

Структурно-функциональная характеристика витронектина и его роль в системе гемостаза

Д. Д. Жерносеков, Э. Н. Золотарева

Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины
Ул. Леонтовича, 9, Киев, Украина, 01601

chemikdd@mail.ru

Витронектин – один из основных адгезивных белков в циркулирующей крови, он является также компонентом экстрацеллюлярного матрикса и альфа-гранул тромбоцитов. Структурные особенности витронектина определяют его участие во многих процессах, протекающих при нормальном и патологическом состояниях системы гемостаза. Циркулирующий в крови витронектин представлен, в основном, мономерной формой, однако под действием активаторов он переходит в более активную мультимерную форму, связывающую гепарин, и образует стабильный комплекс с ингибитором активатора плазминогена ПАИ-1. В мультимерной форме витронектин обнаруживают в составе атеросклеротических бляшек и в участках сосудистого повреждения или воспаления. К настоящему времени в литературе появились новые данные относительно функциональной роли этого белка, находящиеся в противоречии с прежними представлениями. В настоящем обзоре предпринята попытка систематизировать экспериментальные данные последних лет и уточнить роль указанного белка в системе гемостаза.

Ключевые слова: витронектин, система гемостаза, адгезивные белки.

Витронектин является одним из основных белковых компонентов плазмы, его молярная концентрация (7 мкМ) близка к таковой плазменного фибриногена. Этот белок обнаруживается также в составе экстрацеллюлярного матрикса и депонируется в α -гранулах тромбоцитов [1]. В системе гемостаза его можно рассматривать как прокоагулянтный фактор.

Витронектин человека представлен в циркулирующей крови двумя изоформами: одноцепочечной (75 кДа) и двухцепочечной (65 и 10 кДа). Считают, что двухцепочечная изоформа образуется в результате действия неизвестной пептидазы, расщепляющей связь Arg379–Ala380 в молекуле витронектина. При этом фрагменты 65 и 10 кДа остаются связанными дисульфидной связью [1].

Соотношение между этими двумя изоформами витронектина в плазме человека может быть раз-

ным. Вполне вероятно, что оно генетически обусловлено и зависит от вариабельного аминокислотного остатка в положении 381 (Thr/Met). Предполагается, что именно этот остаток определяет чувствительность витронектина к действию протеиназы [2]. Ген витронектина включает восемь экзонов и семь интронов, в результате образуется транскрипт размером 1,7 тыс. н. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК витронектина не выявлен. Плазма мужчин и женщин не имеет различий по содержанию витронектина, не отмечено также возрастных изменений в концентрации этого белка. Однако в плазме новорожденных количество витронектина составляет 67 % от такового взрослых доноров [3].

Резкое снижение уровня витронектина (до 50 % от нормального) наблюдается при ДВС-синдроме и циррозе печени, а отложение витронектина на стенках сосудов связано с развитием атеросклероза. Некоторые авторы считают, что витронектин, подобно

```

MAPLRPLLIL ALLAWVALAD / QESCKGRCTE GFNVDKKCQC DELCSYYQSC
CTDYTAECKP QVT[RGD]VFTM PEDEYTVYDD GEEKNNATVH EQVGGPSLTS
DLQAQSKGNP EQTPVLKPEE EAPAPEVGAS KPEGIDSRPE TLHPGRPQPP
AEEELCSGKP FDAFTDLKNG SLFAFRGQYC YELDEKAVRP GYPKLIRDVW
GIEGPIAFAF TRINCQGTKY LFKGSQYWRP EDGVLDPDYP RNISDGFDDGI
PDNVDAALAL PAHSYSGRER VYFFKGRQYW EYQFQHQPSSQ EECEGSSLSA
VFHFAMMQR DSWEDIFELL FWGRTSAGTR QPQFISRDPWH GVPQVDAAM
AGRIYISGMA PRPSLAKKOR FRHRNRKGYR SORGHSRGRN ONSRRPSRAT
WLSLFSSEES NLGAANYDDY RMDWLVPATC EPIQSVFFFS GDKYYRVNLR
TRRVDTVDDP YPRSIAQYWL GCPAPGHL459

