

УДК 577.151.083

ДЕЗІНТЕГРИНИ ОТРУТИ ЗМІЙ

¹Афанасьєва К.В., ²Горницька О.В.

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка
²Інститут біохімії ім.О.В. Палладіна НАН України
e-mail: Afonechka_1989@mail.ru

Надійшла до редакції 13.04.2011

Дезінтегрини – цистеїн збагачені поліпептиди, що зв'язуються з інтегринами рецепторами і беруть участь в адгезії клітин різного типу. Блокуючи зв'язування лігандів з інтегринами групи β_1 і β_3 , дезінтегрини інгібують агрегацію тромбоцитів, що викликана різними індукторами. Блокада тромбоцитарного рецептора фібриногену – інтегрину PbIIIa – може бути використана як підстава для створення ефективних терапевтичних засобів для профілактики та лікування тромботичних ускладнень.

Ключові слова: гемостаз, агрегація тромбоцитів, інтегрини, GPIIb/IIIa , дезінтегрини, антитромботична терапія

Протеїни отрути змій мають широкий спектр біологічної активності [1]. До теперішнього часу з отрути багатьох змій виділені й охарактеризовані білки, ферменти-активатори та інгібітори, що впливають на різні етапи зсідання крові – агрегацію тромбоцитів, активацію факторів зсідання крові, систему протеїну С. Деякі з них мають тромбіно-, плазміно- і калікреїноподібну активність [2]. В отруті змій також присутні фосфоліпази, фосфодіестерази, фосфомоноестерази, ацетилхолінестерази, протеолітичні ферменти (серинові протеїнази та металопроїтеїнази), NAD-нуклеозідази, 5-нуклеозідази, гіалуронідаза. Серед пептидів, знайдених в отруті змій, є пре- та постсинаптичні нейротоксини, цито- і кардіотоксини [1], а також сполуки, що діють на систему гемостазу. До останніх належать ензими, що задіяні в утворенні/деградації згустку фібрину; активатори плазміногену, протромбіну, протеїну С, V та X коагуляційних факторів; антикоагулянти, інгібітори тромбіну, ензими з геморагією дією; інгібітори агрегації тромбоцитів [2, 3].

Мету роботи сфокусовано на аналізі літературних даних щодо структури, функцій та перспектив клінічного використання біологічно активних сполук класу дезінтегрина – інгібіторів агрегації тромбоцитів, що містяться в отруті змій.

Тромбоцити – клітини крові, які приймають участь у функціонуванні системи гемостазу. При порушенні цілісності кров'яної судини починається активація тромбоцитів: вони швидко агрегують біля місця пошкодження, при цьому частина їх взаємодіє з порушеною стінкою судини. Взаємодія тромбоцитів, які агрегують, з тромбоцитами, що поєдналися з епітелієм, приводить до утворення первинного (тромбоцитарного) тромба, який закупорює місце

пошкодження і попереджає втрату крові. Всі основні етапи зсідання крові пов'язані з функціонуванням тромбоцитів не тільки, як з форменими елементами крові, а й як з носіями специфічних рецепторів. Завдяки зв'язуванню білків з цими рецепторами відбуваються адгезія та агрегація тромбоцитів з подальшим утворенням фібринового згустку [3, 4].

Білкові компоненти зміїної отрути за дією на агрегацію тромбоцитів можна розділити на дві групи – індуктори (активатори) та інгібітори.

До індукторів (активаторів) агрегації тромбоцитів відносяться компоненти прямої дії на тромбоцити, які представлені сериновими протеїназами – кроталіцином (отрута гримучих змій), тромболіцином (*Bothrops marajoensis*), деякі тромбіноподібні ферменти [5] та неферментативні компоненти, такі як лектини отрути чагарникової змії (*Lachesis muta*), конвулюксин (*Crotalus durissus terrificus*), агрегосерпентин (*Trimeresurus gramineus*), ін., що зв'язуються з тромбоцитами і викликають конформаційні зміни в тромбоцитарному рецепторі фібриногену – глікопротеїні Pb/IIIa ; фібриногенази, що стимулюють агрегацію тромбоцитів подібно АДФ, але потребують для цього присутності фактора фон Вілебранда, іонів Ca^{2+} , ЕДТА [2, 3, 6].

Серед інгібіторів агрегації, яким властива ферментативна активність, ключову роль відіграють фібринолітичні ферменти (металопроїтеїнази) та фосфоліпази A_2 [7]. Інгібітори агрегації тромбоцитів виділено в 4 групи [2].

