

Б. И. Кузник<sup>1</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>2, 3, 4</sup>, С. И. Тарновская<sup>2, 5</sup>, Н. С. Линькова<sup>2, 5</sup>, Л. С. Козина<sup>2</sup>,  
М. М. Дьяконов<sup>2</sup>

## АДГЕЗИВНАЯ МОЛЕКУЛА JAM-A И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; <sup>3</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; <sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; <sup>5</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; e-mail: miayu@yandex.ru

В обзоре представлены сведения о строении, свойствах и функции адгезивной молекулы семейства JAMs — JAM-A/1. JAM-A является одним из основных регуляторов проницаемости сосудистой стенки и регуляции иммунной функции. Приводятся сведения о роли молекулы JAM-A в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний — атеросклероза, инсульта и тромбоза, гипертензивных состояний, офтальмологической патологии и др. Высказывается гипотеза о роли пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly* в эпигенетической регуляции экспрессии гена JAM-A и их возможном протекторном действии при возрастной патологии, связанной с нарушением синтеза JAM-A.

**Ключевые слова:** JAM-A, короткие пептиды, эпигенетика, возрастная патология

Адгезия представляет собой комплекс физиологических процессов, не только создающих контакт между клетками и обеспечивающих целостность тканей, но и способствующих пролиферации и регенерации тканей, миграции лейкоцитов и макрофагов, благодаря чему возникают оптимальные условия для иммунного ответа и эффективного гемостаза [3, 6, 13, 27, 28, 37, 55, 60]. Важная роль адгезии отводится в проявлении возрастасоциированных патологических процессов, в том числе в заболеваниях сердечно-сосудистой системы, атеросклерозе, тромбозе и злокачественном росте [1, 3, 13]. Адгезивные молекулы при взаимодействии клеток проводят стимулирующий сигнал, передающийся в двух направлениях: внутрь клетки через рецептор при его взаимосвязи с лигандом, благодаря чему индуцируется пролиферация и секреция цитокинов, и изнутри клетки (например, при её активации фарболовыми эфирами), вызывая конформационные изменения адгезивного рецептора и повышая его сродство к лиганду. Более того, модулирующие сигналы при адгезии способ-

ны получать как клетка, несущая рецептор, так и клетка, содержащая его лиганд [11, 12].

### Молекулы семейства JAMs

Особое положение среди адгезивных молекул занимает семейство JAMs (*Junctional adhesion molecules*), охватывающее три классических молекулы (JAM-A/1, JAM-B/2 и JAM-C/3), и связанная с ними JAM-4. Первой из семейства связанных между собой узловых молекул адгезии была открыта JAM-1(A) [36]. Белки JAM-2(B) и JAM-3(C), имеющие общие структурные последовательности, были идентифицированы позже. JAMs экспрессируются на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и регулируют проницаемость эндотелия и эпителия, миграцию лейкоцитов (моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов) при воспалении, их участие в иммунных реакциях, активность системы гемостаза, регенерацию и пролиферацию тканей и др. [40, 47].

JAM-1 и JAM-3 верифицированы в культуре эндотелия лимфатического сосуда кожи новорожденного. При этом экспрессия JAM-1 и JAM-3 не была зарегистрирована в культуре лимфатических сосудов, обработанных TNF-α. В то же время, экспрессия JAM-1, JAM-2, JAM-3 обнаружена в лимфатических сосудах интактной тонкой кишки и десны, в собирательных лимфатических сосудах языка при воспалении. Вероятно, мРНК JAM-2 могла быть экспрессирована в зрелом эндотелии лимфатических сосудов, но не в культуре клеток новорожденного. Не исключено, что кишечные и ротовые лимфатические сосуды человека экспрессируют JAM-1 и JAM-3. Вместе с тем, в начальных отделах лимфатических сосудов слизистой обо-

лочки десны была обнаружена экспрессия *JAM-1*, *JAM-2* и *JAM-3*. Коэкспрессия на эндотелии лимфатических сосудов трех изоформ *JAM* может способствовать уплотнению межклеточных контактов либо миграции лимфоцитов из ткани в лимфатические сосуды [59].

### ***JAM-A* — строение, локализация и основные функции**

Молекула адгезии *JAM-A* первоначально была обнаружена как тромбоцитарный рецептор (*F11R*), стимулируемый моноклональными антителами против *F11* (*mAbF11*). При такой стимуляции происходило перекрестное сшивание *JAM-A* с рецептором *FcγRIIA* на поверхности тромбоцитов [36]. Другое её название — адгезивная тромбоцитарная молекула 1. *JAM-A* является сигнальной молекулой, относящейся к мембранным белкам 1-го типа суперсемейства иммуноглобулинов (*Ig-SF*). Она содержит *V*-тип и *C2*-тип иммуноглобулиноподобного домена (*Ig-like domain*) и способна взаимодействовать через цитоплазматический хвост с 9-м доменом белков *PDZ* [45]. В то же время, *C*-домен *PDZ*-комплекса может способствовать связыванию *JAM-A* с белками *ZO-1*, *AF-6*, атипичной протеинкиназой *C* (*APKIC*) и протеинактивируемыми рецепторами-3 и 6 (*PAR-3* и *PAR-6*). Трансмембранный вариант *JAM-A* экспрессируется на эндотелиальных клетках, лейкоцитах и тромбоцитах. В плазме крови выявлена растворимая изоформа *JAM-A* (*sJAM-A*) с изменениями в строении трансмембранного домена. В эндотелии и эпителии *JAM-A* сосредоточена в межклеточных контактах, благодаря чему обеспечивается взаимосвязь гомотипичных клеток.

*JAM-A* играет важную роль в пролиферации и миграции эпителиоцитов, а также регулирует барьерные функции сосудистой стенки [66]. *JAM-A* служит адгезивной молекулой для лейкоцитов, являясь лигандом для интегрина *LFA-1* (*leukocyte function associate antigen 1*) или *CD11a/CD18*, благодаря чему принимает участие в процессе миграции лейкоцитов [52]. *JAM-A* также является рецептором тромбоцитов, вовлекая их в процесс адгезии и индуцированную антителами агрегацию. Установлено, что *JAM-1* через взаимодействие с фактором роста фибробластов (*FGF*) регулирует регенерацию сосудов [47, 50]. Кроме того, *JAM-A* экспрессируется на предшественниках гемопоэтических клеток, гепатоцитах, в клетках плаценты, легких, печени, почек, поджелудочной железы,