```

Рис. 1. Аминокислотная последовательность витронектина человека [4]. Первые 19 аминокислотных остатков, выделенные прямоугольником, отщепляются при «созревании» молекулы. Последовательность RGD также отмечена прямоугольником. Участок, обеспечивающий негативный заряд молекулы, и основной участок, обуславливающий связывание витронектина с гликозаминогликанами, подчеркнуты

фибриногену, можно рассматривать как белок острой фазы [1].

Первичная структура витронектина и его лиганд-связывающих доменов. Зрелый белок состоит из 459 аминокислотных остатков (а. о.), в процессе созревания происходит отщепление N-концевого сигнального пептида из 19 аминокислот (рис. 1) [4]. В молекуле витронектина имеются участки N-гликозилирования [5], сульфатирования и фосфорилирования. Показано, что первичная структура человеческого, мышинного, крысиного и кроличьего витронектина имеет более 80 % гомологии [6]. Первый домен витронектина, состоящий из 44 а. о., получил название соматомедин-подобного (СПД). Соматомедин существует в виде самостоятельного белка и выделен из человеческой сыворотки в 1996 году [7].

СПД отвечает за связывание витронектина с урокиназным рецептором и с ингибитором активатора плазминогена ПАИ-1. Примечательно, что СПД встречается в структуре и других белков, например, фактора стимуляции мегакариоцитов, но лишь находясь в составе витронектина, этот домен обладает способностью связывать ПАИ-1, проявляя, таким образом, свою уникальность [8].

В структуре СПД присутствуют восемь остатков цистеина, соединенных дисульфидными связями. Эти остатки имеют консервативное расположение у всех известных видов и, по-видимому, играют важную роль в стабилизации упомянутого домена. В этом плане представляет интерес работа [9], в которой показано, что в условиях *in vivo* дисульфидные связи образуются между следующими

остатками цистеина: 5–21, 9–39, 19–32 и 25–31. Данные получены на основе кристаллографического анализа комплекса ПАИ-1–витронектин. Нужно отметить, что восстановление дисульфидных связей в СПД приводит к снижению сродства витронектина к ПАИ-1 [1].

За первым доменом в структуре витронектина находится RGD-последовательность. Указанная аминокислотная триада встречается во многих адгезивных белках (тромбоспондин, фибронектин, фактор фон Виллебранда и др.) и является необходимой для связывания с интегриновыми рецепторами на поверхности клеток [10]. Далее следует участок с высоким содержанием остатков кислых аминокислот (Glu53–Glu64); он включает сайты для сульфатирования витронектина (Tyr56 и Tyr59). Считают, что в этом участке происходит связывание комплекса тромбин–антитромбин III [11].

Место шивки витронектиновой молекулы под действием транслугутиназы происходит по Gln93. К нему примыкает коллаген-связывающий домен [12].

За этой частью молекулы следуют гемопексин-подобные повторы. Гемопексин – это гликопротеин, участвующий в транспорте гема. В гемопексине плазмы каждый из двух доменов состоит из четырех гомологичных повторов. Внутри гемопексин-подобных доменов витронектина определены участки связывания гепарина (а. о. с 82 по 137 и с 175 по 219) [13]. Однако основным участком связывания гликозаминогликанов считают последовательность из 40 а. о. (Ala341–Ala380). Внутри этой последовательности отмечено высокое содержание остатков лизина и аргинина. Помимо гепарина здесь связываются коллаген, остеонектин, комплексы комплемента, ПАИ-1 и плазминоген/плазмин.

