерывая трансдукцию сигнала. Примеры этих реакций ограниченного протеолиза представлены на рис. 1. Протеиназы могут освобождать и генерировать активные лиганды, или деградировать и инактивировать агонисты рецепторов. Например, протеиназа конвертирующая фактор некроза опухоли – TNF α (TACE), расщепляет предшественник TNF α на мембране, освобождая растворимую форму этого провоспалительного цитокина (рис.1А). Таким же образом ангиотензин-конвертирующий фермент (ACE), который является интегральным мембранным белком превращает ангиотензин I в ангиотен-

зин II в экстрацеллюлярной жидкости, генерируя активную форму гипертензивного пептида (рис. 1B). Эти лиганды, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, проявляют свои биологические эффекты. Напротив, нейтральные эндопептидазы деградируют и инактивируют лиганды, например нейропептид – субстанцию P (SP) (рис. 1C), делая его неспособным связываться с рецептором и таким образом блокируют биологические эффекты SP.

Некоторые протеиназы, растворимые или связанные с мембранами на поверхности клетки могут как активировать так и инактивируют рецепторы. Например, тромбин расщепляет активируемый протеиназами рецептор 1 (PAR₁) на тромбоцитах (рис. 1D), и тем самым активирует этот рецептор, индуцируя агрегацию тромбоцитов и гемостаз. В то время как, катепсин G из нейтрофилов расщепляет PAR₁ в месте, отличном от места расщепления тромбином, при этом рецептор теряет способность активироваться тромбином и инициировать свертывание крови (рис. 1E).

Важно понять, что эти протеолитические события, являются критически значимыми как для нормального физиологического контроля так и для развития болезней и поисков эффективной терапии. Примерами могут служить ингибиторы ACE широко используемые для борьбы с гипертонией и застойной сердечной недостаточностью, а также антагонисты PARs, которые уже проходят клинические испытания с целью оценить возможность их применения для лечения тромбозов и воспалительных заболеваний.

Свойства PARs и механизмы их активации протеиназами.

В настоящее время обнаружено четыре семейства PARs, кооперированных с трансмембранным белком G (GPCRs).

Широкий спектр протеиназ, включая протеиназы гемостаза, клеток, участвующих в воспалении и клеток пищеварительного тракта расщепляют и активируют PARs. Активация рецепторов запускает процессы сигнальных событий во многих типах клеток, отвечающих за развитие разнообразных функций, от гемостаза до болевой трансмиссии.

Протеиназы активирующие и инактивирующие PARs, перечислены в таблице 1, где также указаны расщепляемые сайты, последовательность аминокислотных остатков в активирующих лигандах и локализация PARs.

Активация всех четырех PARs имеет общий механизм с помощью которого протеиназы расщепляют специфические центры в экстрацеллюлярных N-концевых участках рецепторов. Это расщепление экспонирует новый N-концевой участок, который служит связывающим лигандным доменом, и взаимодействует с участками второй экстрацеллюлярной петли расщепленного рецептора, что и приводит в ре-

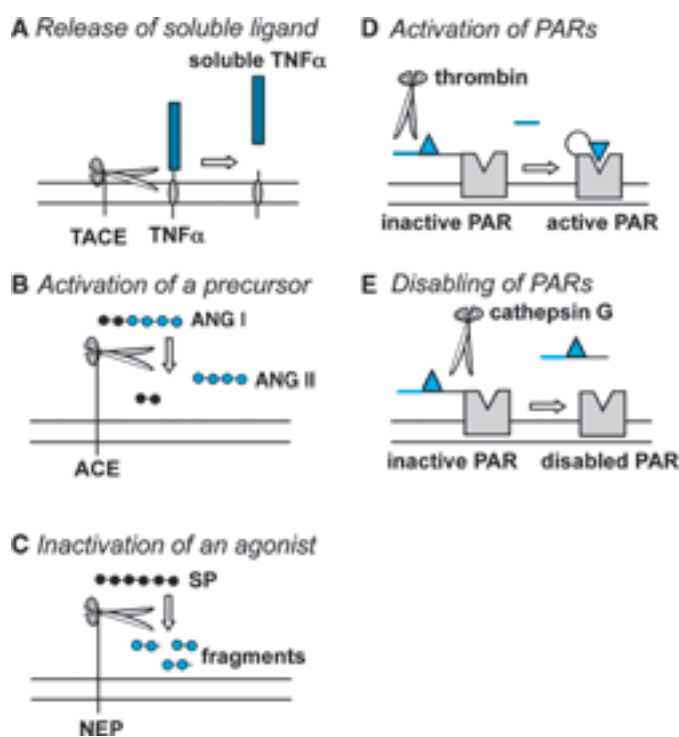


Рисунок 1.

Механизм регуляции сигнальных путей под действием протеиназ.

A – освобождение растворимого фактора некроза опухоли (TNFα); TNFα – превращающий фермент TACE. **B** – образование биологически активных пептидов; ангиотензин I (ANG I), ангиотензин II (ANG II), ангиотензин-превращающий фермент (ACE). **C** – инактивация нейропептида (SP) под действием нейтральной эндопептидазы (NEP). **D** – активация PARs тромбином. **E** – инактивация PARs катепсином G из нейтрофилов.

зультате к инициированию трансдукции сигнала (1, 2, 3) (рис. 1D, рис. 2). Функция N-терминального фрагмента рецептора, который удаляется протеолизом пока не известна.

Из всех PARs PAR₁, ранее известный как рецептор тромбина, изучен наиболее хорошо. Он содержит 425 аминокислотных остатков, которые формируют семь гидрофобных доменов, типичных для GPCRs. PAR₁ человека, содержит N-терминальный сигнальный пептид и экстрацеллюлярный N-терминальный домен из 75 аминокислотных остатков. Расщепляемый тромбином сайт расположен в N – концевом участке (таблица 1, рис. 2). Механизм, которым тромбин активирует PAR₁ изучен в деталях. При расщеплении N-концевого участка экспонируется лиганд SFLLRN, который связывает и активирует расщепленный рецептор, приводя к трансдукции сигнала (4). Синтетические пептиды-агонисты этого лиганда, также активируют рецептор.

Таблица 1.