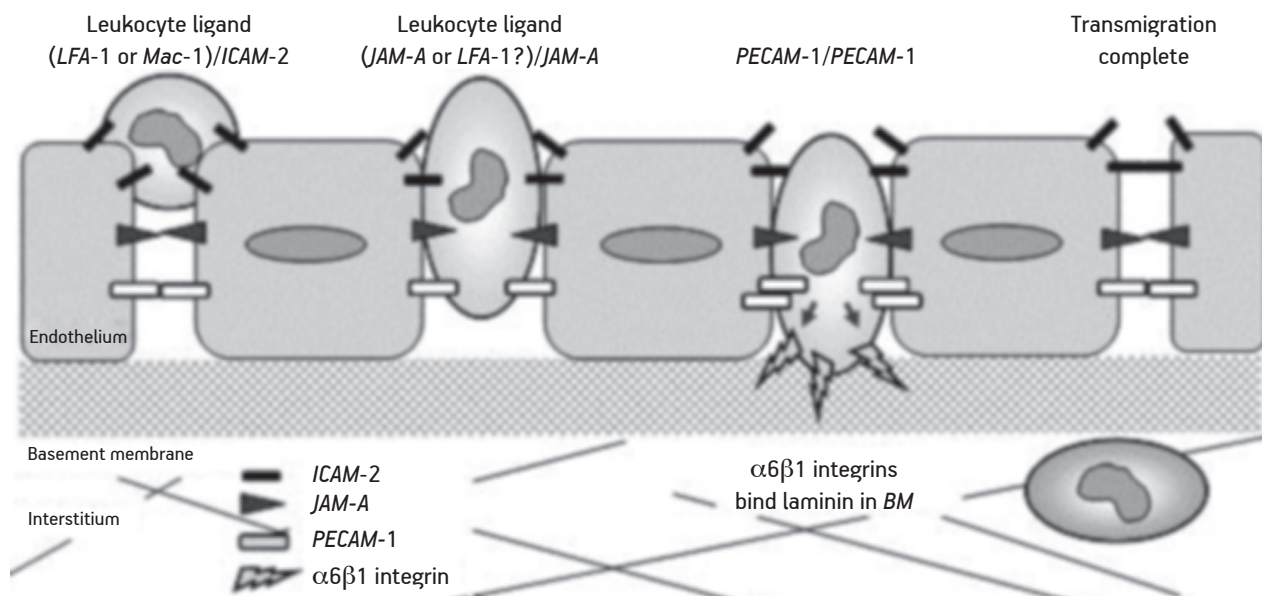
сердца, мозга, кишечника, лимфатических узлов, клетках Сертоли и сперматозоидах [24, 35, 54].

Одной из функций *JAM-A* является поддержание целостности эндотелиального слоя. В то же время, при воспалении эндотелия, сопровождаемого эндотелиальной дисфункцией, *JAM-A* приводит к релаксации апикальной поверхности эндотелиоцитов, привлекая туда лейкоциты, в том числе моноциты. При этом *JAM-A* «переходит» на апикальную поверхность, благодаря чему может вступать в контакт с различными лейкоцитами [52]. Следовательно, важнейшей функцией *JAM-A* является регуляция течения воспалительных реакций, осуществляемых в результате взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток [53, 66].

В работе А. Woodfin и соавт. (2009) установлено, что лейкоциты мышей дикого типа с фенотипом *ICAM-2* (-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1* (-/-), будучи введенными в кровотоки мышей *ICAM-2* (-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1* (-/-), в ответ на введение *TNF-α* проявляли нормальную реакцию трансмиграции, тогда как миграция лейкоцитов у мышей линии *TNFR*(-/-) была значительно ослабленной. Таким образом, если заблокировать способность *TNF-α* стимулировать нейтрофилы, то вынужденная *TNF-α*-трансмиграция нейтрофилов будет зависеть от экспрессии *ICAM-2*, *JAM-A* и *PECAM-1*. В то же время, анализ сайта ареста нейтрофилов в воспаленных тканях у *ICAM-2*(-/-), *JAM-A*(-/-), *PECAM-1*(-/-) мышей показал, что эти молекулы, стимулируя трансмиграцию, действуют последовательно, а не одновременно (*рисунк*) [68].

Известно, что эпителиальные клетки содержат мукозный слой, формирующий защитный барьер от внешних воздействий и болезнетворных агентов. Этот барьер образован плотными контактами между соседними эпителиоцитами. Трансмембранные белки, обеспечивающие плотные контакты между эпителиоцитами, включают адгезивные молекулы *JAMs*. В указанном процессе принимают участие *JAM-1*-подобный протеин, аденовирусный рецептор (*CAR*), *CAR*-подобный мембранный белок и молекула адгезии эндотелия сосудов *VCAM* [40].

Доказано, что сигнальная (первичная) бороздка играет ключевую роль в дифференциации и миграции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в онтогенезе позвоночных и создает условия для тесного контакта между клетками. Вместе с тем, лиганды сомитной бороздки, *Dlc* и *Dld*, принимают участие (играют роль в предыдущей фразе) в дифференциации ГСК. Установлено, что сигналь-



Внеклеточные молекулы ICAM-2, JAM-A, PECAM-1 последовательно способствуют миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой *in vivo*. ICAM-2 включаются в процесс миграции первыми — на этапе распознавания лейкоцитами межклеточного соединения, JAM-A опосредует миграцию лейкоцитов между клетками, а PECAM-1 поддерживает миграцию через базальную мембрану эндотелиоцитов [68]

ная бороздка отвечает на положение ГСК, когда их общие сосудистые предшественники мигрируют через вентральную поверхность сомита, и что посредниками передачи сигнала бороздки являются молекулы адгезии JAMs. Предшественники ГСК, направленные JAM-A, мигрируют в осевом направлении поперек вентральной поверхности сомитов, где расположены JAM-B и их лиганды Dlc, Dld. Даже если экспрессия лигандов к ГСК или рецепторов генов Dlc, Dld не изменена, утрата функции JAM-A приводит к потере сигналов бороздки. Таким образом, взаимодействие JAM-A и JAM-B активирует трансдукцию сигналов бороздки из сомитов на предшественников ГСК [34].

### JAM-A и тромбоциты

Мы уже отмечали, что JAM-A была идентифицирована как тромбоцитарный рецептор — F11R. Вскоре было показано, что активация этого рецептора, сопровождаемая фосфорилированием и комплексированием с интегрином  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , ведет к изменению дисковидной формы тромбоцитов и вызывает образование псевдоподий (*filopodia* и *lamellipodia*). При этом происходит взаимодействие нитей актина и миозина, благодаря чему кровяные пластинки сокращаются в размере и приобретают способность адгезировать к чужеродной (отличной от эндотелия) поверхности, а также образовывать агрегаты и секретировать в окружающую

среду гранулы. Возбуждение F11R в присутствии подпороговых концентраций тромбина, коллагена и других агонистов свидетельствует о гиперчувствительности тромбоцитов к естественным лигандам. Установленные факты говорят о том, что JAM-A играет важную роль в адгезии, агрегации и секреции кровяных пластинок, осуществляемых в результате ее возбуждения и комплексирования с  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . Блокада активных центров рецептора F11R уменьшает интенсивность адгезии и агрегации тромбоцитов. На основании приведенных данных сделан вывод о том, что участие F11R в образовании и росте агрегатов тромбоцитов может служить основанием для разработки новых методов терапии атеросклероза, воспалительного тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта и других возрастных заболеваний сердечно-сосудистой системы [17, 57].

Недавно был получен рекомбинантный F11R (*rF11R*), идентичный растворимому F11R (*sF11R*). В пределах экстрацеллюлярного домена *rF11R* осуществлено фосфорилирование треонина и кислотных остатков аминокислоты тирозина. Выявленные зоны фосфорилирования оказались соизмеримыми с величиной поверхности тромбоцитов [29].

F11R принимает участие в адгезии человеческих тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, подвергнутым воздействию провоспалительных цитокинов. Области, ответственные за активацию

тромбоцитов и их адгезии к эндотелию, приводящие впоследствии к агрегации и дегрануляции кровяных пластинок, идентифицированы во внешней части *F11R* и связаны с активацией интегрин-а $\text{IIb}\beta\text{3}$  [36]. Под действием провоспалительных цитокинов на ламинарной поверхности эндотелиальных клеток экспрессируется рецептор *F11R/JAM-A*, благодаря чему осуществляется адгезия тромбоцитов к поврежденному воспалением эндотелию. В опытах, проведенных В. Azari и соавт. (2011), были использованы тромбоциты человека и культуры эндотелия артерий и вен, подвергнутые влиянию провоспалительных цитокинов *TNF- $\alpha$*  и *IFN- $\gamma$*  [16]. Для предотвращения функциональной активности рецептора *F11R* использовали блокаторы синтеза мРНК: актиномицин (полный ингибитор синтеза РНК) и *F11R-siRNA* (специфичный ингибитор синтеза *F11R*-мРНК). Оба ингибитора блокировали повышение экспрессии *F11R*-мРНК и синтез белка *F11R* в стимулируемых цитокинами артериальных и венозных эндотелиальных клетках. В результате супрессии *F11R*-мРНК предотвращалась адгезия тромбоцитов к эндотелиоцитам. Более того, «лечение» воспаленного эндотелия партенолидом (ингибитор *NF- $\kappa\text{B}$* ) или *AG-480* (ингибитор *JAK*-тирозинкиназы) также приводило к полной блокаде экспрессии мРНК рецептора *F11R*, осуществляемой при участии сигнального пути *NF- $\kappa\text{B}$*  и путей *JAK/STAT*. При этом не только ингибировалось действие провоспалительных цитокинов, но и наступала блокада адгезии тромбоцитов к воспаленному эндотелию. Не исключено, что блокада рецептора *F11R* на эндотелиальных клетках может оказаться терапевтической мишенью для предупреждения образования пристеночных тромбов [16].