а) α -фібриногенази, виявлені в отруті змій Південно-Східної Азії; інгібіторний ефект обумовлений розщепленням фібриногену, що є кофактором агрегації тромбоцитів;

б) фосфоліпази A_2 , інгібіторний ефект яких спостерігається при тривалій інкубації і високих

концентраціях; дія фосфоліпаз A_2 викликає появу розщеплених продуктів похідних арахідонової кислоти, що обумовлюють руйнування цитоскелета тромбоцитів; інгібіторний ефект викликаний порушенням зв'язування фібриногену з його рецептором глікопротеїном PbIIIa на фосфоліпідній мембрані тромбоцитів;

в) 5'-нуклеотидази, виявлені в отруті представників сімейства *Viperidae* (гадюкові); дія цих ферментів викликає руйнування АДФ – індуктора агрегації тромбоцитів, внаслідок чого відбувається інгібування агрегації;

г) антагоністи рецептора фібриногену; ця група інгібіторів являє собою дезінтегрини, що діють як антагоністи тромбоцитарного рецептора фібриногену – глікопротеїна Pb/IIIa .

Дезінтегрини належать до найпоширеніших інгібіторів агрегації тромбоцитів. Термін «дезінтегрин» вперше з'явився в 1990р. і визначав групу низькомолекулярних білків отрути представників сімейства *Viperidae* (гадюкові), які інгібували процес агрегації тромбоцитів. Згодом компоненти такої самої дії було виявлено в отруті представників сімейства *Crotalidae* (ямкоголові). Дезінтегрини – цистеїн збагачені поліпептиди з молекулярною масою 8-17 кДа, що зв'язуються з інтегринами рецепторами, які беруть участь в адгезії клітин різного типу, що включають і злякисні. [8-12].

З отрути змій 4 сімейств, а саме, *Atractaspididae* (акролофіди), *Elapidae* (аспіди), *Viperidae* (гадюкові) та *Colubridae* (полозові) виділено близько 90 дезінтегринів і їх ізоформ. Дезінтегрини, що містяться в отруті *Viperidae* і *Crotalidae*, є специфічними інгібіторами агрегації тромбоцитів: у фіналі загального шляху агрегації тромбоцитів дезінтегрини блокують зв'язування лігандів з інтегринами групи β_1 і β_3 , які є рецепторами фібриногену (GP IIb/IIIa), вітронектину ($\alpha_V\beta_3$) фібронектину ($\alpha_5\beta_1$), колагену ($\alpha_2\beta_1$), тромбіну ($\beta_1\alpha$). Білки цієї групи інгібують зв'язування фібриногена з тромбоцитами, діючи як антагоністи рецептора фібриногену. На поверхні тромбоцитів фібриноген зв'язується з інтегрином PbIIIa , викликаючи взаємодію тромбоцит-тромбоцит, що є заключною стадією агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, тромбіном, колагеном і арахідоновою кислотою. Дезінтегрини блокують PbIIIa , заважаючи зв'язуванню з ним фібриногену, і тим самим викликають інгібування агрегації тромбоцитів [2, 5, 6, 12, 13].

Концентрація дезінтегринів, за якої відбувається 50% інгібування агрегації тромбоцитів (IC_{50}), складає 30-300нМ. Дослідженнями *in vitro* та *in vivo* отримано доказ наявності тонких відмінностей в біологічній активності різних інтегринів, які є основою для класифікації останніх. Класифікувати дезінтегрини можна в залежності від структури, функціональної здатності та розміру. У першому випадку виділяють дві групи дезінтегринів: мономери та димери.

