
ОБЗОРЫ

УДК 577.112.7+577.12]:612.112.4

PSGL-1: УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ЛИГАНД СЕЛЕКТИНОВ ИЛИ СИГНАЛЬНАЯ МОЛЕКУЛА?

© 2025 г. Н. В. Короткова*, Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Н. Д. Мжаванадзе,
Л. В. Никифорова

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, 390026 Россия

*e-mail: fny8@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.04.2024 г.

После доработки 10.07.2024 г.

Принята к публикации 12.07.2024 г.

Взаимодействия молекул межклеточной адгезии семейства селектинов с гликоконъюгатами клеточных мембран опосредуют начальный этап адгезионного каскада, с помощью которого происходит рекрутирование циркулирующих в кровотоке лейкоцитов к местам инфекции или повреждения. Гетеротипические клеточные агрегаты, формирующиеся между отдельными клетками гемопоэтического и негемопоэтического происхождения, могут быть вовлечены в процессы, ведущие к воспалению, тромбозу и метастазированию. В связывании селектинов важную роль играет димерный гликопротеин PSGL-1, который является лигандом Р-селектина, а также всех трех селектинов. В процессе связывания и роллинга лейкоцитов PSGL-1 объединяет сигналы, активирующие различные биохимические пути. Интеграция этих сигналов приводит к активации лейкоцитов, их интегрин-опосредованной остановке, перестройке цитоскелета взаимодействующих клеток, поляризации и последующему диапедезу лейкоцитов в окружающие ткани. Многоуровневое воздействие PSGL-1 на клеточный трафик как в физиологическом состоянии, так и при воспалении, в значительной степени определяется посттрансляционными модификациями PSGL-1, среди которых важное место отводится специфическому О- и N-гликозилированию и сульфатированию. В представленном обзоре обсуждаются модификации PSGL-1, связанные с инициированием биохимических путей, а также взаимодействия, позволяющие отнести PSGL-1 к сигнальным молекулам. Особое вниманиеделено механизмам, ведущим к патологии, включая сердечно-сосудистую.

Ключевые слова: гликопротeinовый лиганд селектинов, PSGL-1, адгезивная функция эндотелия, селектины

DOI: 10.31857/S0026898425010038, EDN: HDFBQV

ВВЕДЕНИЕ

Простые и сложные углеводы, называемые гликанами, составляют важный надмембранный комплекс апикальной поверхности эндотелиоцитов — эндотелиальный гликокаликс (ЭГ), опосредующий физиологические и патологические процессы [1]. Гликаны имеют трехмерную структуру, что определяет их адаптацию к выполнению физиологических функций [2]. В норме компоненты интактного ЭГ обеспечивают защиту от молекул клеточной адгезии, препятствуя патологическим межклеточным взаимодействиям; при этом в нормальных условиях клетки крови взаимодействуют как между собой, так и с эндотелиоцитами. Гликаны способны хранить информацию, объем которой пре-

вышает объем, содержащийся в нуклеиновых кислотах и белках. Эта информация расшифровывается гликопротеинами, называемыми лектинаами, в частности, молекулами семейства селектинов [3]. В последние 20 лет углевод-белковая специфичность рассматривается как дополнение к генетическому коду: гликопротеины, гликолипиды, полисахариды, протеогликаны обладают высочайшим потенциалом кодирования биологической информации. В углеводных комплексах информация может кодироваться не только последовательностью мономеров, что свойственно белковым молекулам, но также аномерной конфигурацией и положением связей, вследствие чего углеводные цепи имеют уникальные кодирующие способности.

Селектины — это рецепторы клеточной адгезии, в состав которых входят Ca^{2+} -зависимые домены распознавания и связывания гликанов. Известны три представителя данного семейства — Р, Е и L-селектины, которые опосредуют начальные этапы связывания лейкоцитов на поврежденном эндотелии с перспективой последующего роллинга и трансвазации в очаги воспаления и их эмиграции в лимфоидные ткани. Прикрепление клеток и их роллинг по поверхности эндотелия происходит в сосудистом русле под воздействием сдвиговых напряжений, что требует от селектинов обладания уникальными биофизическими свойствами. Имея высокую кинетику связывания, селектины обеспечивают образование временных связей и динамической контактной зоны, которая перемещается вдоль сосудистого эндотелия во время вращения клеток [4].

В настоящее время открыто участие селектинов в иммунном ответе, гемостазе, процессе заживления тканей, а также в воспалительных реакциях и канцерогенезе, в связи с чем их контакт с лигандами может иметь в том числе и терапевтическое значение [5].

Известно, что с селектинами связывается большое количество разнообразных молекул. Однако не все они вовлечены в протекание биологических процессов. В связи с этим, выдвинут ряд характеристик, которым должен соответствовать истинный лиганда селектинов. К ним относятся следующие:

1) молекула лиганда должна присутствовать, что называется, в нужном месте в нужное время; так, к примеру, истинный лиганда Р-селектина должен находиться на поверхности зрелого циркулирующего лейкоцита, когда сам Р-селектин активно экспрессируется на поверхности эндотелиоцитов или тромбоцитов в сосудистом русле; 2) инактивация предполагаемого лиганда на неактивированной клетке исключает биохимически уместные взаимодействия; 3) каждый селектин связывается с лигандом с высоким, но не с одинаковым, сродством, и с определенной стехиометрией [6].

Как оказалось впоследствии, всем перечисленным требованиям соответствует белок PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand 1*; *SELPLG*; *CD162*; *CLA*; *PSGL-1*; *PSGL1*).

СТРУКТУРА PSGL-1

Поиск лиганда к первому из трех известных селектинов — Р-селектину, привел к открытию PSGL-1 в нейтрофилах в 1993 году. PSGL-1 —

это трансмембранный битопический гликопротеин типа I, экспрессирующийся в липидных рафтах на вершине микроворсинок лейкоцитов [7]. Первоначально PSGL-1 идентифицировали в нейтрофилоподобных клетках HL-60 (*human leukemia cell*) человека. В настоящее время известно, что PSGL-1 экспрессируется всеми лейкоцитами: нейтрофилами, моноцитами и большинством лимфоцитов (в том числе, В-клетками, естественными клетками-киллерами, наивными клетками, Т-клетками памяти), а также тромбоцитами и некоторыми эндотелиальными клетками. Кроме того, имеются сведения о присутствии PSGL-1 в хронически воспаленной ткани предстательной железы человека, на активированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (*human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC), а также на эндотелиальных клетках тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов мышей с хроническим иллитом [8, 9]. PSGL-1 является гомодимером, мономеры которого соединены дисульфидной связью, причем молекулярная масса мономера составляет 120 кДа. Предшественник PSGL-1 имеет молекулярную массу 43.2 кДа и состоит из 412 аминокислотных остатков: сигнального пептида (1–17) и пропептида (18–412); включает три домена: N-концевой внеклеточный (303 остатка, 18–320), трансмембранный (21 остаток, 321–341) и короткий C-концевой цитоплазматический (71 аминокислотный остаток, 342–412). PSGL-1 активируется путем частичного протеолиза: зрелый белок состоит из 371 аминокислотного остатка. После окончательного созревания и гликозилирования димер PSGL-1 имеет молекулярную массу 240 кДа.