При активации тромбоцитов интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  способствует стабилизации формирующегося тромба, обеспечивая независимую от агониста обратную афферентацию импульса. В то же время, адгезивная молекула *JAM-A* в интактных кровяных пластинках является эндогенным ингибитором их функциональной активности. Установлено, что *JAM-A* предотвращает развитие тромбоза за счет блокады сигнала, исходящего от интегрина рецептора тромбоцитов  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , стимуляция которого способствует адгезии и агрегации кровяных пластинок. *JAM-A* препятствует действию агонистов на интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  и таким образом снижает интенсивность активации тромбоцитов. *Src*-терминал *Csk* связывается с тирозином фосфорилированной *JAM-A* через ее гомологичный

*Src* домен 2. Образованный комплекс *JAM-A Csk* с интегрином *c-Src* способствует сохранению неактивных тромбоцитов. В свою очередь, *Csk*, связанный интегрином *c-Src*, сохраняется в неактивном состоянии благодаря фосфорилированию  $\text{Y}(529)$  в регулирующем домене. При нарушении активности *JAM-A* снижается фосфорилирование *c-Src* и усиливается сигнально-зависимая *c-Src* активация. Представленные результаты свидетельствуют о том, что фосфорилированный тирозином *JAM-A-Csk*-связанный белок является эндогенным ингибитором передачи сигналов интегрином  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  внутрь тромбоцитов и препятствует тромбообразованию [44]. В то же время, блокада гена *JAM-A* у мышей приводит к усилению адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, что связано с активацией рецептора для фибриногена и усилением образования  $\text{TxA}_2$  [45].

Инкубация  $\text{CD34}^+$  полипотентных клеток человека с растворимой *JAM-A* (*sJAM-A*) сопровождается значительным снижением их адгезии к поверхности иммобилизованных тромбоцитов. Аналогичная реакция наблюдается со стороны  $\text{CD34}^+$  полипотентных клеток в присутствии *sJAM-A* при эндотелиальной дисфункции, вызванной *in vitro*, и после лигирования сонной артерии мышей, а также при повреждении эндотелия в микроциркуляторном русле в результате ишемическо-реперфузионной травмы. Под воздействием *JAM-A* осуществляется дифференциация  $\text{CD34}^+$  в направлении *T*-хелперов. Предварительная обработка *sJAM-A* клеток  $\text{CD34}^+$  приводила спустя 3 нед после обнажения эндотелия в сонных артериях у нестрадающих от ожирения иммунодефицитных мышей, больных диабетом, к формированию неointимы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия *JAM-A* на  $\text{CD34}^+$  клетках сопровождается их адгезией на иммобилизованных тромбоцитах или к поврежденной стенке сосуда, а также дифференциацией в эндотелиальные клетки, что способствует регенерации эндотелия. Следовательно,  $\text{CD34}^+$  полипотентные клетки человека, экспрессирующие *JAM-A*, способны взаимодействовать с тромбоцитами и эндотелиоцитами, а также усиливать процесс реэндотелизации [58].

Моноциты могут взаимодействовать не только с тромбоцитами, но и с эндотелиоцитами, что также приводит к ускорению свертывания крови [2, 21]. Последнее обусловлено тем, что при взаимосвязи микровезикул тромбоцитов с моноцитами в последних резко увеличивается со-

держание мРНК и усиливается экспрессия *TF*, *IL-1 $\beta$* , *ICAM-1*. Тромбоцитарные микровезикулы способны образовывать агрегаты с моноцитами. Установлено, что эндотелиальная направленность RANTES тромбоцитов более выражена в условиях тока жидкости, а не статике. Отсюда было сделано заключение, что Р-селектин тромбоцитов, но не *PSGL-1*, является ключевым для ориентации RANTES в качестве предшественников его закрепляющей функции на активированном эндотелии. Активация тромбоцитов приводит к образованию тромбоцитарных микровезикул. RANTES способствует взаимодействию микрочастиц с эндотелием и моноцитами. Более того, адгезивные молекулы и их рецепторы играют важную роль в выделении RANTES [41].

#### **JAM-A и гипертензивные состояния**

За последние годы появился цикл работ, свидетельствующий о том, что *JAM-A* участвует в патогенезе гипертензии и гипертонических кризов.

Установлено, что в плазме крови больных с гипертензией уровень *sF11R* был значительно выше, чем у людей с нормальным давлением. Оказалось, что существует корреляция между содержанием *sF11R* и величиной систолического и диастолического давления, а также концентрацией фибриногена. По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о важной роли рецептора *F11R* в патогенезе артериальной гипертензии [48].

Принимая во внимание, что *nucleus tractus solitarius* (ядро одиночного пути — *NTS*) является центральной областью, регулирующей кровяное давление, Н. Waki и соавт. [64] высказали предположение, что эта структура мозга принимает участие в развитии нейрогенной артериальной гипертензии. Одновременно было показано, что у крыс со спонтанно возникающей гипертонией (*spontaneously hypertensive rat* — *SHR*), по сравнению с нормотензивными животными (*Wistar-Kyoto*, *WKY*), в *NTS* повышена экспрессия *JAM-1*. При этом в *NTS* у крыс *SHR* по сравнению с животными линии *WKY* экспрессия белка МСР-1 была более высокой, а *IL-6* — низкой. У крыс линии *SHR*, но не *WKY*, в капиллярах *NTS* выявлялась значительная эндогенная адгезия лейкоцитов, сопровождаемая выделением провоспалительных цитокинов. Поскольку последние повреждают функции нейронов, установленные факты позволили предположить, что в микроциркуляторном русле *NTS SHR* возникает воспали-

ние. Была предложена гипотеза, согласно которой усиленная экспрессия молекул адгезии лейкоцитов и тромбоцитов — *JAM-1* — в пределах микроциркуляторного русла *NTS* приводит к воспалительной реакции, вызывающей неврогенную артериальную гипертензию [62].

Дальнейшие исследования показали, что у крыс линии *SHR*, по сравнению с крысами *WKY*, была снижена экспрессия семи генов в *NTS*, в то время как только два гена были сильнее экспрессированы у крыс *SHR*. Следовательно, патологическая экспрессия генов провоспалительных молекул, таких как *JAM-1*, вызывает у крыс линии *SHR* накопление лейкоцитов в сосудистой сети *NTS*. Исходя из этих наблюдений, был сделан вывод о том, что экспрессия генов цитокинов/хемокинов осуществляет регуляцию кровяного давления. В дальнейшем, если у крыс *SHR* не удавалось избежать сильной воспалительной реакции в *NTS*, то усиление нейронной активности автоматически приводило к развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе и гипертонического синдрома [49, 63]. Следовательно, подавление экспрессии генов цитокинов/хемокинов позволит избежать выраженной воспалительной реакции в *NTS* у крыс со спонтанной гипертонией за счет изменения активности нейронов, ответственных за вегетативный механизм развития сердечно-сосудистой патологии.