Мономери в залежності від розміру, в свою чергу, виділено в три структурні підгрупи. Цей поділ залежить від кількості цистеїнових залишків, що містяться в структурі дезінтегрину. Перша підгрупа – середні дезінтегрини, друга представлена короткими дезінтегринами, до третьої входять довгі дезінтегрини. Середні дезінтегрини включають в себе дванадцять цистеїнових залишків, які утворюють шість дисульфідних зв'язків. Один поліпептидний ланцюг містить 68-73 амінокислотні залишки. Середні дезінтегрини представлені у багатьох пептидах, що входять до складу таких сполук як кістрин (*Calloselasma (Agkistrodon) rhodostoma*), триграмін (*Trimeresurus gramineus*), барбуорин (*Sistrurus m. Barbouri*), флаворидин (*Trimeresurus flavoviridis*). До складу коротких дезінтегринів входять вісім цистеїнових залишків, які містяться в поліпептидному ланцюгу. Ці цистеїнові залишки утворюють чотири дисульфідні зв'язки. Один поліпептидний ланцюг містить 49-51 амінокислотний залишок (ехістатин (*Echis sochurecki*), оцеллатусин (*Echis ocellatus*), обтустатин (*Vipera lebetina obtusa viper*). Довгі дезінтегрини містять чотирнадцять цистеїнових залишків та утворюють сім дисульфідних зв'язків. Один поліпептидний ланцюг складається з 83 амінокислотних залишків. Серед довгих дезінтегринів ідентифіковано два протеїни: бітістатин (*Bitis arietans*) та салмосин (*Agkistrodon halys brevicandus*). Інгібіторами агрегації тромбоцитів є інтегрини всіх трьох підгруп [14].

Друга група дезінтегринів являє собою димери. Всі димерні дезінтегрини включають в себе десять цистеїнових залишків. Димери, в свою чергу, поділяються на дві підгрупи: гомодимери та гетеродимери [12, 15].

Всі дезінтегрини містять С-кінцеву Arg-Gly-Asp (RGD) послідовність, яка має велике значення для їх здатності блокувати взаємодію інтегринів з лігандом. Так, барбуорин (компонент отрути південно-східної карликової гримучої змії /*Sistrurus m. barbouri*/) – містить Lys-Gly-Asp (KGD) послідовність, яка забезпечує високу спорідненість цього білка до рецептору фібриногена GP IIb/IIIa . Розташування дисульфідних зв'язків і RGD/KGD послідовність в усіх інтегринах різне. Однак, для RGD послідовності коротких дезінтегринів характерно унікальне розташування залишків цистеїна: у цих білків немає вільних сульфгідрильних груп, оскільки всі залишки цистеїна залучені до дисульфідного зв'язку.

Ядерний магнітний резонанс дозволив встановити тривимірну структуру для алболабрина (*Trimeresurus albolabris*), кістрина (*Calloselasma rhodostoma*), флаворидина (*Trimeresurus flavoviridis*) та ехістатина (*Echis sochurecki*). Для цих білків характерна наявність нерегулярних вигинів і петель, які формують жорстку структуру, що стабілізована водневими та дисульфідними зв'язками. RGD послідовність всіх чотирьох дезінтегринів знаходиться на кінці гнучкої шпильки, стабілізованої

двома дисульфідними зв'язками. Послідовність має високу мобільність, що дозволяє швидке упізнавання та зв'язування з інтегринами. Така характеристика відповідної модифікації RGD мотиву не є причиною зменшення антиінтегринової активності. Відомо, що активність RGD мотиву допомагає локалізації активного сайту дезінтегринів і, зокрема, відповідає за здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів [14-16].

Прогрес у наукових дослідженнях дезінтегринів, досягнутий за останні роки, дозволив класифікувати ці сполуки за їх функціями. На сьогодні ця класифікація базується на взаємодіях дезінтегринів зі специфічними інтегринами. Таким чином, можна виділити три групи дезінтегринів: перша група – дезінтегрини, які мають RGD мотив, з яким зв'язується інтегрин; включає в себе більшість дезінтегринів, які за своєю структурою відносяться до мономерних; друга група – лейкоцит-зв'язуючий дезінтегрин; третя група – $\alpha_1\beta_1$ інтегрин-зв'язуючий дезінтегрин. Для застосування дезінтегринів у фармакологічних дослідженнях та діагностуванні хвороб спеціально блокують RGD – залежні інтегрини. RGD дезінтегрини застосовують в лабораторних дослідженнях *in vivo* та *in vitro*, а також демонструють ефективність інгібування інтегринів при тромбоемболічних захворюваннях. Ця група інгібіторів включає в себе мономерний KGD та MVD дезінтегрини та димерні MGD, KGD, WGD дезінтегрини [12, 16-18] (рис 1).