Протеиназы, активирующие и инактивирующие PARs

	PAR1	PAR2	PAR3	PAR4
Активирующие протеиназы	Тромбин FXa APC Гранзим А Трипсин	Трипсин Триптаза FVIIa FXa NT-SP1 Протеиназа 3 Акрозин	Тромбин Катепсин G	Тромбин Трипсин Катепсин G
Инактивирующие протеиназы	Катепсин G Плазмин Эластаза Протеиназа 3 Трипсин	Эластаза Катепсин G		
Расщепляемые сайты	LDPR ⁴¹ ↓ S ⁴² FLLRN	SKGR ³⁴ ↓ S ³⁵ LIGKV	LPIK ³⁸ ↓ T ³⁹ FRGAP	PAPR ⁴⁷ ↓ G ⁴⁸ YPGQV
Активирующие пептиды	SFLLRN TFLLRN	SLIGKV	нет	GYPGQV AYPGKF
Локализация	Тромбоциты, эндотелий, эпителий, фибробласты, моноциты, нервы, астроциты	Эндотелий, эпителий, фибробласты, моноциты, нервы, астроциты	Тромбоциты, эндотелий, моноциты, астроциты	Тромбоциты, эндотелий, моноциты, астроциты

L – лейцин, D – аспарагиновая кислота, P – пролин, R – аргинин, F – фенилаланин, N – аспарагин, S – серин, K – лизин, G – глицин, I – изолейцин, V – валин, T – треонин, Y – тирозин, Q – глутамин, A – аланин

PAR₂ содержит 395 аминокислотных остатков с типичными чертами GPCR и 30%-ой идентичностью с PAR₁. Экстрацеллюлярный N-концевой участок представлен 46 аминокислотными остатками и содержит сайт, расщепляемый трипсином (таблица 1, рис. 2) (2). При этом образуется N-терминальный лиганд SLIGKV. Синтетические пептиды соответствующие этому лиганду активируют PAR₂.

PAR₃ имеет около 28% гомологии по последовательности аминокислот с PAR₁ и PAR₂, и также является типичным GPCR и расщепляется тромбином в экстрацеллюлярном N-концевом участке (3). При этом образуется новый N-концевой участок TFRGAP, который вероятно взаимодействует с рецептором как связывающийся лиганд (рис.2). Однако, в отличие от PAR₁, PAR₂ и PAR₄, синтетические пептиды, соответствующие лиганду не активируют PAR₃. Причина этого не ясна, предполагается, что это связано с конформационными особенностями нерасщепленного PAR₃ (5).

PAR₄ содержит 385 аминокислотных остатков с расщепляемым тромбином и трипсином сайтом в экстрацеллюлярном домене (таблица 1, рис. 2). PAR₄ на 33% гомологичен другим PARs человека, но с некоторым отличием в аминокислотно-концевых доменах. Образовавшийся связывающийся лигандный домен GYPGQV может непосред-

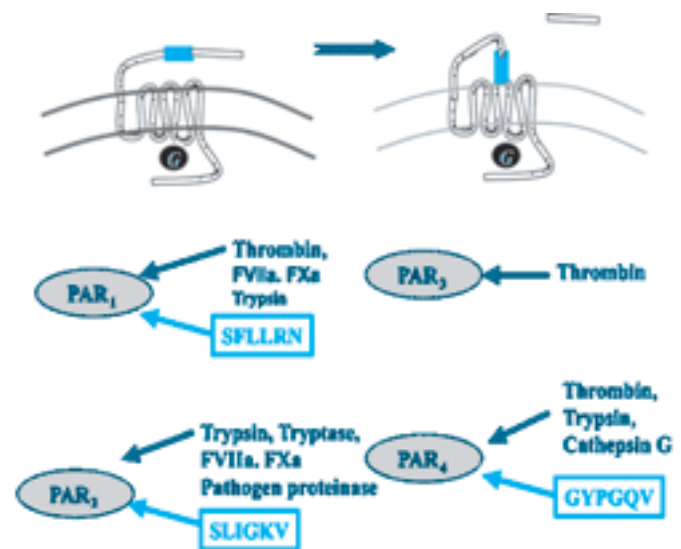


Рисунок 2.

Механизм активации PAR₁, PAR₂, PAR₃ и PAR₄ соответствующими протеиназами: протеолиз экстрацеллюлярного N-концевого участка PARs и аминокислотная последовательность образовавшихся лигандов, связывающих вторую петлю экстрацеллюлярного участка PARs.

ственно активировать PAR₄ (5). Синтетический пептид соответствующий лиганду активирует рецептор.

Межмолекулярные комплексы на поверхности клеток и их участие в иницировании сигнальных каскадных систем

Интересна возможность усиления расщепления и активации PARs протеиназами, связанными с другими мембранными белками. Образование комплексов с нерецепторными белками увеличивает концентрацию протеиназ на поверхности клетки и формирует стерически эффективные ансамбли в результате чего усиливается активация PARs. Например, гликопротеид 1β₂ экспонированный на поверхности тромбоцитов имеет центр связывания с тромбином. При их взаимодействии усиливается способность тромбина расщеплять PAR₁ и вызывать агрегацию тромбоцитов (6).

Особенно важна роль связанных с мембранами белков, как кофакторов протеолитической активации PARs для сигнальной системы факторов (F) свертывания крови, в том числе FVIIa и FXa, которые участвуют в образовании тромбина (7, 8). Известно, что свертывание крови инициируется двумя путями: внутренним и внешним. Внешний путь инициируется при повреждении тканей и требует тканевого фактора (TF)-интегрального мембранного белка, который обычно экспрессируется экстравакулярными клетками, а также эндотелиоцитами и моноцитами. В процессе гемокоагуляции TF связывает FVIIa и образовавшийся TF-FVIIa комплекс взаимодействует с зимогеном FX и генерирует FXa, который затем образует комплекс с FV – кофактором превращения протромбина в тромбин под действием FXa. Тромбин выполняет центральную роль в гемостазе, превращая фибриноген в фибрин и расщепляя PARs на тромбоцитах инициирует их агрегацию.

Внутренний путь активации гемокоагулирующего каскада триггеруется на поврежденном эндотелии. Факторы, участвующие в этом процессе: прекалликреин, высокомолекулярный кининоген (ВМК), FXII и F XI, взаимодействуют с ансамблями белков на поверхности поврежденного эндотелия, состоящими из цитокератина1 (белок цитоскелета) и рецепторов к проурокиназе и q-субъединице первого компонента комплемента. В результате в этом комплексе прекалликреин превращается в калликреин под действием экспонированной на эндотелии Zn-зависимой протеиназы, а калликреин в свою очередь, превращает FXII в FXIIa. В таком же ансамбле активируется FXI в FXIa. В результате инициируется каскад событий гемокоагуляции внутреннего сигнального пути, вовлекающий FIX, FVIII, FX, который затем сходится с внешним путем и FXa-зависимым превращением протромбина в тромбин.