Внеклеточный домен, N-концевой участок белка длиной 50–60 нм [10], содержит сайты ветвления, по которым происходит О- и N-гликозилирование, и терминальные сайты, подвергающиеся окончательным модификациям, приводящим к способности связывания с селектинами. PSGL-1 обогащен остатками таких аминокислот, как Thr, Pro, Ser. Также N-концевая область содержит три остатка Туг в положениях 46, 48 и 51, по которым происходит сульфатирование; и 14–16 декамерных повторов, несущих О-связанные гликаны [11]. Считается, что аминокислотные последовательности трансмембранного и цитоплазматического доменов высококонсервативны, подразумевая выполнение важных функций.

На внеклеточном домене расположено множество гликанов, связанных с белком О-гликозидной связью по остаткам Ser и Thr. Рядом

с трансмембранным доменом присутствует остаток Cys, образующий дисульфидную связь, которая, как считается, стабилизирует димерную форму белка.

Короткий цитоплазматический хвост молекулы PSGL-1 содержит окломембранный цитоплазматическую последовательность из 18 аминокислот (RLSRKGHMYPVRNYSPTЕ у человека) [12]. С консервативными остатками в цитоплазматическом участке PSGL-1 могут быть связаны эзрин и моэзин, входящие в семейство белков-адаптеров эзрин/радиксин/моэзин (ERM), отвечающих за мембрально-цитоскелетные связи [13, 14].

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ PSGL-1

Функционирование белка не имеет четкой зависимости от уровня экспрессии, для нормального функционирования лиганда PSGL-1 необходимы его важные посттрансляционные модификации. Эти модификации включают следующие превращения: гликозилирование [15], сульфатирование тирозина [16, 17] и образование разветвленных углеводных боковых цепей с участием корового белка [18]. Ключевой О-гликан в PSGL-1, содержащий наименьший эпипот распознавания — тетрасахарид сиалил-Льюис X (sialyl Lewis X (sLe^X)), и его аналог сиалил-Льюис A (sLe^A), расположенный вблизи N-конца в PSGL-1 человека на Thr-57. Все селектины распознают sLe^X , однако исключительно одного sLe^X может быть достаточно только для взаимодействий с селектином E. Двум другим селектинам требуется лиганд, модифицированный дополнительным сульфатированием, например, GlcNAc-6-сульфатирование L-селектина; селектину P, кроме sLe^X , необходим по крайней мере один дополнительный О-сульфатированный остаток тирозина полипептидной цепи. Такие модификации лигандов повыша-

ют аффинность их связывания с селектинами. Углеводные структуры, являющиеся детерминантами связывания селектина, образуются в результате посттрансляционных модификаций белков или липидных каркасов с использованием ферментов, необходимых для гликозилирования — гликозилтрансфераз, ферментов, катализирующих перенос моносахаридного остатка от донора на гидроксильную группу акцептора, тем самым формируя новую гликозидную связь. Есть основания полагать, что для каждой гликозидной связи существует своя гликозилтрансфераза [19]. Донорами в этой реакции являются нуклеотидные сахара, например, UDP-GlcNAc, UDP-GalNAc, UDP-Glc, UDP-Gal, GDP-Fuc, GDP-Man, CMP-NeuAc. Боковые группы синтезированных гликанов могут быть химически “доработаны”; например, сульфотрансфераза модифицирует гидроксил OH6 GlcNAc путем добавления сульфатной группы и образует 6-сульфо- sLe^X — лиганд L-селектина.

Ферменты, принимающие активное участие в посттрансляционных модификациях PSGL-1, представлены в табл. 1.

Посттрансляционный процессинг PSGL-1 включает сульфатирование по N-концевым остаткам тирозина, которое может осуществлять хотя бы одна из двух тирозинсульфотрансфераз. Известно, что миелоидные клетки конститтивно экспрессируют ферменты, необходимые для гликозилирования PSGL-1. В отличие от них Т-клетки CD4⁺ синтезируют значительные количества PSGL-1, но не содержат фукозилтрансферазу VII и 2-β-1,6-глюказаминалтрансферазу-I C2GlcNAcT-I, необходимые для соответствующей модификации, которая может обеспечить связывание с P-селектином [20]. Кроме того, сиалил-3-трансфераза IV экспрессируется на низком уровне. Наивные Т-клетки пролиферируют и дифференцируются только после представления родственного антигена. Экспрессия указанных выше ферментов инду-

Таблица 1. Ферменты, принимающие участие в посттрансляционных модификациях PSGL-1

Фермент	Имя гена	Модификация
Фукозилтрансфераза-IV или VII	<i>FUT4</i> или <i>FUT7</i>	α-1,3-фукозилирование
Core 2-β-1,6-глюказаминалтрансфераза-I	<i>GCNT1</i>	формирование разветвленных углеводных боковых цепей
β-1,4-галактозилтрансфераза-I	<i>B4GALT1</i>	β-1,4-галактозилирование
Сиалил-3-трансфераза IV	<i>ST3GAL4</i>	α-1,3-сиалирование
Тирозилпротеин-О-сульфотрансфераза 1 или 2	<i>TPST1</i> или <i>TPST2</i>	тироzin-O-сульфатирование

цируется сразу после дифференцировки Т-клеток в Т-хелперы типа I (Th1) и их активации, что приводит к модификации PSGL-1 для успешного связывания с селектинами, т.е. способность к связыванию с селектинами приобретается лишь во время пролиферации и дифференцировки эффекторных Т-клеток [21]. В наивных Т-клетках не полностью гликозилированный белок способен связывать структурно-гомологичные хемокины CCL21 и CCL19, стимулирующие миграцию лейкоцитов во вторичные лимфоидные органы путем усиленного хемотаксического Т-клеточного ответа.