Оказалось, что гиперэкспрессия мРНК *JAM-A* у гипертензивных крыс характерна не только для стволовой области мозга, но и других его зон [63].

Повышенная экспрессия *JAM-A* в сосудах и содержание этого белка в крови выявлено в двух негенетических моделях артериальной гипертензии — *2K-1C* и при центральном или периферическом введении ангиотензина-II. Повышенная экспрессия *JAM-A* в обеих моделях не является вторичной к артериальной гипертензии, поскольку уровень адгезивной молекулы возрастал до повышения АД. Кроме того, в модели *2K-1C*, когда высокий уровень белка *JAM-A* сохранялся в течение 3 нед, в дальнейшем он практически не изменялся, несмотря на увеличение АД в период 3–6 нед. Точно так же у крыс, которым вводили от 50 нг/(кг в мин) ангиотензина II, экспрессия *JAM-A* увеличилась на 5-й день, тогда как АД отличалось от контрольной группы лишь к 10-му дню [26].

У крыс с предгипертонией и спонтанно развившейся гипертонией обнаружено повышенное содержание *JAM-A* в микроциркуляторном русле ствола головного мозга, легких, сердце, печени,

почках и селезенке. Особенно высока концентрация *JAM-A* в крови у крыс с гипертензией, склонных к развитию инсульта. В то же время, не обнаружено положительной корреляции между гипертензией и содержанием *JAM-A* в тромбоцитах и лейкоцитах крыс. У крыс линии 2К-1С, подверженных гипертензии, содержание *JAM-A* возрастало перед повышением АД, в том числе вызванным центральным или периферическим введением ангиотензина II. У крыс, склонных к гипертензии, блокада ангиотензин-II-рецептора 1-го типа сопровождалась снижением экспрессии *JAM-A*, но при этом не отмечалось сосудорасширяющего действия гидролизина. Уменьшение концентрации *JAM-A* у молодых крыс, склонных к гипертензии, задерживало ее развитие. В подкожной вене нижней конечности у больных с гипертензией отмечалось увеличение концентрации мРНК *JAM-A* по сравнению с людьми, у которых АД находилось в норме, но снижение у больных, применяющих антагонисты ангиотензин-рениновой системы. Вероятно, определение *JAM-A* играет существенную роль в механизме развития гипертонической болезни, а определение концентрации этой молекулы может явиться прогностическим тестом, подтверждающим возможность развития гипертензии [69].

Вероятно, *JAM-A* играет важную роль в регуляции сокращения гладкой мускулатуры не только сосудистой стенки, но и внутренних органов. *JAM-A* регулирует развитие поперечнополосатых мышц. Известно, что мышечная дистрофия — тяжелое генетическое заболевание, для которого до сих пор не найдены эффективные методы терапии. Для лечения этой патологии пробуют использовать внутриартериальное введение сосудисто-ассоциированных стволовых клеток, получивших наименование мезоангиобласты (*MABs*). Однако применение этого метода ограничено вследствие низкого приживления *MABs* в поврежденной мышечной ткани. В то же время, показано, что лейкоциты путем диапедеза способны мигрировать в воспаленные ткани, пересекая эндотелиальные межклеточные соединения, а *JAM-A* управляет этим процессом. Вместе с тем, инактивация экспрессии *JAM-A* или блокирование *JAM-A* антителами увеличивает приживление *MABs* в мышцах при дистрофии. В отсутствие *JAM-A* регуляция *EPAC-1* и *-2* (*exchange protein directly activated by cAMP*) осуществляется на сравнительно низком уровне, благодаря чему предотвращается активация ГТФ *PAR-1*-рецепторами. Торможение *PAR*-рецепторов увеличивает приживление *MABs*

в мышцах, подвергнутых дистрофии, в результате чего восстанавливается их структура и функция [23].

### ***JAM-A*, атеросклероз и тромбоз**

Изучение взаимодействия тромбоцитов и эндотелиальных клеток человека позволило установить, что *F11R/JAM-A* играет существенную роль в развитии воспаления, тромбоза и атеросклероза [19]. Доказательством этого служит верификация высокого содержания мРНК и белка *F11R/JAM-A* в атеросклеротических бляшках у людей. Такие же результаты получены в опытах на склонных к атеросклерозу *apoE-/-*-мышцах, у которых выявлены атеросклеротические пятна. Усиленная экспрессия *F11R/JAM-A* обнаружена в культурах эндотелия человека, выделенных из артериальных и венозных сосудов после воздействия провоспалительных цитокинов. При этом наблюдали усиление адгезии кровяных пластинок к эндотелиальным клеткам. Следовательно, *F11R/JAM-A* принимает участие в образовании тромба. Высказывается предположение, что вещества, ингибирующие *F11R/JAM-A*, могут быть использованы как новые средства для профилактики и лечения атеросклероза, сердечных эпизодов и инсульта [17].

Белок *F11R* на 50% обеспечивает контакт между эндотелиальными клетками. *JAM-A* разрушается под воздействием дезинтегрин-металлопротеазы, концентрация которой в крови у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает. Одновременно у этих пациентов в крови повышается содержание микрочастиц тромбоцитарного и эндотелиального происхождения, несущих молекулы *F11R/JAM-A*. Таким образом, уменьшение экспрессии *F11R* за счет отрыва микрочастиц от тромбоцитарных и эндотелиальных мембран, а также действия протеаз, может отягощать течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [16].

В другом исследовании установлено, что уменьшение экспрессии *JAM-A* приводит к снижению трансмиграции мононуклеаров. Обработка эндотелиальных клеток окисленными ЛПНП или провоспалительными цитокинами сопровождалась повышением проницаемости апикальной части клеток и одновременным возрастанием презентации *JAM-A*, что усиливало адгезию лейкоцитов и их трансмиграцию. Выявленная реакция могла быть ингибирована антителами к *JAM-A* или применением ловастатина. Приведенные данные раскры-

вают новые механизмы протекторного действия статинов при атеросклерозе [53].

В дальнейшем для решения вопроса о том, какое значение принадлежит *JAM-A* в процессе развития атеросклероза, использовали липопротеид-*E*-дефицитных мышей с соматическим или атеросклеротическим дефицитом *JAM-A* и химерами костного мозга для лейкоцитов с дефицитом *JAM-A* [53]. Сниженная экспрессия *JAM-A* в эндотелиальных клетках уменьшила внедрение мононуклеаров в эндотелий артериальной стенки и ограничила формирование атеросклеротических бляшек у гиперлипидемических мышей. Напротив, дефицит *JAM-A* в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений.

В настоящее время не подлежит сомнению, что молекулы, расположенные на мембране тромбоцитов — *GP1b/IIIa*, *GP1ba*, *P*-селектин, *JAM-A* и *CD40/CD40L*, непосредственно взаимодействуют с эндотелиальными клетками, лейкоцитами и матричными структурами, имеющими отношение к атерогенезу. Тромбоциты через указанные молекулы участвуют в метаболизме холестерина, связывая и фагоцитируя ЛПНП, благодаря чему способствуют загрузке макрофагов липидами и развитию атеросклероза [61].