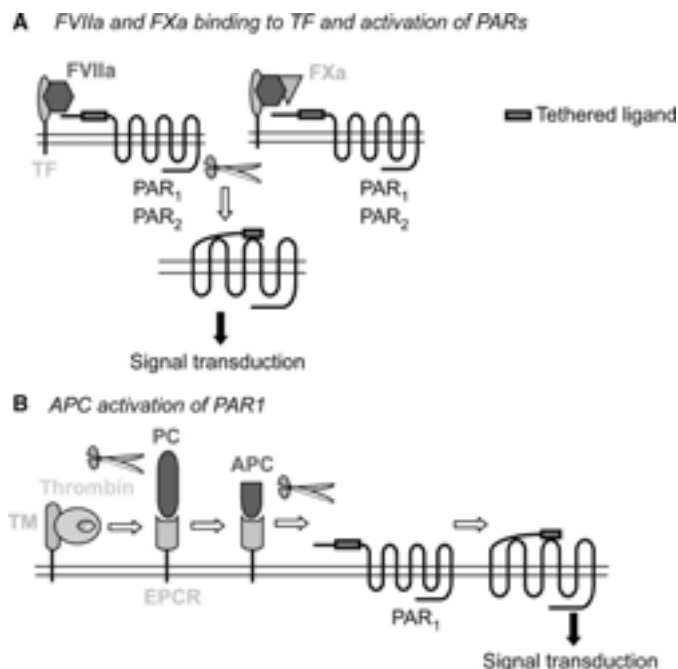


Рисунок 3. Образование межмолекулярных комплексов, инициирующих активацию PARs.

A. Тканевой фактор (TF) и связанный с ним FVIIa на поверхности клеток. Активация комплексом TF- FVIIa PAR₁ и PAR₂. Комплекс TF- FVIIa-FXa эффективно активирует PAR₁ и PAR₂.

B. Тромбомодулин (TM) концентрирует тромбин на поверхности эндотелиоцитов. Эндотелиальный рецептор протеина C (EPCR) связывает протеин C (PC), тромбин активирует PC в активную форму (APC). APC связанный с EPCR активирует PAR₁.

Кроме расщепления соответствующих зимогенов, FVIIa и FXa активировать PARs, в том числе с участием мембранных белков, Так FVIIa передает сигнал клеткам, только через PAR₁ и PAR₂, когда аллостерически связывается с TF (9) (рис. 3A). Таким же образом, растворимый FXa лишь слабо активирует PAR₁, PAR₂ или PAR₄, но когда FXa ассоциирован в тройном комплексе TF-FVIIa-FXa, резко увеличивается активация PAR₁ и PAR₂ (9, 10). Показано, что FXa передает сигнал эндотелиальным клеткам через PAR₁ и PAR₂, а фибробластам – через PAR₁ (11). Эти сигнальные пути, запускаемые FVIIa и FXa, активно работают при септическом шоке, когда гемокоагулирующие протеиназы вносят существенный вклад в воспалительный ответ и когда экспрессия TF повышается на различных типах клеток.

Участие связанных с клеточными мембранами белков в PARs-сигналах распространяется и на антикоагулянтный

путь (рис. 3В), осуществляемый активированным протеином С (APC). Эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR) связывает протеин С с поверхностью эндотелиальных клеток. Тромбомодулин (ТМ) также привязывает тромбин к поверхности этих клеток, где тромбин превращает протеин С в APC. Когда APC освобождается от EPCR, он функционирует как циркуляторный антикоагулянтный фермент, деградируя FV и FVIII. Однако, если APC остается на поверхности клеток, комплекс EPCR–APC промотирует активацию PAR₁ (12). Таким образом, APC проводит сигнал фибробластам только, когда на них коэкспрессированы EPCR и PAR₁. Кроме антикоагулянтной активности, APC проявляет противовоспалительный эффект, снижает повреждение тканей при сепсисе (13). PAR₁ включается в противовоспалительное действие APC. APC предотвращает вызванный гипоксией апоптоз эндотелиальных клеток мозга (14). В защитных эффектах APC главную роль играют EPCR и PAR₁.

Обнаружен и изучен механизм активации PARs при их межмолекулярном взаимодействии. Показано, что для передачи сигнала PARs могут образовывать гомодимеры и гетеромеры. Хотя основной механизм активации PARs межмолекулярный, однако есть примеры интрамолекулярных взаимодействий между различными молекулами PARs, при этом расщепленный рецептор присоединяет и активирует нерасщепленный рецептор. Пептиды соответствующие связывающему лиганду PAR₁ (SFLLRN) могут также активировать PAR₂ (15). Эта новая форма распространения внутримолекулярного сигнала между различными PARs свидетельствует о тесной ассоциации рецепторов на поверхности клетки, и зависит от уровня экспрессии и экспрессирования белков на мембране, и может эффективно мобилизовать и перемещать рецепторы.

Источник протеиназ, контролирующей активацию PARs

Известно, что многие протеиназы расщепляют и активируют PARs в культурах клеток, однако их возможность осуществлять этот процесс в интактных тканях недостаточно изучена, так как зависит от многих факторов. Во-первых, протеиназы должны быть генерированы и освобождены в достаточной концентрации для активации PARs (16). Во-вторых, эффективность гидролиза и активирования PARs требует присутствия кофакторов, как например TF и EPCR в случае FVIIa–FXa и APC соответственно (9, 14). В-третьих, возможность протеиназ стимулировать сигналы зависит от доступности ингибиторов протеиназ, контролирующей действие протеиназ *in vivo*. Так, например, трипсин является очень эффективным активатором PAR₂ в культуре кле-

ток, однако ингибиторы трипсина могут существенно ограничивать действие трипсина в тканях.

Наиболее хорошо изученными активаторами PARs являются сериновые протеиназы гемокоагулирующего каскада. Как указывалось выше, эти протеиназы осуществляют гемокоагулирующее и антикоагулирующее действие путем ограниченного протеолиза зимогенов, а активные формы ферментов могут передавать сигнал некоторым типам клеток через расщепление и активирование PARs. Так тромбин активирует PAR₁ и PAR₃ или PAR₄ на поверхности тромбоцитов, приводя к их агрегации и вкладу в гемостаз (7). TF–FVIIa–FXa комплекс инициирует сигнал путем расщепления и активирования PAR₁ и PAR₂ на различных типах клеток, включая эндотелиальные клетки, которые участвуют в воспалении (9). Тромбин может также проявлять противовоспалительное действие, которое зависит от локальной генерации APC и последующей активации PAR₁ на эндотелиальных клетках (14).

Трипсин можно отнести к потенциальным активаторам PAR₂ и PAR₄, эффективность которого в передаче сигнала клеткам путем расщепления этих рецепторов зависит от синтеза и освобождения зимогена – трипсиногена, присутствия его активатора – энтеропептидазы и широкого спектра эндогенных ингибиторов трипсина. Трипсино-подобные сериновые протеиназы из различных тканей также активируют PAR₂ и PAR₄ (17) на эпителиальных, эндотелиальных клетках, клетках слизистой кишечника и других тканей.