Таким образом, среди посттрансляционных модификаций PSGL-1, важнейшее значение для связывания имеют α -1,3-фукозилирование, α -2,3-сиалирование, β -1,4-галактозилирование и 2β -1,6-N-гликозилирование с помощью ацетилглюкозаминилтрансферазы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ PSGL-1 С ЦИТОСКЕЛЕТОМ КЛЕТКИ

PSGL-1 способен к выполнению адгезивной функции только при условии его связи с цитоскелетом клетки [22]. Клетки, экспрессирующие PSGL-1, лишенный внутриклеточного домена, а также клетки с поврежденным фармакологическими агентами актиновым цитоскелетом, характеризовались значительным снижением эффективности роллинга. Как отмечено выше, цитоплазматический домен PSGL-1 связан с актиновым цитоскелетом посредством адаптерных молекул — белков эзрина, радикинса и мозэзина (ERM). Эти белки ERM регулируют перераспределение PSGL-1 по плазматической мембране клеток от кончиков лейкоцитарных микроворсинок к задним выступам поляризованных клеток — уropодам. Фосфорилирование ERM приводит к усиленному перемещению PSGL-1 в уropоды Т-клеток. После соединения с белками ERM PSGL-1 оказывается связанным с актиновым цитоскелетом клетки и с сигнальными молекулами, например, с MAPK (митоген-активируемыми протеинкиназами), функции которых в клетках разнообразны и включают контроль транскрипции генов, метаболизма, пролиферации, подвижности и апоптоза клеток.

Кроме того, с PSGL-1 связан домен FERM радикинса (содержится в белках ERM), состоящий из трех субдоменов: А, В, С. Взаимодействие с PSGL-1 осуществляется через С-домен; β -цепь PSGL-1 формирует антипараллельную β - β -структуру с цепью β С субдомена С, в образовании водородных связей участвуют 12

аминокислотных остатков. Сайт связывания PSGL-1 в домене FERM радикинса перекрывается с сайтом связывания молекулы адгезии ICAM-2 (Intercellular adhesion molecule 2, CD102). ITAM-подобный мотив (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM, аминокислотные остатки 191–208) действует как шарнирная область, связывающая субдомены В и С, а два сайта фосфорилирования Y191 и Y205 скрыты субдоменами В и С соответственно. Такое встраивание сайтов Y191 и Y205 предполагает, что эффект стерического препятствия существует как при воздействии сайтов фосфорилирования на ITAM-подобный мотив, так и при привлечении нерецепторной тирозинкиназы селезенки Syk, предотвращая чрезмерную активацию лейкоцитов через сигнальный путь PSGL-1 в условиях гемодинамики [23].

Девять остатков PSGL-1, входящих в неполярную область, напрямую контактируют с субдоменом С. Как и в ICAM-2, консервативные неполярные остатки Tyr10 и Val12 PSGL-1 оказываются в большом гидрофобном кармане, образованном Ile245, Ile248, Leu281, His288 и Met285. Кроме того, Tyr10 образует, как и His288, водородную связь в обоих белках.

Существует еще один высококонсервативный, белок, связанный с мембраной клеток и локализующийся в липидных рафтах — флотилин-2 (Flot-2), который также может играть роль в привлечении PSGL-1 к уropодам в Т-клетках, тем самым способствуя их активации [24]. Кроме того, Flot-2 контактирует с PAR-1, одним из медиаторов основных путей передачи сигнала, участвующих в росте клеток и метастазирования, и может способствовать прогрессированию опухолей.

Кроме белков ERM, молекула PSGL-1 связана через свой цитоплазматический домен с цитоплазматической нерецепторной тирозинкиназой селезенки Syk и металлопротеиназой ADAM8, причем в последнем случае ERM выступают в качестве адаптеров. Urzainqui A. и соавт. показали, что взаимодействие PSGL-1 с Р-селектином приводит к фосфорилированию Syk и прямому воздействию на аминокислотную последовательность N-концевого участка иммунорецептора, являющегося сайтом активации ITAM в мозэзине или эзрине в Т-лимфобластах человека. Далее указанные белки подвергаются фосфорилированию по остаткам тирозина, что приводит к образованию комплекса PSGL-1-Syk-мозэзин и, в итоге, к активацииprotoонкогена c-Fos [25]. Ассоциация PSGL-1 с ферментом, входящим в семейство металлопротеиназ

ADAM8, вызывает отщепление внеклеточного домена PSLG-1 и блокирует роллинг нейтрофилов. В то же время ассоциация домена декамерных повторов PSLG-1 с ADAM28 усиливает связывание с Р-селектином, что обеспечивает регуляцию привлечения иммунных клеток в участки воспаления посредством связывания селектина Р с его лигандом PSLG-1 [26].

Matsumoto M. и Hirata T. с помощью прижизненной микроскопии показали, что моззин может частично участвовать в PSLG-1-опосредованной активации $\beta 2$ -интегрина и замедлении скорости качения лейкоцитов после связывания Р-селектина с PSLG [27]. Так, у мышей с нокаутом гена моззина наблюдается небольшое увеличение скорости вращения нейтрофилов в венулах кремастерной мышцы при воздействии фактора некроза опухоли α (TNF- α) [27]. Связывание нейтрофилов, наблюдаемое при снижении синтеза моззина, может быть обусловлено компенсаторным взаимодействием PSLG-1 с эзрином. PSLG-1, взаимодействуя с белками ERM, посредством фосфорилирования киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), участвует в активации пути MAPK-киназы, что не связано с фосфорилированием Syk. Отмечено, что активация двух путей, ERK и Syk, индуцированная PSLG-1, зависит от целостности липидных рафтов [28]. Изучается также роль липидных рафтов в перераспределении PSLG-1. Так, Xu T. и соавт. показали, что целостность липидного рафта необходима для PSLG-1-опосредованного "катания" нейтрофилов на Р-селектине. Лигирование PSLG-1 в клетках HL-60 вызывает быстрое фосфорилирование белка β -аддуктина и опосредует зависимое от лигирования распределение PSLG-1 путем диссоциации от актинового цитоскелета [29].