Следует отметить, что значительное увеличение уровня *sF11R* было найдено в сыворотке крови у пациентов с поражением коронарной артерии, наличием атеросклероза и стенокардии. При этом содержание *sF11R* коррелировало с тяжестью клинической картины. Одновременно повышенная экспрессия *F11R* выявлялась в атеросклеротических образованиях. Установлена высокая корреляционная зависимость между экспрессией *F11R* на эндотелиальных клетках и содержанием *TNF-α*. На основании выявленных фактов сделан вывод о том, что *sF11R* является важнейшим медиатором при воспалении сосудистой стенки. Препараты, блокирующие *F11R*, могут быть использованы как новый подход к терапии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Между тем, содержание *sF11R* в крови у больных рассеянным склерозом и ишемическим инсультом не выходило за пределы нормы. Эти данные позволили А. Naarmann и соавт. (2010) высказать предположение, что гематоэнцефалический барьер, несмотря на воспалительный процесс, не пропускает *sF11R* в ЦНС [26].

### ***JAM-A* и заболевания нервной системы**

Впервые способность адгезивной молекулы *JAM-A* экспрессироваться в структурах ЦНС была установлена в начале нашего века Р. Ballabh и соавт. [18]. Оказалось, что *JAM-1* выявляется уже у 16-недельных плодов в зародышевой матрице, коре и белом веществе. *Claudin-1*, *JAM-2* и *JAM-3* не были обнаружены в зародышевой матрице, коре и белом веществе. Концентрация *JAM-1* не изменялась в процессе увеличения возраста плода. Не выявлено значительного различия в экспрессии этих молекул в сосудистой сети зародышевой матрицы по сравнению с корой и белым веществом. Уже в те годы авторы пришли к выводу, что *JAM-A* должна экспрессироваться в ЦНС человека независимо от возраста [18].

В дальнейшем было показано, что субпопуляция пролиферирующих клеток мозга мыши, являющихся *NG2*-производными нейроглии, экспрессирует *JAM-A*. Эти клетки присутствуют в избытке в сером и белом веществе ЦНС взрослых особей и являются почти столь же многочисленными, как астроциты. Субпопуляция *NG2*-клеток нейроглии ЦНС может распространяться и функционировать в виде клеток-предшественников для олигодендроцитов. Немитотические *NG2*-клетки нейроглии экспрессируют на своей поверхности *JAM-A*. Следовательно, *JAM-A* является мембранным маркером в подтипе макроглии — *NG2*-глиальных клетках головного мозга. Предполагается, что *JAM-A* служит регулятором пролиферации различных клеток, в том числе макроглии. По всей видимости, её функция в ЦНС сводится к взаимодействию гомотипичных *NG2*-клеток нейроглии и гетеротипичных взаимосвязей *NG2*-клеток нейроглии и других типов клеток [51].

Установлено, что адьюдин (AF-2364), негормональное противозачаточное средство, обладающее антисперматогенным действием, способно уменьшать активацию микроглии за счет супрессии *NF-κB*. Вместе с тем, применение адьюдина после реперфузии в условиях окклюзии средней мозговой артерии привело к значительному уменьшению зоны инфаркта и торможению активации глии в коре головного мозга и стриатуме, а также к снижению экспрессии *TNF-α*, *IL-1β* и *IL-6*. Адьюдин предотвращал разрушение гематоэнцефалического барьера после ишемии и реперфузии, о чем свидетельствует уменьшение *IgG* в стриатуме и коре мозга. Полученные данные были подтверждены снижением в структурах головного мозга концен-

трации белков ZO-1, JAM-A и окклюдина. Кроме того, адьюдин уменьшал содержание матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), уровень которой возрастал во время инсульта [39].

В работе N. Sladojević и соавт. [56] исследовали вклад JAM-A в регуляцию инфильтрации лейкоцитов и постшемической воспалительной реакции в мозге в процессе развития ишемии и последующей реперфузии. Ишемию мозга у мышей вызывали окклюзией средней мозговой артерии с последующей реперфузией. На протяжении эксперимента мышам вводили пептид, являющийся антагонистом JAM-A (JAM-Ap), в результате чего подавлялось взаимодействие JAM-A и лейкоцитов, осуществляемое путем блокирования связи C2 домена JAM-A с LFA, экспрессируемой на нейтрофилах и моноцитах/макрофагах. При этом ослаблялось проникновение нейтрофилов и моноцитов в паренхиму мозга. Одновременно у мышей в зоне ишемии в 3 раза уменьшалась концентрация провоспалительных цитокинов, более чем в 2 раза сокращался размер инфаркта и улучшался неврологический статус. Полученные результаты свидетельствуют о том, что JAM-A играет важную роль в регуляции лейкоцитарной инфильтрации при ишемии мозга и последующей реперфузии.

Известно, что CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноциты имеют непосредственное отношение к патогенезу поражения мозга при ВИЧ-инфекции, поскольку они проникают в ЦНС и принимают участие в воспалительном процессе, который приводит к нарушениям когнитивных функций. CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> клетки могут проникать в мозг лишь при наличии хемокина CCL2. Поступление ВИЧ-пораженных моноцитов в ЦНС связано с экспрессией специфического для хемокина CCL2 рецептора CCR. В то же время, поступление ВИЧ-инфицированных моноцитов в мозг облегчалось при усиленной экспрессии JAM-A, ALCAM (Activated leukocyte cell adhesion molecule, CD166), CD99, PECAM-1. При внедрении ВИЧ возрастала экспрессия CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, JAM-A, ALCAM на мембране моноцитов. Антитела к JAM-A и ALCAM ингибировали переселение и ВИЧ-зараженных, и неинфицированных CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитов через гематоэнцефалический барьер, демонстрируя его важность во внедрении моноцитов в паренхиму головного мозга. Вступая во взаимодействие с рецептором CCR2, JAM-A и ALCAM презентуются на моноцитах, избирательно проникающих в ЦНС, и уменьшают зараженность мозга вирусом [67].

## JAM-A и патология глаза

Известно, что главная причина потери зрения при диабетической хориоидопатии — увеличение проницаемости эндотелия капилляров. При выраженной гипергликемии наблюдается увеличение проницаемости в ретинальных и хориоидальных слоях эндотелиальных клеток. При нормальном содержании глюкозы в культуре клеток сетчатки экспрессия генов окклюдина и клаудина-5 оказалась выше в ретинальных по сравнению с хориоидальными эндотелиальными клетками. Синтез белка клаудина-5 был более выражен в ретинальных эндотелиальных клетках, тогда как экспрессия JAM-A, JAM-C и VE-C-кадгерина была одинаковой в эндотелии обеих оболочек. В эндотелиальных клетках ретинальной оболочки, подвергнутых воздействию высоких доз глюкозы, экспрессия клаудина-5, окклюдина и JAM-A снижалась, тогда как экспрессия VE-кадгерина и JAM-C не изменялась. Таким образом, повышенная проницаемость эндотелия сетчатки вызвана уменьшением экспрессии JAM-A [51]. Увеличение проницаемости эндотелиальных клеток сетчатки, вероятно, связано с селективным уменьшением экспрессии белков плотных контактов, что приводит к увеличению трансклеточной проницаемости. Это может указывать на различия в регуляции проницаемости эндотелиоцитов в сетчатке по сравнению с эндотелиальными клетками хориоидеи.

У здоровых людей JAM-1 и JAM-2 экспрессируются на эпителиоцитах роговицы и эндотелиальных клетках лимбальных сосудов, тогда как JAM-3 представлена на кератоцитах в строме, а также на эндотелиальных клетках лимбальных сосудов и роговицы. В воспаленной васкуляризированной роговице JAM-1, JAM-2, JAM-3 выявлены на эндотелиоцитах вновь образованных в строме сосудов. Гиперэкспрессию JAM-3 отмечали на кератоцитах/фибробластах, особенно в зонах формирования рубцовой ткани или воспаления. Вероятно, JAM-1, JAM-2, JAM-3 вовлекаются в последовательные этапы переселения лейкоцитов к зонам воспаления и участвуют в образовании новых сосудов при воспалительных заболеваниях роговицы [50].