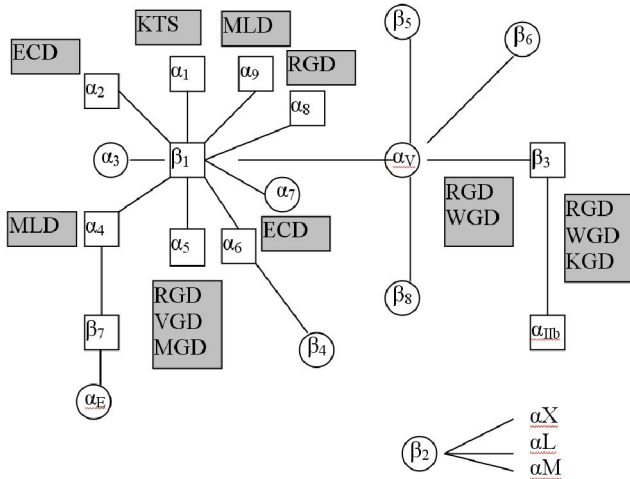


Рис. 1. Діаграма сімейства інтегринів і різних трипептидних мотивів дезінтегринів, які блокують специфічну взаємодію інтегрин-ліганд. Сірим кольором позначено інгібуючі послідовності в дезінтегрині. Субодиниці інтегринових рецепторів, що блокуються дезінтегринами зміїної отрути, обведені прямокутниками [15].

Представляє інтерес мутантний ехістатин, у якого послідовність ARGDD перетворено в CRGDC. Внаслідок мутації з'являється додатковий дисульфідний зв'язок і конформаційні зміни молекули білка, що стерично залишають RGD в бета-вигині II типу. Мутантний білок інгібує зв'язування інтегринів з GPIIb/IIIa вдвічі ефективніше нативного ехістатина. Цікаво, що дисульфідний зв'язаний димерний дезінтегрин

– контортростатин (*Agkistrodon contortrix contortrix*) – здійснює на сигнальну трансдукцію тромбоцитів зовсім інший ефект, ніж мономерний дезінтегрин – мультискваматин, одержаний з отрути ефі багатолускової (*Echis multisquamatus*). Контортростатин опосередкує сигналінг, який викликано взаємодією фібриногена з інтегрином GPIIb/IIIa. GPIIb/IIIa, однак обидва дезінтегрини інгібують агрегацію тромбоцитів. Контортростатин блокує інтегрини груп β_1 і β_3 та інгібує агрегацію тромбоцитів зв'язуванням рецептора фібриногена. На модельних системах *ex vivo* (собаки) було показано, що у тварин, яким не вводили дезінтегрин, спостерігалась неконтрольована реоклюзія, тоді як у тварин, яким контортростатин вводили внутрішньовенно, параметри гемостаза не змінювались [19].

Дезінтегрином, що містить в активному центрі KGD мотив, є барбурін – інгібітор інтегрину GPIIb/IIIa. MVD послідовність було ідентифіковано в дезінтегрині атролізин E/D (*Crotalus atrox*). Атролізин належить до мономерних дезінтегринів і є сильним інгібітором колаген- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Мономерні дезінтегрини інтенсивно досліджуються. На основі структури RGD петлі згодом були винайдені два лікувальні препарати – тирофібан та ентифіватид, які застосовуються при порушенні циркуляції крові [20].

Відкриттям серед дезінтегринів, що містяться в отруті змії, були подібні за структурою молекули, які знайшли в тваринних клітинах. Ці протеїни отримали назву ADAM (a desintegrin and metalloproteinase). На сьогодні вони активно вивчаються в фізіології та патології захворювань. В останні роки були показані нові напрями в дослідженнях дезінтегринів. Наприклад, MLD- та KTS-дезінтегрини активують інші інтегрини. Ці два типи дезінтегринів не містять RGD-залежного мотиву, вони є об'єктами для вивчення експериментальних систем терапії, аутоімунних та онкологічних хвороб. Дані дезінтегрини демонструють нові біологічно активні мотиви, які можуть бути використані як моделі для розвитку складних клінічних досліджень [7].

Наступна група – лейкоцит-зв'язуючий дезінтегрин. Представники цієї групи містять MLD мотив (амінокислотну послідовність), який взаємодіє та зв'язується з $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_4\beta_7$, $\alpha_9\beta_1$ інтегринами.

Остання група була відкрита відносно недавно. Дезінтегрини цієї групи містять KTS-мотив. Це потужні інгібітори $\alpha_1\beta_1$ інтегрину, який є специфічним рецептором колагену [20].

Для дезінтегринів всіх трьох груп центр зв'язування знаходиться всередині GPIIb/IIIa (амінокислотні залишки 217-302) і на відстані 15-20Å від RGD-зв'язуючого центра між гетеродимерними субодиницями інтегринів, однак, можлива наявність і додаткових контактних центрів.