СВЯЗЫВАНИЕ PSLG-1 С СЕЛЕКТИНАМИ Р, Е, Л

Как уже сказано, PSLG-1 экспрессируется на поверхности лимфоидных и миелоидных клеток, включая тромбоциты и активированные Т-клетки, и посредством взаимодействий с селектинами участвует в связывании лейкоцитов с эндотелиальными клетками, способствуя последующей трансвазации в ткани. В настоящее время PSLG-1 признан наиболее изученным физиологическим лигандом, который удовлетворяет всем ранее предложенным критериям настоящего лиганда. Он с высоким сродством способен связываться через N-концевой участок

полипептидной цепи со всеми тремя селектинами, но его сродство зависит от вида селектина: K_D Р-селектина равно 320 нМ, Е-селектина — 15 мкМ, L-селектина — 5 мкМ [30].

При описании взаимодействий PSLG-1 с селектинами необходимо вернуться к структуре внеклеточного домена, который наделен конформационной гибкостью, способствующей связыванию с контрецепторами. На этом домене расположены остатки Ser, Thr и богатые Pro декамерные повторы, которые различаются у разных видов и выступают над поверхностью клетки. В целом внеклеточный домен в отличие от трансмембранных может иметь некоторую вариабельность. Однако несмотря на это, О-сайт гликозилирования Thr58, расположенный вблизи N-конца, консервативен. Именно этот домен несет на себе sLe X и его аналог sLe A , осуществляющий связь с селектинами. Сульфатирование по тирозину (Tyr46, Tyr48 и Tyr51) обеспечивает высокое сродство связывания PSLG-1 человека с селектинами. Кроме того, сульфатированный тирозин способствует связыванию хемокинов CCL19 и CCL21 с N-концом PSLG-1, тогда как разветвление в точках присоединения О-гликанов и сиалирование снижают связывание [31]. Ключевым событием в связывании селектина являются электростатические взаимодействия между ионами Ca^{2+} и гидроксильными группами при атомах C3 и C4 остатка фукозы в составе тетрасахарида sLe X . Образование водородных связей между остатком галактозы sLe X и Tyr4 и Glu92, между сиаловой кислотой и Tyr48, обеспечивает стабилизацию комплекса селектин-лиганд [32]. После лигирования с селектинами PSLG-1 локализуется в мембранных микродоменах, называемых микроворсинками, на заднем крае мигрирующих лейкоцитов, что обеспечивает его непосредственную близость к другим адгезивным и сигнальным молекулам, таким как CD43 и CD44, и поддерживает связывание лейкоцитов с эндотелием.

Leppanen A. и соавт. исследовали роль сульфатирования по тирозину путем синтеза глюкоксультопептидов, моделирующих область связывания PSLG-1 [33]. Установлено, что для связывания с Р-селектином необходимо сульфатирование хотя бы одного тирозина, а сульфатирование Tyr48 ($K_D \sim 6$ мкМ) способствует более высокой аффинности, чем сульфатирование Tyr46 ($K_D \sim 10$ мкМ) или Tyr51 ($K_D \sim 10$ мкМ). Модель со всеми сульфатированными остатками тирозина (Tyr46, Tyr48 и Tyr51) показала более высокую аффинность связывания ($K_D = 0.65$ мкМ), в то время как несульфатированная модель име-

ла значительно меньшее сродство ($K_D \sim 25$ мкМ). Это исследование также показало, что вклад фукозы в связывание более значителен, чем вклад сиаловой кислоты, и все взаимодействия зависят от величины заряда. Также показано, что сульфатирование остатка sLeXlcNAC sLe^X ведет к образованию 6-сульфо-sLe^X, что увеличивает аффинность связывания с L-селектином. При этом узнавание и связывание с E-селектином не зависят от сульфатирования [34].

Sladek V. и соавт. [35] показали, что мутации в E-, L- и P-селектинах, например, в положениях 46, 85, 97 и 107 по-разному влияют на функционирование лигандов. Кроме того, предполагается, что сульфатирование остатка тирозина в положении 51 ведет к взаимодействию с Arg85 в P-селектине, что является значимым фактором повышенного сродства P-селектина к PSGL-1 по сравнению с E- и L-селектинами [35].

В настоящее время известно, что одногликоцидные или комплексные полиморфизмы в генах селектинов и PSGL-1 могут быть причиной различий в структуре этих белков, что может привести к функциональным эффектам и развитию сосудистых и метаболических заболеваний. Так, относительно распространен полиморфизм числа tandemных повторов (*variable number of tandem repeats, VNTR*), влияющий на длину внеклеточного домена молекулы PSGL-1, в том числе на расстояние от сайта связывания P-селектина до поверхности клетки. У человека известны три аллельных варианта: A, B и C, которые содержат 16, 15 и 14 декамерных повторов соответственно. Аллель B не имеет повтора 2, C содержит этот повтор, но в его структуре отсутствуют повторы 9 и 10. Самыми высокими были частоты аллеля A, самыми низкими — C. Гомозиготные носители коротких аллелей B и C имели более низкий риск преждевременного инфаркта миокарда из-за более низкой адгезивной способности [36].

Декамерные повторы содержат повторяющиеся участки из 10 аминокислот, содержащих около 30% О-гликанизированных остатков треонина, 10% — пролина, которые удлиняют и укрепляют белковый каркас и отделяют N-концевые участки связывания селектина от клеточной мембранны. Гликозилированные декамеры составляют почти две трети молекулярной массы PSGL-1, они содержат не менее 50 потенциальных сайтов О-гликозилирования. Делеции в генах, кодирующих декамерные повторы, нарушают P- и, особенно, L-селектинзависимые взаимодействия с PSGL-1 [37]. Изучая рекомбинантные декамеры, Tauxe C. и соавт. впервые

показали, что декамеры напрямую взаимодействуют с E-селектином, в отличие от P-селектина, и обеспечивают до 80% перекатывания лейкоцитов на E-селектине. Они обнаружили, что основная функция декамеров состоит в удлинении N-конца PSGL-1 и “удалении” его от поверхности клетки, чтобы предоставить его текущим лейкоцитам, активированным эндотелиоцитам и тромбоцитам, прикрепленным тромбоцитам или лейкоцитам, и ограничить гибкость пептидного остова. Также они увеличивают способность N-конца PSGL-1 поддерживать L- и P-селектинзависимое связывание, играют главную роль в стабилизации зависящих от L-селектина взаимодействий качения; напрямую взаимодействуют с E-селектином и действуют как рецептор адгезии [38].