## JAM-A и онкологические заболевания

Молекулы семейства JAM-A вовлечены в метастазирование и рост опухолевых клеток. *In vitro* JAM-A способна уменьшить инвазию и подвижность раковых клеток молочной железы [46]. В то же время, экспрессия JAM-A у пациенток с раком



молочной железы отрицательно коррелировала с агрессивностью опухоли. Аналогичные данные получены и другими авторами при карциноме миометрия и раке поджелудочной железы [22]. В противоположность этим сведениям, Е. McSherry и соавт. (2009) свидетельствуют, что существует положительная корреляция между экспрессией *JAM-A* на опухолевых клетках и метастазами, а также неблагоприятным прогнозом у женщин с раком молочной железы [42]. Эти данные были подтверждены М. Murakami и соавт. (2013), проводившими исследование на 444 больных инвазивным раком молочной железы [43].

У мышей линии S180 с привитым асцитным раком под воздействием гинсеносида (вытяжка из женьшеня) на опухолевых клетках снижается экспрессия *JAM-A*. Плотность кровеносных и лимфатических сосудов в раковой опухоли, как и экспрессия на них *JAM-A*, уменьшалась в процессе терапии. На основании полученных данных сделан вывод, что гинсеносид угнетает ангиогенез и лимфоангиогенез в опухоли, снижая экспрессию адгезивной молекулы *JAM-A* [65].

У пациентов с мелкоклеточным раком легкого отмечали высокую экспрессию *JAM-A*. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выраженнее экспрессировалась *JAM-A* на мембране раковых клеток. Экспрессия *JAM-A* положительно коррелировала со стадией заболевания и метастазированием в лимфоузлы и отрицательно — с исходом заболевания и продолжительностью его течения. Для выяснения потенциальной функции *JAM-A* в раковых клетках легкого, авторы нокаутировали *siRNA* этого белка. При этом в линиях клеток H1299 и A549 экспрессия *JAM-A* снижалась при одновременном торможении пролиферации раковых клеток. Нокаут *JAM-A* опосредованно привел к уменьшению уровня белков циклина D1, CDK4, 6, и *P-Rb* [70].

Белок *P-Rb* активирует переход G1-фазы в S-фазу клеточного цикла, что обусловлено его связью с факторами *E2F* и последующей блокадой активации экспрессии генов белков S-фазы. Белковый комплекс, состоящий из циклина D1, CDK4, и CDK6, фосфорилирует *P-RB* и вызывает его инактивацию. Длительное фосфорилирование *P-RB* различными вариантами CDKs приводит к стимуляции *E2F* и способствует экспрессии генов, необходимых для прохождения S-фазы. Таким образом, *JAM-A* стимулирует пролиферацию раковых клеток, регулируя экспрессию таких пролиферативных молекул, как циклин D1, CDK4,

CDK6, и *P-Rb*. Следовательно, *JAM-A* принадлежит существенная роль в развитии рака легкого, а блокада этой молекулы может улучшить прогноз заболевания [70].

Установлено, что *JAM-A* принимает непосредственное участие в адгезии и переносе клеток глиобластомы. В то же время, *JAM-A* не участвует в функционировании нормальных клеток-предшественников нейронов. Экспрессия *JAM-A* в мозге в норме была ниже по сравнению с ее содержанием в глиобластоме. Экспрессия *JAM-A* отрицательно коррелировала с прогнозом развития глиобластомы. На основании этих исследований, J. D. Lathia и соавт. [38] приходят к заключению, что блокада рецептора для *JAM-A* явится эффективной терапевтической мерой при лечении глиобластомы и, возможно, других онкологических заболеваний [38, 59].

В другой работе исследовали экспрессию *JAM-A* в 167 образцах культуры клеток, полученных из первичных раковых опухолей желудка. В качестве контроля служила культура клеток, выделенных из смежных с раковой опухолью участков. В раковых клетках экспрессия *JAM-A* была сравнительно низкой. При этом сниженная экспрессия *JAM-A* ассоциировалась со стадией заболевания, размером опухоли, лимфатической сосудистой сетью, метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом. По мнению авторов, *JAM-A* «накладывала запрет» на инвазию и миграцию, но не влияла на пролиферацию опухолевых клеток [27].

Установлено, что клетки опухоли груди, легких и почек усиленно экспрессируют *JAM-A* по сравнению со здоровыми тканями. Подобные изменения были обнаружены не только в первичном очаге, но и в метастазах региональных лимфоузлов. Кроме того, не отмечали значительных отличий экспрессии *JAM-A* в различных клеточных линиях опухоли. Инъекции антител против *JAM-A* в брюшную полость мышам на протяжении 40 дней приводили к значительной регрессии перевиваемых опухолей. Одновременно отмечали снижение экспрессии маркера клеточной пролиферации *Ki67* и *JAM-A*. Вероятно, *JAM-A* не только влияет на распространение опухоли, но и оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток. Последнее, по всей видимости, обусловлено взаимосвязью *JAM-A* с рецепторами, управляющими ростом опухоли. Более того, *JAM-A* способна модулировать действие комплекса *PAR3/aPKC/ PAR-6* и изменять трансдукцию сигнала рецеп-

торов, вовлеченных в онкогенез. Следовательно, *JAM-A* может быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия при онкологических заболеваниях [25].

Выдвигается предположение, что *JAM-A* способна подавлять рост и развитие одних и усиливать пролиферацию и дифференциацию других раковых клеток. Но как же тогда объяснить различные результаты, полученные на больных с одним и тем же диагнозом или в одной и той же культуре клеток?

Известно, что *JAM-A* может влиять на рост и развитие клеток через разные сигнальные пути [23, 25]. В частности, *JAM-A* способна, с одной стороны усиливать миграцию раковых клеток, а с другой — вызывать их апоптоз [43]. В зависимости от преобладания того или иного эффекта, *JAM-A* может или усиливать, или препятствовать росту и метастазированию опухоли.

### Эпигенетические механизмы регуляции *JAM-A*

Установлено, что пептиды *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* эпигенетически регулируют содержание цитокинов, а также белков «молодости» (*GDF*) и «старости» (*CCL11*, *GMBH-1*) [4, 5, 7–10, 14, 15, 30–33, 37]. Возможно, эти короткие пептиды имеют сайты связывания в промоторных зонах гена молекулы *JAM-A*, имеющей непосредственное отношение к различной патологии у лиц пожилого возраста.

Для изучения сайтов связывания пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* были использованы данные нуклеотидной последовательности промоторной зоны гена *JAM-A*. Промоторные участки гена *JAM-A* были найдены с использованием поисковой системы Eukaryotic Promoter Database [20] под номерами FP001714 и FP001715. Полученные данные приведены в таблице.

В промоторе 1 гена *JAM-A* находится девять сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, представленного последовательностями *GCAG* и *CGTC*, и 5 сайтов — для *Lys-Glu-Asp* в виде последовательности *GCAGG* и *CCTGC*. В то же время, в промоторном участке FP001714 не обнаружено сайтов взаимосвязи для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*. В промоторе 2 гена *JAM-A* обнаружено пять сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu* и три — для *Lys-Glu-Asp*, представленных теми же последовательностями, что и в промоторе 1. В промоторе 2 выявлен один сайт связывания для тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленного последовательностью *GTTTA*. Следует особо обратить внимание, что имеются общие сайты связывания (*GCAG*) для пептидов *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp*. В этом нет ничего удивительного, так как по своему строению они отличаются всего лишь на одну аминокислоту.