Висока ефективність та сила дії цих пептидів, як інгібіторів агрегації тромбоцитів, робить можливим їх

застосування в фармакології. Це застосування є ефективним при тромботичних та циркуляторних хворобах [21].

Інгібітори тромбоцитарного рецептору GРІІІа є потенційним вихідним матеріалом для створення антитромбоцитарних препаратів для лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом та гострими ішемічними ускладненнями. Так, фармакологічні дослідження чотирьох створених на основі структури дезінтегринів препаратів (абсиксимаб, ептіфібатид, тирофібан, ламіфібан) мають на меті встановити правильне дозування, яке, в свою чергу, буде встановлювати та підтримувати >80% інгібування агрегації тромбоцитів *ex vivo* протягом інтравенного введення. Пряме порівняння цих попередніх досліджень ускладнене, оскільки в них застосовані різні антикоагулянти та різні концентрації АДФ.

Дослідження показали, що концентрації всіх чотирьох агентів, які необхідні для забезпечення ефекту інгібування, є значно вищими в присутності антикоагулянтів, що не хелатують кальцій (гепарин), ніж у присутності кальційхелатуючих антикоагулянтів (цитрат натрію). З чотирьох нових вдосконалених інгібіторів GРІІІа ептіфібатид є єдиним агентом, дозування якого базується на дослідженнях агрегації тромбоцитів *ex vivo* [21, 22].

При активації дезінтегрини здійснюють різноманітний вплив на організм:

- трифлавін (*Trimeresurus flavoviridis*) – продовжує час проходження зменшення розмірів пошкоджень після ішемічних захворювань;

- бігістатин (*Bitis arietans*) спричинює легеневу емболію);

- ехістатин (*Echis sochurecki*) впливає на захист тромбоцитів протягом екстракорпоральної циркуляції, інгібує пігментацію епітелію клітин сітківки ока, яка виникає внаслідок відшарування останньої, інгібує процес склеювання сперматозоїдів, запобігає зменшенню ламкості кісток;

- контортостатин (*Agkistrodon contortrix contortrix*), алболабрин (*Trimeresurus albolabris*) інгібують експресію метастазування меланоми людини й мурчака. Крім того, контортостатин гальмує ріст раку грудей та спонтанних метастазів [1, 5, 19, 24].

Результати клінічних досліджень припускають, що блокада інтегрину ІІІа та ін. може бути використана як ефективна терапія при тромботичних ускладненнях. Таким чином, дезінтегрини можуть слугувати можливими структурними прототипами агентів для розвитку антитромботичної терапії. Засновані на структурі дезінтегринів антитромботичні агенти можуть бути використані для збільшення реперфузії у пацієнтів, що проходять курс антитромботичної терапії при ГІМ [20, 24, 25].