СИГНАЛЬНЫЕ КАСКАДЫ, ЗАПУСКАЕМЫЕ PSGL-1

Кроме адгезивной функции, для PSGL-1 характерно участие в инициации ряда сигнальных каскадов. Нерецепторные тирозинкиназы семейства Src фосфорилируют множество цитозольных, ядерных и мембранных белков и играют центральную роль в передаче сигналов, опосредованных PSGL-1. Нарушение их функционирования может способствовать прогрессированию клеточной трансформации и онкогенной активности. Особую роль играет уже упомянутая нерецепторная тирозинкиназа Syk, которая, активируясь фосфорилированием, связывается с ITAM-подобным мотивом в мозине и таким образом опосредованно связывается с PSGL-1 и индуцирует транскрипцию гена раннего ответа c-Fos. C-Fos, в свою очередь, является частью фактора транскрипции — белка-активатора-1, регулирующего экспрессию других молекул клеточной адгезии — ICAM-1 и VCAM, необходимых на следующих стадиях каскада адгезии. Таким образом, контролируя экспрессию ICAM-1 и VCAM-1, c-Fos также контролирует трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [39].

Показано также, что PSGL-1 необходим для независимой активации интегринов, опосредованной рецепторами, сопряженными с G-белками (G protein-coupled receptors). Непрерывное связывание PSGL-1 с E-селектином индуцирует сигнальные события, которые повышают сродство LFA-1 (интегрин $\alpha\beta_2$; *Lymphocyte function-associated antigen 1*) к ICAM-1 и опосредует более медленное связывание ICAM-1 с E-селектином.

Недавно был идентифицирован новый регуляторный механизм, в котором в качестве

провоспалительных медиаторов используются цитозольные миелоидные белки (MRP) 8 и 14, секретируемые миелоидными клетками, а также PSLG-1 [40]. Показано, что взаимодействие E-селектин-PSLГ-1 запускает высвобождение Mrp8/14 и, в свою очередь, активирует малую GTPазу Rap1 через Toll-подобный receptor 4 (TLR4) [40]. Это приводит к быстрой активации интегринов $\beta 2$. Как следствие, этот путь усиливает адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Связывание Р-селектина с его лигандом усиливает также интегринависимую активацию и адгезию к иммобилизованной молекуле ICAM-1.

Предполагается, что, действуя через PSLГ-1, Р-селектин индуцирует активацию Src-киназы, влияющей на процессы клеточной дифференцировки, пролиферации и адгезии, нарушение регуляции которой может привести к прогрессированию клеточной трансформации и онкогенной активности; с развитием онкопатологии ассоциирована также гиперактивация PI3. Это, в свою очередь, приводит к активации антигена макрофагов-1 (Mac-1, $\alpha M\beta 2$, CD11b/CD18, CR3) и LFA-1 на лейкоцитах [41].

УЧАСТИЕ PSLГ-1 В ПАТОЛОГИИ

Известно, что селектины и PSLГ-1 участвуют в таких физиологических процессах, как гемостаз, иммунный ответ, заживление ран. Они также вовлечены в процессы метастазирования и, следовательно, в патогенез онкологических заболеваний. За последние три десятилетия существенно расширились знания о функциях селектинов и PSLГ-1 в развитии и прогрессировании ряда патологий.

Так, продолжается изучение клеточных взаимодействий при воспалительных процессах. К примеру, показано, что взаимодействие PSLГ-1-Р-селектин посредством воздействия на сигнальный путь Syk/Ca²⁺/PAD4 индуцирует образование внеклеточных нейтрофильных ловушек при остром панкреатите. Воздействие на взаимодействие селектин-PSLГ-1 у мышей, моделирующих острый панкреатит, уменьшает выраженность гистопатологических проявлений, что может стать многообещающей стратегией лечения данной патологии [42].

Активно изучается участие PSLГ-1 и селектинов при патологии сердечно-сосудистой системы. Так, в эксперименте на мышах показано, что подавление GALNT4, одного из ферментов, участвующих в посттрансляционном О-гликозилировании PSLГ-1, уменьшает образование

атеросклеротической бляшки, адгезию и трансмиграцию моноцитов через пути Akt/mTOR и NF- κ B. Таким образом, GALNT4 также можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень при атеросклерозе [43].

Кроме того, совместная передача сигналов PSLГ-1 и CXCR2 увеличивает частоту возникновения и размер тромбов у мышей, способствуя развитию тромбоза глубоких вен, частично стимулируя высвобождение внеклеточных нейтрофильных ловушек. В отличие от нейтрофилов, блокирование передачи сигналов PSLГ-1 или CXCR2 в моноцитах не влияло на их привлечение в тромбы или экспрессию тканевого фактора [44].

Выявлено повышение экспрессии PSLГ-1 у пациентов с аневризмой аорты. При этом дефицит PSLГ-1 значительно снижал частоту возникновения и тяжесть аневризмы аорты, а также уменьшал фрагментацию эластина, накопление коллагена и дегенерацию гладкомышечных клеток. Этот защитный эффект ингибирования PSLГ-1 был опосредован снижением содержания молекул адгезии и последующим уменьшением адгезии лейкоцитов к эндотелию по пути NF- κ B, что в конечном итоге приводит к снижению инфильтрации воспалительных клеток и экспрессии факторов воспаления [45].

Установлено, что при активации нейтрофилов, вызванной нокаутом гена *KLF2* (*Kruppel-like factor, KLF2*) или введением антифосфолипидных антител (APS), происходит кластеризация PSLГ-1 путем ремоделирования кортикального актина, при этом усиливается адгезия в местах тромбоза. Использование наночастиц с антителами к PSLГ-1 повторяет ситуацию с кластеризацией PSLГ-1 и приводит к снижению проявлений тромбоза, демонстрируя важность и осуществимость нацеливания на активированные нейтрофилы для предотвращения иммунотромбоза [46].

Предприняты также попытки изучения роли PSLГ-1 в патогенезе заболеваний сосудов с целью дальнейшего поиска механизмов регуляции его взаимодействий с селектинами. Найдены отличия в концентрации данного PSLГ-1 в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов с такими заболеваниями сосудов нижних конечностей, как варикозное расширение вен, острый венозный тромбоз, периферический атеросклероз [47–49].

González-Tajuelo R. и соавт. [50] изучали влияние PSLГ-1 на ремоделирование стенки сосудов легкого и пришли к заключению, что

дефицит PSGL-1 в лейкоцитах ассоциирован со снижением количества регуляторных Т-клеток (Treg), продукции NO и экспрессии эстрогенового рецептора (ER α) с последующим увеличением уровня ангиотензина II в легких самок мышей, что способствует развитию легочной артериальной гипертензии [50]. Отсутствие PSGL-1 способствует эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением реакции вазодилатации из-за нарушения генерации NO, обусловленной снижением фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы в сайте активации Ser¹¹⁷⁶.