Существенный интерес, как активатор PAR₂, представляет триптаза – сериновая трипсинового типа протеиназа тучных клеток человека (18). Многообразное провоспалительное и митогенное действие трипсазы реализует через PAR₂ и APs (APs – активирующие пептиды), хотя и существенно менее эффективно, чем трипсин. Есть основания полагать, что триптаза, являясь крупной (134 kDa) состоящей из четырех субъединиц протеиназой, передает сигнал клеткам, находящимся вблизи тучных клеток, таким как сенсорные нервы, которые экспрессируют PARs, участвуя тем самым в развитии воспаления и боли (19). О других протеиназах тучных клеток контролирующей активацию PARs практически не известно, хотя имеются данные о том что, химаза – сериновая химотрипсиноподобная протеиназа тучных клеток, может подавлять сигнал от тромбина кератиноцитам, повреждая PAR₁ (20).

Регуляторами активации PARs являются также некоторые протеиназы лейкоцитов, которые освобождаются из азурофильных гранул при воспалении. К ним относятся катепсин G, эластаза, протеиназа 3. Известно, что катепсин G освобождаясь из активированных нейтрофилов вызывает агрегацию тромбоцитов. Это действие катепсина G может

реализоваться через PAR₄. Катепсин G увеличивает концентрацию Ca²⁺ в экспрессирующих PAR₄ фибробластах, ооцитах и тромбоцитах (21). Однако катепсин G имеет и другие функции, осуществляемые без участия PAR, например, действие на сократительные свойства кардиомиоцитов. Протеиназа 3 также секретируется из гранул активированных нейтрофилов на поверхность клеток, расщепляет пептидные фрагменты PAR₂ в активационном центре и индуцирует ответ, связанный с обменом Ca²⁺ в ротовом эпителии (22). Об эластазе из гранулоцитов известно только как о протеиназе инактивирующей PAR₁ и PAR₂, а также многие другие рецепторы, не относящиеся к семейству PARs.

Как правило, закрепленные на поверхности клеток белки служат кофакторами для протеиназ активирующих PARs. Среди этих белков есть протеиназы, например мембранная сериновая протеиназа 1 (MT-SP1). Она представляет собой интегральный мембранный белок с экстрацеллюлярным протеиназным доменом (23). Эта протеиназа может активировать PARs в ооцитах, в физиологических условиях.

Имеются сведения, что некоторые протеиназы бактерий, грибов, клещей могут участвовать в активации PARs млекопитающих (24). Среди них цистеиновые, сериновые протеиназы, коллагеназы, провоцирующие развитие аллергии в дыхательном эпителии. Эти протеиназы стимулируют освобождение цитокинов, в том числе сильного провоспалительного цитокина – интерлейкина 6, через активацию PAR₁ на эпителиальных клетках дыхательных путей, инициируют воспалительные процессы, в том числе периодонтиты у человека (25), а также вызывают агрегацию тромбоцитов. Эти факты представляют особый интерес, так как указывают на новые механизмы, которыми бактерии влияют на клетки человека и могут, например, объяснить связь между периодонтитами и сердечно-сосудистыми заболеваниями и механизмы развития аллергии дыхательных путей (26).

Трансдукция сигналов инициируемых PARs и механизмы их контроля.

Анализ мутантных и химерных PARs и APs позволил для каждого представителя семейства PARs идентифицировать функционально значимые аминокислотные остатки связывающего лигандного домена, который взаимодействует со связывающим его доменом в PARs и который важен для трансдукции сигнала. Установлено, что со связывающимися лигандами взаимодействует консервативный участок экстрацеллюлярной второй петли PAR₁ и PAR₂. Связывающийся лиганд PAR₁ имеет мотив, SFLLRN, который через arg⁵ присоединяется к с glu²⁶⁰ экстрацеллюлярной второй петли

рецептора. Возникающие при этом конформационные изменения во второй петле рецептора достаточны для передачи сигнала через мембрану клетки (27).

Каталитическая природа активации PARs предусматривает, что даже низкие концентрации фермента должны эффективно расщеплять каждую молекулу рецептора на поверхности клеток.

Степень ответа PARs зависит от скорости расщепления рецептора (16), что в свою очередь зависит от концентрации активирующей протеиназы. Так, например высокие концентрации тромбина быстро расщепляют множество молекул PAR₁, при этом образуется достаточное для трансдукции сигнала количество инозитол 1,4,5-трифосфата. Протеиназы, которые неэффективно расщепляют PARs не могут быстро генерировать нужное количество вторичных мессенджеров для обеспечения трансдукции сигнала.

PARs активирует многокомпонентные сигнальные каскады. В целом как большинство GPCRs, PARs стимулируют множество сигнальных путей и поэтому регулируют большое число клеточных функций (28, 29).

Путь передачи сигнала в клетку PARs при их активации наиболее детально изучен для PAR₁. Не углубляясь в тонкие, уже известные детали, очень схематично можно перечислить основные элементы передачи сигнала при активации PAR₁.

PAR₁, как и другие PARs, кооперирован с гетеротримерными G белком на мембране клеток. Значительный прогресс был достигнут при идентификации субтипов G-белков, и роли этих субъединиц в трансдукции сигнала и физиологической регуляции в клетке (рис. 4). Показано, что PAR₁, взаимодействуя с этими субъединицами, угнетает аденилатциклазу, тем самым снижает концентрацию cAMP, активирует фосфокиназу и фосфолипазу, генерирует инозитолтрифосфат, который мобилизует Ca²⁺ и диацилглицерол, и тем самым активирует протеинкиназу C.

PAR₁ может запускать каскад протеинкиназ, активирующих митогенные процессы и другие механизмы, в том числе такие как активация рецепторных киназ, кальциевых каналов и нереперторных тирозинкиназ (7). В результате эти сигнальные пути при активации PAR₁ тромбоцитов тромбином играют главную роль в изменении формы клеток и их миграции. Так тромбоциты изменяют дискоидную форму на сферическую и выпускают псевдоподии, при этом индуцируется их агрегация и дегрануляция (30). Кроме того, поддерживается барьерная функция эндотелия, участие в ремоделировании цитоскелета, стимулируется каскад арахидоновых кислот и освобождение метаболитов этого каскада, а также подвижность, выживаемость клеток и митогенез. Тромбин через PAR₁ на эндотелиоцитах стимулирует

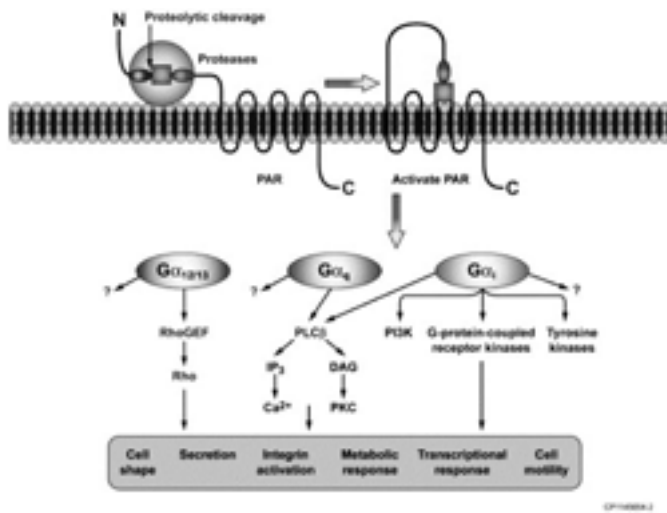


Рисунок 4.