Конформация молекулы. Витронектин плазмы проявляет гетерогенные свойства. Около 2 % этого белка в плазме обладает способностью связываться с гепарином, в сыворотке это количество увеличивается до 7 %. [14]. Более того, витронектин тромбоцитов отличается от витронектина, циркулирующего в плазме, по структурно-функциональным свойствам. Когда витронектин образует комплексы с ПАИ-1, тромбин-антитромбиновым комплексом или с компонентом системы комплемента C5b-C9, это приводит к конформационным измене-

ниям в витронектиновой молекуле, в результате чего гепарин-связывающая способность витронектина усиливается [15]. Конформационные изменения в молекуле витронектина происходят под действием денатурирующих агентов, это свойство легло в основу методов его очистки из плазмы. Показано, что в присутствии 8 М мочевины активируется гепарин-связывающая активность витронектина. В настоящее время аффинная хроматография на гепарин-сефарозе получила широкое применение для экстракции этого белка из плазмы крови [16]. Денатурирующие агенты способствуют спонтанному формированию витронектиновых мультимеров, связанных нековалентно или при помощи дисульфидных мостиков [1]. С использованием набора конформационно чувствительных антител и синтетических пептидов получены доказательства того, что конформационные изменения в молекуле витронектина происходят в области С-концевого гепарин-связывающего домена (Ala341–Ala380) и домена, богатого остатками аспарагиновой и глутаминовой кислот (Glu 53–Glu 64) [17]. В нативной молекуле витронектина лиганд-связывающие сайты скрыты, но во время денатурации/мультимеризации белка они становятся доступными.

Существует предположение, что главную роль в стабилизации мультимеров витронектина играют ионные взаимодействия между вышеуказанными участкам [18], хотя гидрофобные взаимодействия тоже могут оказывать влияние на этот процесс. Мультимерные комплексы витронектина участвуют в формировании тройного комплекса тромбин–серпин–витронектин плазмы. Образовавшийся продукт стабилизируется с помощью дисульфидных связей и способствует спонтанному формированию мультимеров [19]. Авторы [1] рассматривают витронектин плазмы как проформу, переходящую в активную форму благодаря индукторам. Мультимерные формы предпочтительно локализуются в сайтах повышенной сосудистой проницаемости или повреждения и взаимодействуют с коллагеном [20], гликозаминогликанами/протеогликанами [21], β -эндорфином [22], ПАИ-1 [23], урокиназно-рецепторным комплексом [24] и интегринными [25].

Клеточные рецепторы витронектина. На поверхности клеток витронектин взаимодействует с

белками-интегринными, являющимися адгезивными рецепторами, участвующими во многих физиологических процессах. Интегринные белки состоят из двух субъединиц (одной α и одной β). К настоящему времени известны 24 интегринные молекулы [26]. Витронектин может связываться с αV -интегринными (V -витронектин) и с интегринном $\alpha IIb\beta 3$ ($IIbIIIa$), причем для $IIbIIIa$ специфическим лигандом считается фибриноген [27]. Интегринная субъединица αV (CD 51) способна формировать гетеродимеры, по меньшей мере, с пятью разными β -субъединицами: $\beta 1$, $\beta 3$ (CD 61), $\beta 5$, $\beta 6$ и $\beta 8$. На поверхности тромбоцитов экспрессируются $\alpha V\beta 3$ интегрин (CD 51/CD 61) и $IIbIIIa$ (CD 41/CD 61) [28]. Интегрин $\alpha V\beta 3$ выявляется главным образом на поверхности эндотелия, а гликопротеин $IIbIIIa$ – только на поверхности тромбоцитов. Эти две интегринные молекулы считают близкородственными и классифицируют как RGD-рецепторы, поскольку их действие блокируется пептидами, содержащими эту аминокислотную последовательность [29]. Отмечена важная роль αV -интегринов в процессах ангиогенеза (патологическая неоваскуляризация) и во время нормального эмбрионального развития [30]. Мыши, дефектные по генам αV -интегринов, имеют нарушения в сосудистой системе головного мозга и желудочно-кишечного тракта [31]. Полное отсутствие αV -интегринов приводит к гибели животных [32]. Если эти эксперименты подтверждают специфическую роль αV -интегринов в процессе развития сосудистой системы, то в исследованиях, проведенных на взрослых животных, при использовании специфических ингибиторов витронектиновых рецепторов показано подавление опухолевого роста и патологической неоваскуляризации [33]. Данные клинических испытаний демонстрируют, что при введении $\alpha V\beta 3$ -интегринных антагонистов больным с раковой опухолью наблюдалось уменьшение опухоли и стабилизация состояния [34]. Хотя результаты указанных испытаний можно считать обнадеживающими, требуются дополнительные исследования в этом направлении.