Продолжается изучение роли PSGL-1 в иммунном ответе. Так, описано неблагоприятное влияние этого лиганда на течение инфекции, вызванной ВИЧ. Показано, что PSGL-1 ингибирует процесс обратной транскрипции РНК ВИЧ и ингибирует инфекционность вирионов ВИЧ, продуцируемых клетками, экспрессирующими PSGL-1. Установлено, что экспрессия PSGL-1 негативно влияет на функции иммунных клеток, особенно Т-клеток, которые являются важнейшими участниками защиты от ВИЧ-инфекции. Действительно, экспрессия и передача сигналов PSGL-1 провоцируют истощение Т-клеток. Кроме того, PSGL-1 также может опосредовать захват вирусных частиц и их перенос в клетки. Таким образом, PSGL-1 негативно влияет на иммунные клетки во время ВИЧ-инфекции и потенциально может предсказывать ее прогрессирование [51].

Изучали также возможное участие PSGL-1 в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты этого исследования выявили повышение активации пары Р-селектин-PSGL-1 с усилением эффективности первичного рекрутирования лейкоцитов, что способствует повреждению тканей и иммунотромбозу. Сделан вывод о том, что активация эндотелиоцитов и чрезмерная миграция лейкоцитов с участием пары Р-селектин-PSGL-1 играют центральную роль в патогенезе COVID-19 [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение взаимодействий селектинов с их основным лигандом PSGL-1 наблюдается при воспалительных заболеваниях, артериальном и венозном тромбозах, атеросклерозе, изменениях иммунного ответа. Вследствие активного вовлечения в столь серьезные патологии, взаимодействие селектинов с PSGL-1 становится терапевтической мишенью при подобных со-

стояниях. PSGL-1 рассматривается уже в более широком плане: это не просто лиганд молекул адгезии, а сигнальная молекула, способная запускать ряд биохимических каскадов. В связи с этим, актуальным является поиск механизмов, лежащих в основе регуляции активности взаимодействий молекул клеточной адгезии друг с другом и со своими лигандами, а PSGL-1 может служить маркерной молекулой, нацеленность на которую в перспективе может иметь терапевтическое приложение.

Написание обзора не потребовало специального финансирования.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Varki A. (2017) Biological roles of glycans. *Glycobiology*. **27**, 3–49.
<https://doi.org/10.1093/glycob/cww086>
2. Roseman S. (2001) Reflections on glycobiology. *J. Biol. Chem.* **276**, 41527–41542.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R100053200>
3. Laine R.A. (1994) A calculation of all possible oligosaccharide isomers both branched and linear yields $1.05 \times 10(12)$ structures for a reducing hexasaccharide: the isomer barrier to development of single-method saccharide sequencing or synthesis systems. *Glycobiology*. **4**, 759–767.
<https://doi.org/10.1093/glycob/4.6.759>
4. Alon R., Hammer D.A., Springer T.A. (1995) Lifetime of the P-selectin-carbohydrate bond and its response to tensile force in hydrodynamic flow. *Nature*. **374**(6522), 539–542.
<https://doi.org/10.1038/374539a0>
5. DeRogatis J.M., Viramontes K.M., Neubert E.N., Tinoco R. (2021) PSGL-1 immune checkpoint inhibition for CD4+T cell cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* **12**, 636238.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636238>
6. Varki A. (1997) Selectin ligands: will the real ones please stand up? *J. Clin. Investig.* **99**, 158–162.
<https://doi.org/10.1172/JCI119142>
7. Shao B., Yago T., Setiadi H., Wang Y., Mehta-D'souza P., Fu J., Crocker P.R., Rodgers W., Xia L., McEver R.P. (2015) O-glycans direct selectin ligands to lipid rafts on leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **112**(28), 8661–8665.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1507712112>
8. Martins P.C., García-Vallejo J.J., Thienen J.V., Fernandez-Borja M., Gils J.M., Beckers C., Horrevoets A.J., Hordijk P.L., Zwaginga J.J. (2007) P-selectin glycoprotein ligand-1 is expressed on endothelial cells and mediates monocyte adhesion