Трансдукция сигнальных путей при активации PARs. RhoGEF- фактор, обменивающий гуанин-нуклеотид; PLCβ - фосфолипаза Cβ; PI3K-фосфоинозитид 3-киназа, IP₃-инозитрифосфат, DAG-диацил-глицерол; PKC-протеинкиназа C.

ет их пролиферацию, регулирует процессы транскрипции генов, активирует матриксные металлопротеиназы, которые удаляют лиганды рецепторов с поверхности клеток (31).

О сигнальном механизме PAR₂ известно значительно меньше. Активаторы PAR₂ стимулируют генерацию инозитролтрифосфата и мобилизацию Ca²⁺ в культуре клеток энтероцитов, кератиноцитов, миоцитов, нейронов, астроцитов и опухолевых клеток (32). Кроме этого PAR₂ промотирует мембранную транслокацию и взаимодействие с β-аррестинном, индуцирует клатринзависимый эндоцитоз инактивированных PARs с их последующей деградацией в лизосомах, а также активирует митогенные протеинкиназы. Показан путь сигнала активированных PAR₂ в кератиноцитах и миоцитах, подчеркивающий важную роль PAR₂ в воспалении (33, 34).

Протеиназы, которые удаляют и разрушают связывающийся лиганд или расщепляют связывающийся домен экстрацеллюлярной второй петли PARs, генерируют PARs, которые не отвечают на активирующие протеиназы. Протеиназы, инактивирующие PARs могут препятствовать передаче сигнала от активирующих протеиназ и тем самым включаться в механизм терминирования, прекращения действия сигнальных протеиназ.

Протеиназы клеток, участвующих в развитии воспаления, включая нейтрофилы и тучные клетки, могут инактивировать PARs. Катепсин G, эластаза и протеиназа 3 расщепляют PAR₁, удаляют активационный участок и поэтому

устраняют сигналы тромбина (35, 36). Однако может запускать сигнал, что свидетельствует о сохранности связывающего домена. Химаза тучных клеток инактивирует PAR₁ на кератиноцитах, что делает их невосприимчивыми к тромбину (37). Катепсин G и эластаза препятствуют передаче сигнала от тромбина через PAR₃ и от трипсина через PAR₂ (38). Есть основания полагать, что в этом случае расщепляется лиганд-связывающий домен рецептора.

Протеиназы могут расщеплять PARs в различных участках, включая активационные и инактивационные области. Например, катепсин G может гидролизовать PAR₁ в активационном сайте, однако основное расщепление сопровождается удалением связывающего лиганда, что приводит к инактивации рецептора (35). Или трипсин, хотя известно об активации им PAR₁, может эффективно гидролизовать PAR₁, удаляя домен, связывающий лиганд и делая рецептор не чувствительным к тромбину (39). Кроме того, триптаза способна расщеплять в PAR₂ как активирующий участок, так и участок инактивирующий рецептор (40). В этом случае активирующее расщепление является более важным, поскольку триптаза в конечном счете активирует PAR₂.

Итак, протеиназы могут как активировать, так и инактивировать отдельные рецепторы, что может зависеть от набора PARs экспрессируемых клетками. Так, в тромбоцитах человека, которые экспрессируют PAR₁ и PAR₄, катепсин G может индуцировать агрегацию этих клеток через PAR₄, хотя инактивирует PAR₁, предотвращая передачу сигнала тромбоцитам (41). Кроме того, следует иметь в виду, что протеиназы, разрушающие нерецепторные кофакторы, такие как TF, могут также существенно влиять на функции PARs.

Протеиназы активируют PARs необратимо. Такое активирование приводит к пролонгированию сигнала, пока этот эффективный механизм не приведет к истощению ответа. Принципиальный механизм, который терминирует сигналы PARs очень сходен с классическим путем потери чувствительности, описанным в деталях для многих других, кооперированных с белком G рецепторов, таких как родопсин и β₂-адренорецепторы (42).

Терминация сигнала и десенсibilизация рецепторов могут происходить при прекращении связывания рецептора с G-белками, аррестинами, при нарушении генерации вторичных мессенджеров при модификации связывающего домена рецептора, или расщеплении рецептора протеиназами, а также другими способами. Кроме процессов, которые регулируют взаимодействие рецепторов с сигнальными путями, клетки также влияют на восприимчивость к агонистам, регулируя уровни рецепторов, экспрессируемых на плазматической мембране, которые взаимодействуют с аго-

нистами в экстрацеллюлярной жидкости. Уровень экспрессии рецепторов на поверхности клетки является балансом между их удалением с помощью эндоцитоза и пополнением путем рецикличного процесса или мобилизации внутриклеточного пула. Многие рецепторы интернализуются после связывания с лигандом. В отличие от рецепторов, которые активируются лигандами обратимо и имеют эффективный механизм рецикла в мембрану и вновь используются клетками, PARs после однократного расщепления связывающего домена, не могут повторно использоваться клеткой и подвергаются внутриклеточной деградации, которая необратимо терминирует сигнал (43) и для восполнения этих рецепторов требуется синтез или мобилизация новых рецепторов. Конечно, все рецепторы имеют ограниченный период жизни, в том числе и рециклирующие будут подвергнуты деградации. Молекулярные механизмы сигнальных путей, инициируемые лигандами PARs, варьируют от рецептора к рецептору и от типа клеток. Так, PAR₁ после сортинга переходит из ранних эндосом в лизосомы, где деградируется протеиназами. В отличие от PAR₁ эндоцитоз PAR₂ требует β-аррестина, подвергается эндоцитозу, а β-аррестин возвращается в цитозоль (44). В последние годы появились данные о возможной деградации PAR₂ с участием убиквити-

новой системы.

Итак, поскольку PARs активируется необратимым механизмом большинство этих рецепторов подвергаются в конечном итоге лизосомной деградации и поэтому для осуществления необратимых сигналов требуется мобилизация внутриклеточных интактных рецепторов или синтез новых (45). PARs могут быть мобилизованы из внутриклеточных пулов, в том числе в аппарате Гольджи, в эндотелиальных клетках и фибробластах, где хранятся PAR₁ или энтероцитах, где хранятся PAR₂, которые затем мигрируют на поверхность клеток (44, 46).