Влияние витронектина на агрегацию тромбоцитов. В настоящее время в научной литературе имеются противоречивые данные относительно роли витронектина в процессе агрегации тромбоци-

тов. Авторы работы [35] показали, что витронектин ингибирует АДФ- и тромбин-индуцируемую агрегацию тромбоцитов. Предполагается, что он препятствует эффективному связыванию фибриногена с тромбоцитарным интегрином IIbIIIa , поскольку при связывании с этим интегрином витронектин и фибриноген используют свои RGD-последовательности. С другой стороны, обнаружено, что АДФ- и тромбин-индуцируемая агрегация тромбоцитов блокируется антителами против витронектина. Следовательно, витронектин – это необходимый компонент в процессе агрегации [36].

Такого противоречия удастся избежать, если предположить, что в описанных случаях рассматривались две различные формы витронектина. Позднее получены доказательства того, что витронектин плазмы (мономерная форма) ингибирует агрегацию тромбоцитов, в то время как витронектин тромбоцитов (полимерная форма) усиливает ее [36]. В этом плане представляют интерес полученные нами данные по ингибирующему влиянию экзогенного Lys-плазминогена на агрегацию тромбоцитов [37].

Как упоминалось выше, на поверхности тромбоцитов существуют два типа витронектиновых рецепторов – гликопротеин IIbIIIa и $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ (рис. 2). Количество интегрин $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ на поверхности активированных тромбоцитов незначительно – около 100 копий на клетку, тогда как витронектин-связывающий интегрин, IIbIIIa , представлен гораздо большим числом копий – от 50000 до 80000 на клетку [38]. Показано, что, кроме вышеупомянутой последовательности RGD, витронектиновые рецепторы αV способны узнавать последовательность KKQRF RHRNRKG в гепарин-связывающем домене витронектина (полимерная форма) [39]. Однако этот же домен отвечает за связывание полимерной формы витронектина с плазминогеном или плазмином. Таким образом, взаимодействие плазминогена с витронектином может нарушать адгезивные свойства $\alpha\text{V}\beta\text{3}$. Но с учетом малого количества интегрин $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ на поверхности тромбоцита наблюдаемый нами эффект, скорее всего, обусловлен нарушением адгезивной функции другого интегрин – гликопротеина IIbIIIa .

Установлено, что полимерная форма витронектина, высвобождающаяся из тромбоцитов во время

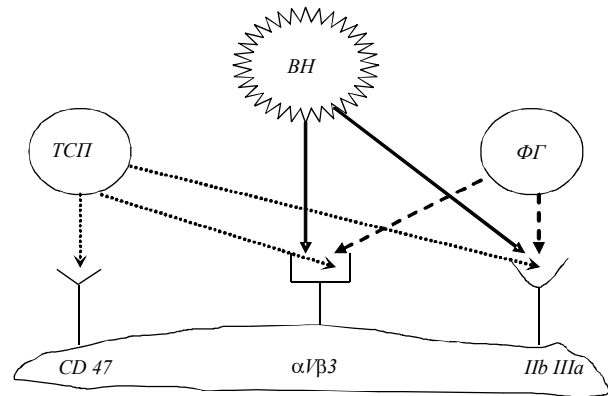


Рис. 2. Взаимодействие витронектина (ВН) с интегриновыми рецепторами на поверхности тромбоцитов. ТСП – тромбоспондин; ФГ – фибриноген