- to activated endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **27**, 1023–1029.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.140442>
9. Rivera-Nieves J., Burcin T.L., Olson T.S., Morris M.A., McDuffie M., Cominelli F., Ley K. (2006) Critical role of endothelial P-selectin glycoprotein ligand 1 in chronic murine ileitis. *J. Exp. Med.* **203**, 907–917.
<https://doi.org/10.1084/jem.20052530>
 10. Patel K.D., Nollert M.U., McEver R.P. (1995) P-selectin must extend a sufficient length from the plasma membrane to mediate rolling of neutrophils. *J. Cell Biol.* **131**(6), 1893–1902.
<https://doi.org/10.1083/jcb.131.6.1893>
 11. Afshar-Kharghan V., Diz-Kucukkaya R., Ludwig E.H., Marian A.J., Lopez J.A. (2001) Human polymorphism of P-selectin glycoprotein ligand 1 attributable to variable numbers of tandem decameric repeats in the mucinlike region. *Blood*. **97**(10), 3306–3307.
<https://doi.org/10.1182/blood.v97.10.3306>
 12. Zarbock A., Muller H., Kuwano Y., Ley K. (2009) PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation. *J. Leukoc. Biol.* **86**, 1119–1124.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0209117>
 13. Ley K. (2003) The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol. Med.* **9**, 263–268.
[https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00071-6)
 14. Serrador J.M., Urzainqui A., Alonso-Lebrero J.L., Román J.C., Montoya M.C., Vicente-Manzanares M., Yáñez-Mó M., Sánchez-Madrid F. (2002) A juxtamembrane amino acid sequence of P-selectin glycoprotein ligand-1 is involved in moesin binding and ezrin/radixin/moesin-directed targeting at the trailing edge of migrating lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* **32**, 1560–1566.
[https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200206\)32:6<1560::AID-IMMU1560>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200206)32:6<1560::AID-IMMU1560>3.0.CO;2-U)
 15. Sako D., Chang X.J., Barone K.M., Vachino G., White H.M., Shaw G., Veldman G.M., Bean K.M., Ahern T.J., Furie B., Cumming D.A., Larsen G.R. (1993) Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin. *Cell*. **75**, 1179–1186.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90327-m](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90327-m)
 16. Sako D., Comess K.M., Barone K.M., Camphausen R.T., Cumming D.A., Shaw G.D. (1995) A sulfated peptide segment at the amino terminus of PSGL-1 is critical for P-selectin binding. *Cell*. **83**, 323–331.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90173-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90173-6)
 17. Wilkins P.P., Moore K.L., McEver R.P., Cummings R.D. (1995) Tyrosine sulfation of P-selectin glycoprotein ligand-1 is required for high affinity binding to P-selectin. *J. Biol. Chem.* **270**, 22677–22680.
<https://doi.org/10.1074/jbc.270.39.22677>
 18. Li F., Wilkins P.P., Crawley S., Weinstein J., Cummings R.D., McEver R.P. (1996) Posttranslational modifications of recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 required for binding to P- and E-selectin. *J. Biol. Chem.* **271**, 3255–3264.
 19. (1995) Glycoproteins. In: *New comprehensive biochemistry*. Eds Montreuil J., Vliegenthart J.F.G., Schacter H. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier, **29**, 644.
 ISBN 10: 0444812601 / ISBN 13: 9780444812605
 20. Sperandio M., Gleissner C.A., Ley K. (2009) Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunol. Rev.* **230**(1), 97–113.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00795.x>
 21. Abadier M., Ley K. (2017) P-selectin glycoprotein ligand-1 in T cells. *Curr. Opin. Hematol.* **24**(3), 265–273.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000331>
 22. Snapp K.R., Heitzig C.E., Kansas G.S. (2002) Attachment of the PSGL-1 cytoplasmic domain to the actin cytoskeleton is essential for leukocyte rolling on P-selectin. *Blood*. **99**, 4494–4502.
<https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4494>
 23. Feng J., Zhang Y., Li Q., Fang Y., Wu J. (2020) Biphasic force-regulated phosphorylation site exposure and unligation of ERM bound with PSGL-1: a novel insight into PSGL-1 signaling via steered molecular dynamics simulations. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(19), 7064.
<https://doi.org/10.3390/ijms21197064>
 24. Baumann T., Affentranger S., Niggli V. (2013) Analysis of close associations of uropodassociated proteins in human T-cells using the proximity ligation assay. *Peer J.* **1**, e186.
<https://doi.org/10.7717/peerj.186>
 25. Urzainqui A., Serrador J.M., Viedma F., Yáñez-Mó M., Rodríguez A., Corbí A. L., Alonso-Lebrero J.L., Luque A., Deckert M., Vázquez J., Sánchez-Madrid F. (2002) ITAM-based interaction of ERM proteins with Syk mediates signaling by the leukocyte adhesion receptor PSGL-1. *Immunity*. **17**, 401–412.
[https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(02\)00420-x](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00420-x)
 26. Domínguez-Luis M., Lamana A., Vazquez J., García-Navas R., Mollinedo F., Sánchez-Madrid F. (2011) The metalloprotease ADAM8 is associated with and regulates the function of the adhesion receptor PSGL-1 through ERM proteins. *Mol. Immunol.* **41**, 3436–3442. doi:10.1002/eji.201141764
 27. Matsumoto M., Hirata T. (2016) Moesin regulates neutrophil rolling velocity *in vivo*. *Cell Immunol.* **304–305**, 59–62.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.04.007>
 28. Spertini C., Baisse B., Spertini O. (2012) Ezrin-radixin-moesin-binding sequence of PSGL-1 glycoprotein regulates leukocyte rolling on selectins and activation of extracellular signal-regulated kinases. *J. Biol. Chem.* **287**, 10693–10702.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.318022>
 29. Xu T., Liu W., Yang C., Ba X., Wang X., Yong J., Zeng X. (2015) Lipid raft-associated b-adducin is required for PSGL-1-mediated neutrophil rolling on P-selectin. *J. Leukocyte Biol.* **97**(2), 297–306.
<https://doi.org/10.1189/jlb.2A0114-016R>