Участие PARs в механизмах, контролирующих физиологические и патофизиологические функции

Хотя многое известно о потенциальных функциях PARs, которые схематично представлены на рис. 5, остается далеко не ясной роль протеиназ и PARs в физиологии и патологии. Прежде всего, потому, что система крайне сложна: протеиназный сигнал зависит от доступности активирующих и инактивирующих протеиназ, их ингибиторов, кофакторов и закрепленных на мембране белков, знания о которых ограничены. Во-вторых, основные исследования направлены на выяснение активаторов (протеиназ или APs), которые дают информацию о потенциальной роли PARs, и имеют крайне ограниченные сведения и прямые доказательства функций PARs в физиологии и при патологических состояниях. Протеиназы и некоторые APs не относятся к селективным активаторам PARs, а APs являются агонистами только при высоких концентрациях (обычно >1 мМ), при которых эти пептиды могут иметь биологические эффекты не связанные с вовлечением PARs. В-третьих, селективные антагонисты PARs мало доступны, хотя и известны для PAR₁ и поэтому сейчас активно идентифицируются путем традиционных методов вовлекающих скрининг больших химических информационных библиотек (47, 48). Однако есть действительно серьезная потребность в антагонистах внутриклеточных доменов PARs и они уже широко используются, однако, разработать лекарства, которые эффективно угнетают протеиназы, очень трудно, поскольку почти невозможно добиться абсолютной селективности между родственными ферментами. В настоящее время исследование проводят на трансгенных животных (49), однако имеется много трудностей связанных с видовыми особенностями, последствиями нокаута генов, не адекватными моделями патологий и др. (50).

Тем не менее, анализ имеющихся в литературе сведений позволяет констатировать участие протеиназ и PARs в широком спектре физиологических и патологических процессов. Это, прежде всего, вклад протеиназ и их рецепторов

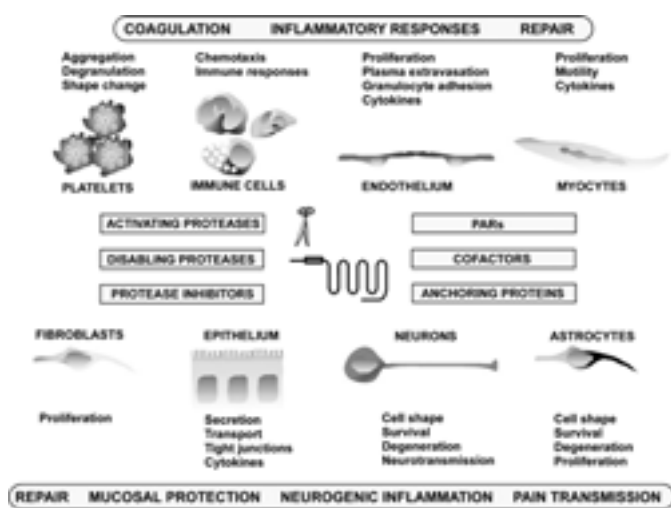


Рисунок 5.

Физиологическая и патофизиологическая роль протеиназ и PARs в различных типах клеток. Трансдукция сигнала зависит от доступности протеиназ, активирующих или инактивирующих PARs, ингибиторов протеиназ, экспрессии PARs, кофакторов протеиназ и связанных с поверхностью клеток белков. Сигнал от протеиназ реализуется во многих типах клеток и регулирует важнейшие биологические процессы в физиологических условиях и при патологических состояниях.

в регуляцию кардиоваскулярной системы (51). Как уже было указано, факторы свертывающей и антисвертывающей систем крови, в частности тромбин, FVIIa, FXa и APC могут участвовать в регуляции функций клеток путем активации этими факторами PARs. Протеиназы, освобожденные из клеток, участвующих в воспалении, в кровь и в другие ткани могут активировать PARs в кровотоке и кардиоваскулярной системе. Например, катепсин G из нейтрофилов является сильным активатором PAR₄ на тромбоцитах (41).

Эндотелиоциты человека экспрессируют близкий к трипсину фермент (52), активирующий PAR₂ и PAR₄, хотя ничего не известно о других функциях этой протеиназы. PARs экспрессируются циркулирующими, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. PAR₁ и PAR₄ экспрессированы на тромбоцитах (53). Эндотелиальные клетки вен экспрессируют PAR₁, PAR₂ и PAR₃. Нейтрофилы – PAR₂ (54), гладкомышечные клетки сосудов – PAR₁ и PAR₂ (55).

Тромбин расщепляет PAR₁ и PAR₄ тромбоцитов и при этом вызывает агрегацию, секрецию из гранул и индуцирует прокоагулянтную активность. В добавление к этому PAR₄ может также участвовать в регулировании функций тромбоцитов при расщеплении его катепсином G. Разрабатываются пептиды, представляющие собой дериваты третьей внутриклеточной петли PAR₁ и PAR₄, которые рассматриваются как принципиально новые потенциальные ингибиторы агрегации тромбоцитов человека, индуцированной тромбином.

С помощью многочисленных экспериментальных исследований, в том числе на животных нокаутированных по генам синтезирующим PARs и их активаторы, удалось установить разветвленный, сложный ответ эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток сосудов на активацию PARs. Эффективность этой активации зависит от экспрессии рецептора и различных агентов, освобождаемых эндотелием, их прямого действия на гладкую мускулатуру сосуда. Показано, что тромбин и селективные агонисты PAR₁ и PAR₂ могут вызывать релаксацию крупных сосудов, таких как легочная и коронарные артерии, аорта, а так же более мелких артерий (56). Имеются данные, свидетельствующие о накоплении в этих условиях оксида азота (NO) за счет активации NO-синтазы в клетках эндотелия и освобождении продуктов циклооксигеназы. PARs могут стимулировать сократительные свойства ряда сосудов, как зависимыми так и независимыми от эндотелия механизмами, в том числе за счет рефлекторного гипертензивного ответа. Все это дает основание полагать, что в физиологических условиях PARs регулируют скорость кровотока (33, 57).

Особенно важную роль могут играть PARs при воспалении и сепсисе, когда значительно возрастает уровень протеиназ, освобождаемых клетками, участвующими в воспалении, протеиназ гемокоагулирующего каскада и протеиназ из других источников. Одновременно повышается экспрессия самих PARs и увеличивается концентрация медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, липополисахаридов, эндотоксина и других.

Все это приводит к повышенной активации PARs в сосудистой системе и сопровождается усилением гипотензивного ответа, увеличением проницаемости сосудов для белков и клеток плазмы крови (58). В свою очередь это вызывает экстравазальные отеки, экспрессию адгезивных молекул, промотирующих инфильтрацию гранулоцитов в тканях. Все эти события инициируются протеиназами гемокоагулирующего каскада и клеток воспаления, в том числе нейтрофилов и тучных клеток (59).

Активация PAR₁ и PAR₄ тромбином стимулирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов (60), а так же ангиогенез. Усиление ангиогенеза под действием тромбина связано с увеличением концентрации фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), самого сильного фактора ангиогенеза. Показано, что PAR₁ активируют, экспрессию рецепторов к VEGF и усиливают его митогенный эффект в эндотелиальных клетках (61). Кроме роли в развитии сосудистой системы, PARs участвуют в ответной реакции сосудов на механическое повреждение, а точнее в формировании васкулярного матрикса после повреждения (62).