секреции альфа-гранул, остается связанной с тромбоцитарной поверхностью благодаря взаимодействию с вышеуказанными рецепторами [40]. Предполагают, что витронектин за счет своих множественных сайтов связывания может участвовать в формировании комплекса адгезивных лигандов, состоящего из белков, секретируемых альфа-гранулами в период второй волны агрегации: фактора фон Виллебранда, тромбоспондина и фибронектина. Образование такого комплекса повышает avidность этих лигандов для β3 -интегринов и способствует агрегации тромбоцитов. А если учесть, что у мышей с дефицитом вышеуказанных лигандов не выявлено изменений в тромбин-индуцируемой агрегации тромбоцитов, то нужно признать, что витронектин играет в этом процессе особую роль. В пользу этой гипотезы можно привести результаты исследований авторов работы [36], которые демонстрируют, что при использовании витронектин-дефицитных тромбоцитов второй волны агрегации не наблюдалось.

Согласно нашим данным, влияние экзогенного Lys-плазминогена на тромбин-индуцируемую агрегацию проявляется в ингибировании именно второй волны. Однако окончательный вывод о механизме действия Lys-плазминогена на агрегацию тромбоцитов можно сделать после дополнительных экспериментов. Существует и другой вариант развития событий в период второй волны агрегации. По мнению некоторых авторов, витронектин может способствовать процессу полимеризации фибрина на поверхности тромбоцитов после стимуляции тромбином. Определено, что фибрин играет важ-

ную роль во время второй волны агрегации [41]. У витронектина обнаружены два сайта взаимодействия с фибрином и он может быть связующим звеном при формировании фибриновых полимеров из мономерных молекул [42]. Дальнейшие исследования позволят ответить на вопрос о том, какой именно механизм лежит в основе влияния витронектина на агрегацию тромбоцитов.

Выводы. Структура и функции молекул адгезии всегда были одним из приоритетных направлений в исследованиях системы гемостаза. Особенности строения и конформационная лабильность витронектина определяют его множественную функциональную роль в организме и, как показано в случае участия витронектина в процессе агрегации тромбоцитов, эта роль не всегда однозначна. Выяснение механизмов сигналинга с участием витронектина является важным моментом фундаментальных исследований, а использование антагонистов витронектиновых рецепторов может найти практическое применение в терапии различных новообразований.

D. D. Zhernossekov, E. N. Zolotareva

Structural and functional characteristics of vitronectin and its role in haemostasis

Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine
9, Leontovicha Str., Kyiv, Ukraine, 01601

Summary

Vitronectin is one of the main adhesive proteins circulating in plasma and the component of extracellular matrix. This protein is also present in platelet alpha granules. Structural peculiarities of vitronectin allow it to take part in many processes under normal and pathological states of haemostasis. In plasma, vitronectin circulates as a native monomeric form, but under activation it is transformed into oligomeric form that displays affinity for heparin and forms a stable complex with plasminogen activator inhibitor PAI-1. Oligomeric vitronectin accumulates in atherosclerotic plaques and at sites of vascular injury or inflammation. Recently, new data concerning the functional role of this protein have been obtained. In the present review we have an attempt to summarize the experimental data and clearly define the role of this protein in haemostasis.

Keywords: vitronectin, haemostasis, adhesive proteins.