Ранее мы говорили о том, что адгезивная молекула *JAM-A* имеет непосредственное отношение к

Возможные сайты связывания для пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly* в промоторных областях гена

Регуляторный участок гена в диапазоне от -499 до 100 п.н. (кДНК 5'→3')	Ген, <i>Homo sapiens</i>
<p><i>TTTACTTGCCAAGAGGCAGG***ACCAAAGTTCTGC**AGG***ACCAAAGTGC**AGG***TGCAG**TTGCACCAAGCAACTTACATTCAAAACAAACACAAAACCCCAAGCCAAAGCCGGTCTCCGTAAATCCACACCACGACTGC**CTTTCCTACTTCTCCTCTAGAGGTAATTCTCAGCCCTCTAGCTCCAAGTGAACCCAGCCAGTCAGGAAGTCGCTACTTCGGGAACACCAACCAATCAGGGGCCGTC**ACCTGC***TGAAGGTGCGGAATTCGTC**TCCTGACG**CGACAGTCTCCTGGCCAATCTGAGGCAG**CTCCTGTGGGAAAGGCGCCAGTGCGCCGAGGCGGGGAGTGGCGGGGGTAAACACCTGGCCGAGGTGACTCGTTCTGAAGAGCAG**CGGTTCTTACACC AATCGGAACGTGCAGG***GGTGGGGAGCTGGCCAATCAGGCGCGGAGGGCGGGGCCGGGCGGGGTTCCACCTGGCGGCTGGCTCAGTCCCCTCGCTGTAGTCGCGGAGCTGTGTCTTTCCAGGAGTCTTCGGCGGCTGTTGTTCGGGAGCCTGATCGCGATGGGACAAAGGC GCAAGTCGAGAGAAAC</i></p>	JAM-A (FP001714)
<p><i>AGCTTACACAAGAAGTGAGGGAAGGATGTTA*GCAG**TGGCTGGTGGCCATGAAGAGGA GATTGGCCAGTGAGAAGCTGAGGCCTATGCAG**ACATCTCTGGAGCCAGAGAGAACAACA GGCAGG***GGCCACTTGGGGCCTTCCCCCTTGTGGGGGTCGTTTTTTTTTTCTTTCTT TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGATAAAATGTTCAAAGCCACAGTGTCTGTTTTCTTCTT TTTTGTGGGCCACGGGCTGGAAGGGAGGGCACATTGCTCTTCGACCAGTAAGGGCTGTG CCAAGTTCAGGGTGGGGTGTGC**TCCTGC***ATTATTACCCGGAGTCTGGTTCCTGG GCCAGACCGGTGTGTCGTTTTTGGCCAAAGCTAGAGAATGTTAAGGGCTTCTGC**GGTGGG TTGGTGCTAGAGGCGCCGCAACAGGTGCTGC**GGGGCGGCGCGGGAGGCGGGTGGCC TTGCTCCGGATCCGGTCTCAGTCTGGGAGGGAACGGGAGATGTTGCAGG***CGCCGAG AGGGCGGGCCAGGGCCGCACTCCGGAGACTCGCGGTTGCTACGCGCACCATGGCTGGAG GTAC</i></p>	JAM-A (FP001715)

Примечание. Одной звездочкой и подчеркиванием выделены сайты связывания для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*; двумя звездочками и подчеркиванием — для пептида *Lys-Glu*; тремя звездочками и подчеркиванием — для пептида *Lys-Glu-Asp*; те фрагменты, где сайты связывания накладываются друг на друга, выделены серым цветом

регуляции АД и является предвестником возникновения гипертонических кризов. Более того, *JAM-A* принадлежит важная роль в развитии атеросклероза и тромбоза, и эта молекула имеет непосредственное отношение к развитию онкологических и других заболеваний у лиц старшей возрастной группы. В то же время, пептид *Lys-Glu-Asp* обладает атеросклеротическим свойством и является регулятором АД, также имеет геропротекторные свойства. Вероятно, что эти эффекты трипептида могут осуществляться за счет эпигенетической регуляции экспрессии гена адгезивной молекулы *JAM-A*.

В промоторах гена *JAM-A* имеется значительное число сайтов взаимодействия для пептида *Lys-Glu*, что, безусловно, связано с наличием общих аминокислот в дипептиде *Lys-Glu* и трипептиде *Lys-Glu-Asp*. Следует, однако, напомнить, что пептид *Lys-Glu* обладает значительным противоопухолевым свойством и является геропротектором в отношении иммунной системы [4, 5, 14, 15, 37]. Воздействуя на ген *JAM-A*, пептид *Lys-Glu* способен препятствовать развитию онкологических заболеваний [7, 8, 30–33].

Представленные данные позволяют заключить, что пептиды *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp* могут претендовать на роль регуляторов содержания и активности адгезивной молекулы *JAM-A* и найти применение для профилактики развития атеросклероза, терапии гипертонических состояний, онкологических и других заболеваний у лиц пожилого возраста.

### Заключение

Приведенные в обзоре сведения указывают на важную роль *JAM-A/JAM-1/F11R* в поддержании барьерной функции эндотелиальных клеток, проницаемости эпителия, осуществлении адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, миграции лейкоцитов. *JAM-A* участвует в регуляции воспалительных реакций, развития атеросклероза и тромбоза, пролиферации и миграции опухолевых клеток, атрофии мышечных волокон, АД, развития гипертонии, ретинопатии и других заболеваний, наиболее часто встречаемых в пожилом и старческом возрасте. Все это позволяет считать адгезивную молекулу *JAM-A* «белком старости». В то же время, в промоторных участках гена *JAM-A* нами обнаружены сайты связывания для пептидов *Lys-Glu* и *Lys-Glu-Asp*. Дальнейшее изучение функции *JAM-A* открывает перспективы для создания

новых, высокоэффективных препаратов, которые могут применяться при ассоциированной с возрастом патологии.

### Литература

1. Бочарова О.А. Адгезивная концепция в биологии злокачественного роста // Бюл. экспер. биол. 2014. № 2. С. 87–93.
2. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.М. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
4. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные особенности изменения, развитие атеросклероза и тромбоцитических заболеваний (обзор собственных данных) // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 38–51.
5. Линькова Н.С., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Пептид Ala-Glu-Asp-Gly и интерферон гамма: роль в иммунном ответе при старении // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 478–482.
6. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Литтерра, 2011.
7. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 1. Результаты экспериментальных исследований // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 696–708.
8. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы — новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований исследований // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 20–37.
9. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Пептиды и молекулярные маркеры старения CCL11 и HMGB1: обзор литературы и собственных данных // Успехи геронтол. 2014. № 3. С. 397–406.
10. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Тарновская С.И. и др. Короткие пептиды стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга // Бюл. экспер. биол. 2014. № 1. С. 89–93.
11. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001.
12. Хаитов Р.М., Минько В.М., Ярилин А.А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие клетки иммунной системы // Успехи соврем. биол. 2005. № 4. С. 348–359.
13. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии врождённые и приобретенные. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008.
14. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I., Yashin A.I. Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // Mech. Ageing Develop. 2001. Vol. 122. № 1. P. 41–68.
15. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al. Effect of epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female swiss-derived SHR mice // Biogerontology. 2003. № 4. P. 193–202.
16. Azari B.M., Marmur J.D., Saifu M.O. et al. Transcription and translation of human F11R gene are required for an initial step of atherogenesis induced by inflammatory cytokines // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. P. 98–103.
17. Babinska A., Clement C.C., Swiatkowska M. et al. Development of new antiatherosclerotic and antithrombotic drugs utilizing F11 receptor (F11R/JAM-A) peptides // Biopolymers. 2014. Vol. 101. № 4. P. 322–334.
18. Ballabh P., Hu F., Kumarasiri M. et al. Development of tight junction molecules in blood vessels of germinal matrix, cerebral cortex, and white matter // Pediat. Res. 2005. Vol. 58. № 4. P. 791–798.