30. Tvaroška I., Selvaraj C., Koča J. (2020) Selectins — the two Dr. Jekyll and Mr. Hyde faces of adhesion molecules — a review. *Molecules.* **25**(12), 2835. doi. org/10.3390/molecules25122835
31. Goth C.K., Mehta A.Y., McQuillan A.M., Baker K.J., Hanes M.S., Park S.S. (2023) Chemokine binding to PSGL-1 is controlled by O-glycosylation and tyrosine sulfation. *Cell. Chem. Biol.* **30**(8), 893–905.e7. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2023.06.013
32. Mehta-D'souza P., Klopocki A.G., Oganesyan V., Terzyan S., Mather T., Li Z., Panicker S.R., Zhu C., McEver R.P. (2017) Glycan bound to the selectin low affinity state engages Glu-88 to stabilize the high affinity state under force. *J. Biol. Chem.* **292**, 2510–2518. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.767186
33. Leppänen A., White S.P., Helin J., McEver R.P., Cummings R.D. (2000) Binding of glycosulfopeptides to P-selectin requires stereospecific contributions of individual tyrosine sulfate and sugar residues. *J. Biol. Chem.* **275**, 39569–39578.
34. Woelke A.L., Kuehne C., Meyer T., Galstyan G., Dernedde J., Knapp E.W. (2013) Understanding selectin-counter-receptor binding from electrostatic energy computations and experimental binding studies. *J. Phys. Chem.* **117**(51), 16443–16454. https://doi.org/10.1021/jp4099123
35. Sladek V., Šmak P., Tvaroška I. (2023) How E-, L-, and P-selectins bind to sLeX and PSGL-1: a quantification of critical residue interactions. *J. Chem. Inf. Model.* **63**(17), 5604–5618. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00704
36. Kappelmayer J., Nagy B., Jr. (2017) The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. Review article. *BioMed. Res. Int.* **2017**, 6138145. doi:10.1155/2017/6138145
37. Roldán V., González-Conejero R., Marín F., Pineda J., Vicente V., Corral J. (2004) Short alleles of P-selectin glycoprotein ligand-1 protect against premature myocardial infarction. *Am. Heart J.* **148**(4), 602–605. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.04.020
38. Tauxe C., Xie X., Joffraud M., Martinez M., Schapira M., Spertini O. (2008) P-selectin glycoprotein ligand-1 decameric repeats regulate selectin-dependent rolling under flow conditions. *J. Biol. Chem.* **283**(42), 28536–28545. doi:10.1074/jbc.M802865200
39. Timmerman I., Daniel A.E., Kroon J., Jaap D.B. (2016) Leukocytes crossing the endothelium: a matter of communication. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* **322**, 281–329. https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2015.10.005
40. Pruenster M., Kurz A.R.M., Chung K.J., Cao-Ehlker X., Bieber S., Nussbaum C.F., Bierschenk S., Eggersmann T.K., Rohwedder I., Heinig K., Immller R., Moser M., Koedel U., Gran S., McEver R.P., Vestweber D., Verschoor A., Leanderson T., Chavakis T., Roth J., Vogl T., Sperandio M. (2015) Extracellular MRP8/14 is a regulator of β2 integrin-dependent neutrophil slow rolling and adhesion. *Nat. Commun.* **6**, 6915. https://doi.org/10.1038/ncomms7915
41. Wang H.B., Wang J.T., Zhang L., Geng Z.H., Xu W.L., Xu T., Huo Y., Zhu X., Plow E.F., Chen M., Geng J.G. (2007) P-selectin primes leukocyte integrin activation during inflammation. *Nat. Immunol.* **8**(8), 882–892. https://doi.org/10.1038/ni1491
42. Xu Q., Shi M., Ding L., Xia Y., Luo L., Lu X., Zhang X., Deng D.Y.B. (2023) High expression of P-selectin induces neutrophil extracellular traps via the PSGL-1/Syk/Ca²⁺/PAD4 pathway to exacerbate acute pancreatitis. *Front. Immunol.* **14**, 1265344. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1265344
43. Ye Z., Guo H., Wang L., Li Y., Xu M., Zhao X., Song X., Chen Z., Huang R. (2022) GALNT4 primes monocytes adhesion and transmigration by regulating O-glycosylation of PSGL-1 in atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **165**, 54–63. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.12.012
44. Yago T., Liu Z., Ahamed J., McEver R.P. (2018) Cooperative PSGL-1 and CXCR2 signaling in neutrophils promotes deep vein thrombosis in mice. *Blood.* **132**(13), 1426–1437. https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850859
45. Wu X., Liu X., Yang H., Chen Q., Zhang N., Li Y., Du X., Liu X., Jiang X., Jiang Y., Zhou Z., Yang Z. (2022) P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency protects against aortic aneurysm formation induced by DOCA plus salt. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **36**(1), 31–44. https://doi.org/10.1007/s10557-020-07135-1
46. Nayak L., Sweet D.R., Thomas A., Lapping S.D., Kalikasingh K., Madera A., Vinayachandran V., Padmanabhan R., Vasudevan N.T., Myers J.T., Huang A.Y., Schmaier A., Mackman N., Liao X., Maisyeu A., Jain M.K. (2022) A targetable pathway in neutrophils mitigates both arterial and venous thrombosis. *Sci. Transl. Med.* **14**(660), eabj7465. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7465
47. Короткова Н.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифорова Л.В., Рябков А.Н. (2022) Изучение содержания Р-, Е-селектинов и гликопротеинового лиганда PSGL-1 у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Молекулярная медицина.* **20**(2), 39–45. https://doi.org/10.29296/24999490-2022-02-06
48. Короткова Н.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А., Романов Б.К., Бодрова О.В. (2022) Оценка уровня селектинов и их лиганда PSGL-1 у пациентов с острым венозным тромбозом. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* **25**(5), 3–9. https://doi.org/10.29296/25877313-2022-05-00
49. Kalinin R., Suchkov I., Korotkova N., Mzhavanadze N. (2022) Adhesion molecules and their ligands in patients with varicose veins. *Abstracts for the UIP*

- XIX World Congress of Phlebology, 12–16 September 2022, Istanbul, Turkey. Article Reuse Guidelines. Phlebology: J. Venous Disease. 37(2), 3–276.*
<https://doi.org/10.1177/02683555221110363>
50. González-Tajuelo R., de la Fuente-Fernández M., Morales-Cano D., Muñoz-Callejas A., González-Sánchez E., Silván J., Serrador J.M., Cadenas S., Barreira B., Espartero-Santos M., Gamallo C., Vicente-Rabaneda E.F., Castañeda S., Pérez-Vizcaíno F., Cogolludo Á., Jiménez-Borreguero L.J., Urzainqui A. (2020) Spontaneous pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis in P-selectin glycoprotein ligand 1-deficient mice. *Arthritis Rheumatol.* **72**(3), 477–487.
<https://doi.org/10.1002/art.41100>
51. Zaongo S.D., Chen Y. (2023) PSGL-1, a strategic biomarker for pathological conditions in HIV infection: a hypothesis review. *Viruses.* **15**(11), 2197.
<https://doi.org/10.3390/v1511219PSGL-1>
52. Granai M., Warm V., Vogelsberg A., Milla J., Greif K., Vogel U. (2023) Impact of P-selectin-PSGL-1 axis on platelet-endothelium-leukocyte interactions in fatal COVID-19. *Lab. Invest.* **103**(8), 100179.
<https://doi.org/10.1016/j.labinv.2023.100179>

PSGL-1: A Universal Selectin Ligand or a Signaling Molecule?

© 2025 N. V. Korotkova*, R. E. Kalinin, I. A. Suchkov, N. D. Mzhavanadze,
L. V. Nikiforova

Ryazan State Medical University, Ryazan, 390026 Russia

*e-mail: fnv8@yandex.ru

Interactions of intercellular adhesion molecules of the selectin family with glycoconjugates of cell membranes mediate the initial stage of the adhesion cascade, which recruits leukocytes, circulating in the bloodstream, to the sites of infection or damage. The formation of heterotypic cell aggregates between individual cells of hematopoietic and non-hematopoietic origin may be involved in processes, leading to inflammation, thrombosis and metastasis. A key protein, plays an important role in the binding of selectins, which serves as a ligand for all three selectins, dimeric glycoprotein, P-selectin glycoprotein ligand — PSGL-1. PSGL-1 combines signals activating various biochemical pathways during binding and rolling of leukocytes. The integration of these signals leads to activation of leukocytes, integrin-mediated arrest, restructuring of the cytoskeleton of interacting cells, polarization and subsequent diapedesis of leukocytes into surrounding tissues. The multilevel effect of PSGL-1 on cellular traffic in the physiological and inflammatory states is largely determined by posttranslational modifications, among which an important place is given to specific O- and N-glycosylation and sulfation. In this review, we discuss modifications of PSGL-1 associated with the initiation of biochemical pathways, as well as its interactions, which make it possible to classify this molecule as signaling, paying special attention to the mechanisms leading to pathology, including cardiovascular.

Keywords: glycoprotein ligand of selectins, PSGL-1, adhesive function of the endothelium, selectins