Д. Д. Жерносеков, Е. М. Золотарьова

Структурно-функціональна характеристика вітронектину та його роль у системі гемостазу

Резюме

Вітронектин – один із основних адгезивних білків у циркулюючій крові, він також є компонентом екстрацелюлярного матриксу

та альфа-гранул тромбоцитів. Особливості структури вітронектину забезпечують його участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах у системі гемостазу. Циркулюючий в плазмі вітронектин представлений, головним чином, мономерною формою, але під впливом активаторів він переходить в активовану полімерну форму, яка проявляє афінність до гепарину, та утворює стабільний комплекс з інгібітором активатора плазміногену ПАІ-1. У полімерній формі вітронектин виявляють у складі атеросклеротичних бляшок та в місцях судинного ушкодження і запалення. Наразі з'явилися нові дані щодо функціональної ролі цього білка, які суперечать результатам попередніх досліджень. У представленому огляді зроблено спробу систематизувати експериментальні дані останніх років та уточнити роль зазначеного білка в системі гемостазу.

Ключові слова: вітронектин, система гемостазу, адгезивні білки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Preissner K. T., Seiffert D. Role of vitronectin and its receptors in haemostasis and vascular remodeling // *Thromb. Res.*—1998.—**89**, N 1.—P. 1–21.
2. Tollefsen D. M., Weigel C. J., Kabeer M. H. The presence of methionine or threonine at position 381 in vitronectin is correlated with proteolytic cleavage at arginine 379 // *J. Biol. Chem.*—1990.—**265**, N 17.—P. 9778–9781.
3. Boyd N. A., Bradwell A. R., Thompson R. A. Quantitation of vitronectin in serum: evaluation of its usefulness in routine clinical practice // *J. Clin. Pathol.*—1993.—**46**, N 11.—P. 1042–1045.
4. Suzuki S., Oldberg A., Hayman E. G., Pierschbacher M. D., Ruoslahti E. Complete amino acid sequence of human vitronectin deduced from cDNA. Similarity of cell attachment sites in vitronectin and fibronectin // *EMBO J.*—1985.—**4**, N 10.—P. 2519–2524.
5. Ogawa H., Yoneda A., Seno N., Hayashi M., Ishizuka I., Hase S., Matsumoto I. Structures of the N-linked oligosaccharides on human plasma vitronectin // *Eur. J. Biochem.*—1995.—**230**, N 3.—P. 994–1000.
6. Ehrlich H. J., Richter B., von der Ahe D., Preissner K. T. Primary structure of vitronectins and homology with other proteins // *Biology of vitronectins and their receptors* / Eds K. T. Preissner, S. Rosenblatt, J. Wegerhoff, C. Kost, D. F. Mosher.—Amsterdam: Elsevier, 1993.—P. 59–66.
7. Standker L., Enger A., Schulz-Knappe P., Wahn K. D., Germer M., Raida M., Forssmann W. G., Preissner K. T. Structural and functional characterization of vitronectin-derived RGD-containing peptides from human hemofiltrate // *Eur. J. Biochem.*—1996.—**241**, N 2.—P. 557–563.
8. Deng G., Royle G., Wang S., Crain K., Loskutoff D. J. Structural and functional analysis of the plasminogen activator inhibitor-1 binding motif in the somatomedin B domain of vitronectin // *J. Biol. Chem.*—1996.—**271**, N 22.—P. 12716–12723.
9. Zhou A. Functional structure of the somatomedin B domain of vitronectin // *Protein Sci.*—2007.—**16**, N 7.—P. 1502–1508.
10. D'Souza S. E., Ginsberg M. H., Plow E. F. Arginyl-glycyl-aspartic acid (RGD): a cell adhesion motif // *Trends Biochem. Sci.*—1991.—**16**, N 7.—P. 246–250.
11. de Boer H. C., Preissner K. T., Bouma B. N., de Groot P. G. Binding of vitronectin-thrombin-antithrombin III complex to human endothelial cells is mediated by the heparin binding site of vitronectin // *J. Biol. Chem.*—1992.—**267**, N 4.—P. 2264–2268.
12. Izumi M., Shimo-Oka T., Morishita N., Li I., Hayashi M. Identification of the collagen-binding domain of vitronectin using