В последние годы особое внимание привлекает роль протеиназ и PARs в функционировании нервной системы, основные достижения в этой области представлены в ряде обзоров (63). Протеиназы, активирующие PARs клеток нервной системы могут происходить из кровотока, клеток воспаления, которые являются резидентами или рекрутируются в нейральные ткани, а также их источником являются нейроны или астроциты. Протеиназы гемокоагулирующего каскада могут служить сигнальными молекулами в нервной системе при травме и воспалении, когда возрастает проницаемость сосудов. Следует заметить, что эти протеиназы также экспрессируются в нервной системе, хотя и в низких концентрациях. Так протромбиновые транскрипты находят в некоторых отделах мозга, которые экспрессируют PAR₁ (64). Сигнальными молекулами для нервной системы являются протеиназы лимфоцитов, такие как гранзим А из CD⁴⁺ цитотоксических лимфоцитов, образующих инфильтраты в мозге при аллергических энцефаломиелитах (65). Гранзим А активирует PAR₁ на нейронах и астроцитах. Нейральная ткань так же экспрессирует большое количество протеиназ,

потенциально активирующих PARs (17). В контроле процесса активации PARs в нервной ткани участвуют ингибиторы протеиназ, главным образом серпины. Ингибиторы серпиновых протеиназ обнаружены в глиальных клетках, синапсах, капиллярах и гладкой мускулатуре сосудов в коре головного мозга. В контрольный механизм включается, особенно при травмах, экспрессированный на астроцитах тромбомодулин, в комплексе с которым тромбин активирует протеин С (РС). Последний, после активации гидролизует FVIII и FV гемокоагуляции, тем самым блокируя или снижая скорость гемокоагулирующего каскада.

О важной роли активации PARs в центральной нервной системе свидетельствует их широкое распространение в различных отделах мозга, содержащих типы клеток с существенными нейрхимическими и функциональными различиями (66). PAR₁ и PAR₂ обнаружены также в периферической нервной системе (67). Все четыре PARs экспрессируются в астроцитах (68), один из важнейших сигналов этих рецепторов инициирует быстрое увеличение концентрации Ca⁺² (32).

Есть веские основания утверждать, что протеиназы и PARs участвуют в механизмах, контролирующих состояние цитоскелета и соответственно морфологию астроцитов, миграцию и пролиферацию этих и других клеток. Кроме того протеиназы и PARs важны для выживания нейронов и астроцитов, особенно сохранения их нейрональных функций при травмах и воспалении. Тромбин и другие протеиназы, активирующие PAR₁, среди них АПС оказывают защитное действие при ишемическом повреждении мозга, в том числе инсульте, гипогликемии и оксидантном стрессе. Во всех этих случаях протективный эффект связан с PAR₁-зависимым механизмом.

Неоднозначность и многоплановость эффектов протеиназ и PARs проявляется в том, например, что активация PAR₁ может индуцировать нейродегенерацию. Высокие концентрации тромбина (500–750 нМ) вызывают апоптоз и снижают выживаемость нейронов гиппокампа после гипогликемического и гипоксического стрессов (69). Двойное и защитное и дегенеративное действие PAR₁ может проявляться при выживании нейронов после повреждения, вызванного травмой. Показано что, генерация тромбина и PAR₁ может как защищать мозг от повреждения, так и проявлять вредные эффекты.

Многочисленные исследования (32, 67, 70) патогенетических основ воспаления и боли показали, что в этих сложных процессах существенная роль принадлежит протеиназам, которые активируют PAR₁ и PAR₂, проводящие сигналы в нейронах периферической и центральной нервной системы и контролируют развитие воспаления и боли.

Молекулярные механизмы этих процессов весьма сложны, вовлекают широкий спектр регуляторных пептидов, в том числе вещество Р, нейрокинин А, кальцитонин-подобный пептид и другие, а также их рецепторы и соответствующие им сигнальные системы. Включение этих механизмов осуществляют протеиназы из тучных клеток (триптаза), эндотелиоцитов (трипсин) и плазмы крови (FVIIa, FXa), которые расщепляют PAR₂ на периферических эфферентных нейронах (67). Активация PAR₂ индуцирует гипералгезию (71). Показано, что активаторы PAR₂ вызывают боль в поджелудочной железе через нейрогенные механизмы, которые вовлекают активирование панкреатических сенсорных нервов (72). Эти наблюдения объясняют болезненность панкреатитов, когда активация трипсиногена происходит внутри железы и активация трипсином PAR₂ на панкреатических нейронах сопровождается гипералгезией.

Все четыре PARs экспрессируются в клетках всех отделов желудочнокишечного тракта, однако, большинство исследований было сфокусировано на PAR₂. Активация PAR₁ и PAR₂ стимулирует секрецию Cl⁻ из слизистой оболочки желудочнокишечного тракта, которая обеспечивает две разные функции: повышает секрецию жидкости, что вызывает диарею, которая является симптомом воспаления и с другой стороны эта повышенная секреция при воспалении кишечника может выполнять защитную функцию, обеспечивая удаление токсинов. Иницирование секреции Cl⁻ обеспечивается Ca⁺²-зависимым механизмом. Экспрессирование PAR₂ эпителиальными клетками панкреатического протока регулирует ионный транспорт.

Показано участие PARs в регуляции моторики желудочнокишечного тракта. При этом PAR₁ вызывает сокращение гладкой мускулатуры, а PAR₄ обеспечивает ее релаксацию (73). Активация PAR₁ и PAR₂ промотирует интестинальный транзит (74), а также регулирует секреторную функцию панкреатической железы, слюнных желез и желудка. PAR₂ стимулирует освобождение амилаз из панкреатической и слюнных желез.

Поскольку воспаление кишечника ассоциировано с генерацией протеиназ, являющихся потенциальными активаторами PARs, последние участвуют в развитии воспалительной реакции кишечника. Эти протеиназы индуцируют воспаление отчасти через нейрогенные механизмы, вовлекающие освобождение пептидов из сенсорных нервов. Кроме того активация PARs в кишечнике приводит к разрушению интестинального барьера, увеличивает проницаемость клеток для бактерий (75). Однако PARs может также обеспечивать защитные функции в кишечнике. Активация PARs индуцирует освобождение простагландинов из энтероцитов (76) и стимулирует секреторную функцию

ЖКТ. Обе эти функции можно рассматривать как защитные (77).