Література

1. Marklad F.S. Snake venoms and the Hemostatic system // *Toxicon*. – 1998. – Vol. 36, No 12. – P. 1749-1800.
2. Snake Venoms. – Handbook of experimental pharmacology, Vol. 52 / Ed. C.-Y. Lee. – Sigma Chemical Company, USA, 1991. – 1130 p.
3. Marcinkiewicz C. Functional characteristic of snake venom disintegrins: potential therapeutic implication // *Curr. Pharm. Design*. – 2005. – Vol. 11, No 7. – P. 815-827.
4. Andrews R.K., Berndt M.C. Snake venom modulators of platelet adhesion receptors and their ligands // *Toxicon*. – 2000. – Vol. 38. – P. 775-791.
5. Trikha M., Rote W.E., Manley P.J. et al. Purification and characterization of platelet aggregation inhibitors from snake venoms // *Thromb. Res*. – 1994. – Vol. 73, N 1. – P. 39-52.
6. Dennis M.S., Henzel W.J., Pitti R.M. et al. Platelet glycoprotein IIb-IIIa protein antagonists from snake venoms: Evidence for a family of platelet-aggregation inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci*. – 1990. – Vol. 87, N 7. – P. 2471-2475.
7. Kamiguti A.S. Platelets as targets of snake venom metalloproteinases // *Toxicon*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1041-1049.
8. Yang R.-S., Tang C.-H., Chuang W.-J. et al. Inhibition of tumor formation by snake venom disintegrin // *Toxicon*. – 2005. – Vol. 45. – P. 661-669.
9. Scarborough R.M., Rose J.W., Naughton M.A. et al. Characterization of the Integrin Specificities of Disintegrins Isolated from American Pit Viper Venoms // *J. Biol. Chem*. – 1993. – Vol. 268, N 2. – P. 1058-1065.
10. Jacobson M.A., Forma F.M., Buenaga R.F. et al. Expression and secretion of biologically active echistatin in *Saccharomyces cerevisiae* // *Gene*. – 1989. – Vol. 85, N 2. – P. 511-516.
11. Willis T.W., Tu A.T. and Miller C.W. Thrombolysis with a snake venom protease in a rat model of venous thrombosis // *Thromb. Res*. – 1989. – Vol. 53, N 1. – P. 19-29.
12. McLane M.A., Sanchez E.E., Wong A. et al. Disintegrins // *Curr. Drug Targets – Cardiovasc. and Haemat. Dis*. – 2004. – Vol. 4, No 4. – P. 327-355.
13. Proimos G. Platelet Aggregation inhibition with Glycoprotein IIb-IIIa Inhibitors // *J. Thromb. and Thrombolys*. – 2001. – Vol. 11. – P. 99-110.
14. Calvete J.J., Marcinkiewicz C., Monleon D. et al Snake venom disintegrins: evolution and function // *Toxicon*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1063-1074.
15. Calvete J.J. Structure-Function Correlations of Snake Venom Disintegrins // *Curr. Pharm. Design*. – 2005. – Vol. 11, No 7. – P. 829-835.
16. Huang T.-F. What have snakes taught us about integrins? // *Cel. Mol. Life Sci*. – 1998. – Vol. 54. – P. 527-540.
17. Reiss S., Sieber M., Oberle V. et al. Inhibition of platelet aggregation by RGD and KGD sequences on the structural scaffold of small disulfide-rich proteins // *Platelets*. – 2006. – Vol. 17, No 3. – P. 153-157.
18. White J. Snake venom and coagulopathy // *Toxicon*. – 2005. – Vol. 45. – P. 951-967.
19. Swenson S., Costa F., Minea R., et al. Intravenous liposomal delivery of the snake venom disintegrin contortrostatin

- limits breast cancer progression // *Mol. Cancer Ther.* – 2004. – Vol. 3. – P. 499-511.
20. *Hanson J., de Leval X., David J.-L. et al.* Progress in the Field of GPIIb/IIIa Antagonists // *Cur. Drug Targets – Cardiovasc. and Haemat. Dis.* – 2004.–Vol. 2. – P. 157-167.
21. *Huang T., Hong E.* Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition and its Clinical Use // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 187-196.
22. *Scarborough R.M., Gretler D.D.* Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Antagonists as Prototypical Integrin Blockers: Novel Parenteral and Potential Oral Antithrombotic Agents // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, No 19. – P. 3453-3473.
23. *Kaku S., Umemura K., Mizuno A. et al.* Evaluation of the disintegrin, triflavin, in a rat middle cerebral artery thrombosis model // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 321, No 3. – P. 301-305.
24. *Lo S.J.* Recombinant snake venom disintegrins used for mammalian integrin study // *Toxin Reviews.* – 2005. – Vol. 24. – P. 95-111.
25. *Ohman E.M., Kleiman N.S., Gacioch G. et al.* Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, No 4. – P. 846-854.

ДЕЗИНТЕГРИНЫ ЯДА ЗМЕЙ

Афанасьева К.В., Горницкая О.В.

Дезинтегрины – цистеин-богатые полипептиды, которые связываются с интегринами рецепторами и участвуют в адгезии клеток разного типа. Блокируя связывание лигандов с интегринами группы β_1 и β_3 , дезинтегрины ингибируют агрегацию тромбоцитов, вызванную разными индукторами. Блокада тромбоцитарного рецептора фибриногена – интегрин GPIIb/IIIa – может быть использовано как основание для создания эффективных терапевтических средств для профилактики и лечения тромботических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, агрегация тромбоцитов, интегрины, GPIIb/IIIa, дезинтегрины, антитромботическая терапия

SNAKE VENOM DISINTEGRINS

Afanasjeva K.V., Gornitskaya O.V.

Disintegrins are cysteine-rich proteins that bind to integrin receptors which take part in cell adhesion. By blocking of ligand-binding with β_1 and β_3 integrins, disintegrins inhibit platelet aggregation, caused different inductors. The results of clinical trials suggest that integrin GPIIb/IIIa blockade can be used as an effective treatment for platelet and thrombotic disorders.

Key words: haemostasis, platelet aggregation, integrins, GPIIb/IIIa, disintegrins, antithrombotic therapy