- noclonal antibodies // *Cell Struct. Funct.*—1988.—**13**, N 3.—P. 217–225.
13. *Liang O. D., Rosenblatt S., Chhatwal G. S., Preissner K. T.* Identification of novel heparin-binding domains in vitronectin // *FEBS Lett.*—1997.—**407**, N 2.—P. 169–172.
 14. *Izumi M., Yamada K. M., Hayashi M.* Vitronectin exists in two structurally and functionally distinct forms in human plasma // *Biochim. Biophys. Acta.*—1989.—**990**, N 2.—P. 101–108.
 15. *Tomasini B. R., Owen M. C., Fenton J. W. 2nd, Mosher D. F.* Conformational lability of vitronectin: induction of an antigenic change by alpha-thrombin-serpin complexes and by proteolytically modified thrombin // *Biochemistry.*—1989.—**28**, N 19.—P. 7617–7623.
 16. *Yatohgo T., Izumi M., Kashiwagi H., Hayashi M.* Novel purification of vitronectin from human plasma by heparin affinity chromatography // *Cell Struct. Funct.*—1988.—**13**, N 4.—P. 281–292.
 17. *Seiffert D.* Evidence that conformational changes upon the transition of the native to the modified form of vitronectin are not limited to the heparin binding domain // *FEBS Lett.*—1995.—**368**, N 1.—P. 155–159.
 18. *Stockmann A., Hess S., Declerck P., Timpl R., Preissner K. T.* Multimeric vitronectin. Identification and characterization of conformation-dependent self-association of the adhesive protein // *J. Biol. Chem.*—1993.—**268**, N 30.—P. 22874–22882.
 19. *de Boer H. C., de Groot P. G., Bouma B. N., Preissner K. T.* Ternary vitronectin-thrombin-antithrombin III complexes in human plasma. Detection and mode of association // *J. Biol. Chem.*—1993.—**268**, N 2.—P. 1279–1283.
 20. *Rosenblatt S., Bassuk J. A., Alpers C. E., Sage E. H., Timpl R., Preissner K. T.* Differential modulation of cell adhesion by interaction between adhesive and counter-adhesive proteins: characterization of the binding of vitronectin to osteonectin (BMP40, SPARC) // *Biochem. J.*—1997.—**324**, Pt 1.—P. 311–319.
 21. *Preissner K. T., Muller-Berghaus G.* Neutralization and binding of heparin by S protein/vitronectin in the inhibition of factor Xa by antithrombin III. Involvement of an inducible heparin binding domain of S protein/vitronectin // *J. Biol. Chem.*—1987.—**262**, N 25.—P. 12247–12253.
 22. *Hildebrand A., Preissner K. T., Muller-Berghaus G., Teschemacher H.* A novel beta-endorphin binding protein. Complement S protein (vitronectin) exhibits specific non-opioid binding sites for beta-endorphin upon interaction with heparin or surfaces // *J. Biol. Chem.*—1989.—**264**, N 26.—P. 15429–15434.
 23. *Preissner K. T., Grulich-Henn J., Ehrlich H. J., Declerck P., Justus C., Collen D., Pannekoek H., Muller-Berghaus G.* Structural requirements for the extracellular interaction of plasminogen activator inhibitor 1 with endothelial cell matrix-associated vitronectin // *J. Biol. Chem.*—1990.—**265**, N 30.—P. 18490–18498.
 24. *Waltz D. A., Chapman H. A.* Reversible cellular adhesion to vitronectin linked to urokinase receptor occupancy // *J. Biol. Chem.*—1994.—**269**, N 20.—P. 14746–14750.
 25. *Seiffert D., Smith J. W.* The cell adhesion domain in plasma vitronectin is cryptic // *J. Biol. Chem.*—1997.—**272**, N 21.—P. 13705–13710.
 26. *Hynes R. O.* Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines // *Cell.*—2002.—**110**, N 6.—P. 673–687.