В настоящее время в литературе широко обсуждается участие PARs в регуляции дыхательной функции и развитии легочных болезней (78). PARs экспрессируется многими типами клеток дыхательной системы. Так, PAR₂ обнаружен в реснитчатых и базальных эпителиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры трахеи и бронхов и эндотелии (79). Важно подчеркнуть, что PARs проявляет двойственный эффект. С одной стороны индуцирует защитную функцию – бронходилатацию, с другой – бронхоконстрикцию, характеризующую, в частности, астматические признаки (80), проявляет как провоспалительное, так и противовоспалительное действие в легких. Эти двойственные эффекты PARs и его активаторов связаны с вовлечением множества факторов и сигнальных путей в различных отделах дыхательной системы. Так, например, активация PAR₂ вызывает релаксацию трахеи и крупных бронхов с участием механизма, который зависит от состояния эпителия и опосредуется NO и простагландинами, однако PAR₂ вызывает констрикцию более мелких бронхов путем прямого воздействия на гладко-мышечные клетки, вовлекая мобилизацию внутриклеточного Ca²⁺.

Значительное количество исследований посвящено роли PAR₂ и его активаторов в развитии воспаления при аллергических респираторных заболеваниях. Показано что, активация этого рецептора стимулирует респираторный эпителий, вызывая продукцию хемокинов, цитокинов, эйкозаноидов и металлопротеиназ. При этом нарушается взаимодействие эпителиальных клеток между собой и с базальной мембраной. В результате усиливается образование IgE и ответ тучных клеток на эти стимулы, рекрутируются и активируются клетки, участвующие в воспалении и происходит дегрануляция эозинофилов. Следствием этих событий является контрактильный ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей и, что особенно важно, стимулируется ремоделирование и гипертрофия фибробластов. Большинство этих эффектов проявляется при активации PAR₂ преимущественно триптазой. Конечно, эти эффекты протекают параллельно с хорошо известными подобными эффектами аллергенов и обеспечивают усиление этой реакции. Есть основания полагать, что активация PAR₂, под действием химазы играет основную роль в развитии фиброза.

Не следует забывать о хорошо известном прямом деструктурирующем действии эластазы из гранулоцитов на эластиновые структуры бронхов. Особенно разрушительное действие эластазы наблюдается при активной дегрануляции нейтрофилов и освобождении этого фермента из азурофильных гранул и наличии приобретенного или наследственного дефицита β₁-антипротеиназы – основного ингибитора эластазы.

Итак, PAR₂ вносит существенный вклад в развитие иммунной реакции и аллергического воспаления в легких. Однако, этот рецептор может проявлять и противовоспалительное действие, ингибируя воспалительный ответ, вызванный полиморфноядерными лейкоцитами, активированными липополисахаридами (81).

Ингибиторы протеиназ, в том числе активирующих PAR₁ и PAR₂, а также их агонисты рассматриваются как новые средства в терапии болезней воспалительного генеза и фиброза легких (82).

В последние годы стало известно о роли протеиназ и PARs в биологии и заболеваниях кожи (83). В частности упоминается их участие в регуляции функций эпидермиса и дермы и развитии воспаления кожи, опосредованным протеиназами, активирующими PAR₂, в том числе триптазой тучных клеток. Необходимо подчеркнуть, что кроме эндогенных протеиназ, активирующих PARs, в этом процессе могут участвовать экзогенные протеиназы клещей, бактерий, грибов.

PAR₁ обнаружен в базальных слоях эпидермиса, в том числе в кератиноцитах, PAR₃ – в базальных и супрабазальных слоях, фолликулах волос, миоэпителиальных клетках потовых желез, микроваскулярных эндотелиальных клетках (84). В меланоцитах PAR₂ не обнаружен (85), однако контролирует пигментацию кожи, регулируя фагоцитоз меланосом кератиноцитами (86).

Имеются подтверждения важной роли PAR₁ в заживлении ран. Активация PAR₁ стимулирует пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, а также индуцирует ангиогенез (61), через экспрессию ангиогенина, обогащенного цистеином (Cys-61), и других факторов роста сосудов (87).

Активация PAR₁ и PAR₂ усиливает экспрессию интерлейкинов-6 и -8 в культуре кератиноцитов человека, активирует макрофаги и стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Агонисты PAR₂ также активируют, вызванную стрессом протеинкиназу и фактор некроза опухоли в кератиноцитах, участвуя тем самым в регуляции ряда провоспалительных генов этих клеток (34). Есть доказательства, что PAR₂ участвуют в развитии аллергических дерматитов (88). Атопические дерматиты связаны с увеличением освобождения триптазы в коже и повышением активации PAR₂ в нервных клетках кожи, что стимулирует гипералгезию.

Включение PARs в механизмы развития болезней

Протеиназы и PARs вносят существенный вклад в патогенез болезней и поэтому представляют собой мишени для терапии. Во-первых, PARs регулируют многие биологические системы, которые являются критическими при патологии, включая гемокоагуляцию, пролиферацию и выживание клеток, воспаление, нейротрансмиссию и боль. Во-вторых,

протеиназы, которые активируют PARs образуются при многих патологических процессах, например, травмах, гемостазе, воспалении, образовании опухолей. В-третьих, экспрессия и функционирование PARs изменяются при патологии. Так, повышается активация PAR₂ при воспалении (58), при этом были идентифицированы полиморфные варианты этого рецептора с отличной от нормальной чувствительностью к агонистам (89). Наконец, эксперименты с использованием генетически модифицированных животных, антагонистов PAR и ингибиторов протеиназ подтверждают патогенетическую роль PARs на моделях заболеваний воспалительного генеза и многих других (90).

Заключение

Открытие PARs явилось новым подтверждением центральной роли протеолиза в контроле множества биорегулирующих функций организма. Стало очевидным, что протеиназы представляют собой сигнальные молекулы, которые

активируют PARs и тем самым инициируют трансдукцию сигналов в различных клетках, регулируя их функции. Наиболее существенные результаты достигнуты в понимании структуры PARs и молекулярных механизмов их активации и инактивации.

В целом, несмотря на большой интерес к этой проблеме, выполненные исследования ещё не дают полной картины участия PARs в физиологических и патологических процессах в организме человека и требуют дальнейших поисков агонистов и антагонистов PARs, выявления ещё не известных протеиназ, способных активировать PARs, понять причины широкой распространённости открытых четырёх PARs. Учитывая большое разнообразие протеиназ, можно предположить что, они осуществляют инициирование сигналов в различные клетки с помощью ещё не известных PARs.

* Список литературы находится в редакции

WEST MEDICA

- Поставка и ввод в эксплуатацию
- Обучение персонала
- Реагентные контракты

Лабораторное оборудование

- Послелегарантийный сервис
- Методологическая поддержка
- Оплата в рассрочку и лизинг

Бесплатная поставка по программе ARC Plus

Ваша дружба и Ваше доверие очень важны для нас, но самое главное — мы оказываем Вам поддержку на высоком профессиональном уровне

WEST MEDICA

Москва: (495) 940-61-33, Санкт-Петербург: (812) 324-27-78, Ростов-на-Дону: (863) 200-30-31
Пермь: (342) 220-65-51, Новосибирск: (383) 227-67-34, www.westmedica.ru