 27. *Bennett J. S.* Platelet-fibrinogen interactions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—2001.—**936**.—P. 340–354.
 28. *Kasirer-Friede A., Kahn M. L., Shattil S. J.* Platelet integrins and immunoreceptors // *Immunol. Rev.*—2007.—**218**.—P. 247–264.
 29. *Takagi J.* Structural basis for ligand recognition by RGD (Arg-Gly-Asp)-dependent integrins // *Biochem. Soc. Trans.*—2004.—**32**, Pt 3.—P. 403–406.
 30. *Serini G., Valdembri D., Bussolino F.* Integrins and angiogenesis: a sticky business // *Exp. Cell Res.*—2006.—**312**, N 5.—P. 651–658.
 31. *Eliceiri B. P.* Integrin and growth factor receptor crosstalk // *Circ. Res.*—2001.—**89**, N 12.—P. 1104–1110.
 32. *Bader B. L., Rayburn H., Crowley D., Hynes R. O.* Extensive vasculogenesis, angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all alpha V integrins // *Cell.*—1998.—**95**, N 4.—P. 507–519.
 33. *Brooks P. C., Montgomery A. M., Rosenfeld M., Reisfeld R. A., Hu T., Klier G., Cheres D. A.* Integrin alpha V beta 3 antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels // *Cell.*—1994.—**79**, N 7.—P. 1157–1164.
 34. *Gutheil J. C., Campbell T. N., Pierce P. R., Watkins J. D., Huse W. D., Bodkin D. J., Cheres D. A.* Targeted antiangiogenic therapy for cancer using Vitaxin: a humanized monoclonal antibody to the integrin alphaVbeta3 // *Clin. Cancer Res.*—2000.—**6**, N 8.—P. 3056–3061.
 35. *Roger M., Hogasen K., Solum N. O., Mollnes T. E., Hovig T.* Vitronectin inhibits blood platelet aggregation // *Platelets.*—1993.—**4**, N 4.—P. 225–229.
 36. *Reheman A., Gross P., Yang H., Chen P., Allen D., Leytin V., Freedman J., Ni H.* Vitronectin stabilizes thrombi and vessel occlusion but plays a dual role in platelet aggregation // *J. Thromb. Haemost.*—2005.—**3**, N 5.—P. 875–883.
 37. *Roka-Moya Y. M., Zhernoskov D. D., Zolotareva E. M., Grinenko T. V.* The influence of exogenous Lys-plasminogen on ADP-induced platelet aggregation // *Bulletin of the University of Kiev, series: Biology.*—2011.—**58**.—P. 34–36.
 38. *Christensen K.* Platelet activation and inhibition in connection with vascular stents // *Acta Universitatis Upsaliensis.*—2007.—98 p.
 39. *Vogel B. E., Lee S. J., Hildebrand A., Craig W., Pierschbacher M. D., Wong-Staal F., Ruoslahti E.* A novel integrin specificity exemplified by binding of the alpha v beta5 integrin to the basic domain of the HIV Tat protein and vitronectin // *J. Cell Biol.*—1993.—**121**, N 2.—P. 461–468.
 40. *Asch E., Podack E.* Vitronectin binds to activated human platelets and plays a role in platelet aggregation // *J. Clin. Invest.*—1990.—**85**, N 5.—P. 1372–1378.
 41. *Jarvis G. E., Atkinson B. T., Frampton J., Watson S. P.* Thrombin-induced conversion of fibrinogen to fibrin results in rapid platelet trapping which is not dependent on platelet activation or GPIb // *Br. J. Pharmacol.*—2003.—**138**, N 4.—P. 574–583.
 42. *Schvartz I., Seger D., Maik-Rachline G., Kreizman T., Shaltiel S.* Truncated vitronectins: binding to immobilized fibrin and to fibrin clots, and their subsequent interaction with cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2002.—**290**, N 2.—P. 682–689.

UDC 577.112., 616.15

Received 25.05.11