19. Cao M., Nie W., Li J. et al. MicroRNA-495 induces breast cancer cell migration by targeting *JAM-A* // *Protein Cell*. 2014. Vol. 134. P. 1356–1361.
20. Dreos R., Ambrosini G., Cavin P., Bucher R. EPD and EPDnew, high-quality promoter resources in the next-generation sequencing era // *Nucleic acids res.* 2013. Vol. 41. D157–164.
21. Del Conde I., Nabi F., Tonda R. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 5. P. 1065–1070.
22. Fong D., Spizzo G., Mitterer M. et al. Low expression of junction adhesion molecule A is associated with metastasis and poor survival in pancreatic cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19. P. 4330–4336.
23. Giannotta M., Benedetti S., Tedesco F.S. et al. Targeting endothelial junctional adhesion molecule-A/EPAC/Rap-1 axis as a novel strategy to increase stem cell engraftment in dystrophic muscles // *EMBO Mol. Med.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 239–258.
24. Gliki G., Ebnet K., Aurrand-Lions M. et al. Spermatid differentiation requires the assembly of a cell polarity complex downstream of junctional adhesion molecule-C // *Nature*. 2004. Vol. 431. P. 320–324.
25. Goetsch L., Haeuw J.F., Beau-Larvor C. et al. A novel role for junctional adhesion molecule-A in tumor proliferation: modulation by an anti-*JAM-A* monoclonal antibody // *Int. J. Cancer*. 2013. Vol. 132. № 6. P. 1463–1474.
26. Haarmann A., Deiß A., Prochaska J. et al. Evaluation of soluble junctional adhesion molecule-A as a biomarker of human brain endothelial barrier breakdown // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. № 10. P. e13568.
27. Huang J.Y., Xu Y.Y., Sun Z. et al. Low junctional adhesion molecule A expression correlates with poor prognosis in gastric cancer // *J. Surg. Res.* 2014. Vol. S0022. P. 557–560.
28. Johnson-Léger C.A., Aurrand-Lions M., Beltraminelli N. et al. Junctional adhesion molecule-2 (*JAM-2*) promotes lymphocyte transendothelial migration // *Blood*. 2002. Vol. 100. № 7. P. 2479–2486.
29. Kedees M.H., Babinska A., Swiatkowska M. et al. Expression of a recombinant protein of the platelet F11 receptor (*F11R*) (*JAM-1/JAM-A*) in insect cells: *F11R* is naturally phosphorylated in the extracellular domain // *Platelets*. 2005. Vol. 16. № 2. P. 99–109.
30. Khavinson V.Kh. Peptides and ageing // *Neuroendocr. Lett.* 2002. Vol. 23 (Suppl. 3).
31. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.
32. Khavinson V.Kh., Anisimov V.N., Zavarzina N.Yu. Effect of vilon on biological age and lifespan in mice // *Bull. Exp. Biol.* 2000. Vol. 130. № 7. P. 687–690.
33. Khavinson V.Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // *Neuroendocr. Lett.* 2003. Vol. 24. № 5. P. 329–333.
34. Kobayashi I., Kobayashi-Sun J., Kim A.D. et al. *Jam1a-Jam2a* interactions regulate haematopoietic stem cell fate through Notch signaling // *Nature*. 2014. Vol. 512(7514). P. 319–323.
35. Konopka G., Tekiel J., Iverson M. et al. Junctional adhesion molecule-A is critical for the formation of pseudocanalculi and modulates E-cadherin expression in hepatic cells // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. P. 28137–28148.
36. Kornecki E., Walkowiak B., Naik U.P., Ehrlich Y.H. Activation of human platelets by a stimulatory monoclonal antibody // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol. 265. № 17. P. 10042–10048.
37. Kuznik B.I., Vitkovsky Y.A., Gvozdeva O.V. et al. Lymphocyte-platelet crosstalk in graves' disease // *Amer. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 347. № 3. P. 206–210.
38. Lathia J.D., Li M., Sinyuk M., Alvarado A.G. et al. High-throughput flow cytometry screening reveals a role for junctional adhesion molecule a as a cancer stem cell maintenance factor // *Cell Rep.* 2014. Vol. 6. № 1. P. 117–129.
39. Liu T., Zhang T., Yu H. et al. Adjudin protects against cerebral ischemia reperfusion injury by inhibition of neuroinflammation and blood-brain barrier disruption // *J. Neuroinflammation*. 2014. Vol. 11. № 1. P. 107.
40. Luissint A.C., Nusrat A., Parkos C.A. *JAM*-related proteins in mucosal homeostasis and inflammation // *Seminars Immunopathol.* 2014. Vol. 36. № 2. P. 211–226.
41. Mause S.F., von Hundelshausen P., Zerneck A. et al. Platelet microparticles: a transcellular delivery system for *RANTES* promoting monocyte recruitment on endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. № 7. P. 2512–2518.
42. McSherry E.A., Brennan K., Hudson L. et al. Breast cancer cell migration is regulated through junctional adhesion molecule-A-mediated activation of Rap1 GTPase // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13. P. R31.
43. Murakami M., Giampietro C., Giannotta M. et al. Abrogation of junctional adhesion molecule-A expression induces cell apoptosis and reduces breast cancer progression // *PLoS One*. 2011. № 6. P. e21242.
44. Naik M.U., Caplan J.L., Naik U. P. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  signaling by recruiting *Csk* to the integrin-c-*Src* complex // *Blood*. 2014. Vol. 123. № 9. P. 1393–1402.
45. Naik M.U., Stalker T.J., Brass L.F., Naik U. P. *JAM-A* protects from thrombosis by suppressing integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -dependent outside-in signaling in platelets // *Blood*. 2012. Vol. 119. № 14. P. 3352–3360.
46. Naik M.U., Naik T.U., Suckow A.T. et al. Attenuation of junctional adhesion molecule-A is a contributing factor for breast cancer cell invasion // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 2194–2203.
47. Naik U.P., Eckfeld K. Junctional adhesion molecule 1 (*JAM-1*) // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2003. Vol. 17. № 4. P. 341–347.
48. Ong K.L., Leung R.Y., Babinska A. et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (*F11R/JAM-A*) in hypertension // *Amer. J. Hypertens.* 2009. Vol. 22. № 5. P. 500–505.
49. Paton J.F., Waki H. Is neurogenic hypertension related to vascular inflammation of the brainstem? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. Vol. 33. № 2. P. 89–94.
50. Philipp W.E., Speicher L.E. Expression of junctional adhesion molecules, *JAM-1*, *JAM-2*, *JAM-3* in normal and inflamed human corneas // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. P. 2637.
51. Saker S., Stewart E.A., Browning A.C. et al. The effect of hyperglycaemia on permeability and the expression of junctional adhesion molecules in human retinal and choroidal endothelial cells // *Exp. Eye Res.* 2014. Vol. 121. P. 161–167.
52. Schmitt M.M., Fraemohs L., Hackeng T.M. et al. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 234. № 2. P. 254–264.
53. Schmitt M.M., Megens R.T., Zerneck A. et al. Endothelial junctional adhesion molecule-A guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis // *Circulation*. 2014. Vol. 129. № 1. P. 66–76.
54. Shao M., Ghosh A., Cooke V.G. et al. *JAM-A* is present in mammalian spermatozoa where it is essential for normal motility // *Dev. Biol.* 2008. Vol. 313. P. 246–255.
55. Shenkman B., Brill I., Solpov A. et al. *CD4+* lymphocytes require platelet for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of *b1* (*CD29*), *b2* (*CD18*) related integrins and non-integrin receptors // *Cell. Immunol.* 2006. Vol. 242. № 1. P. 52–59.
56. Sladojevic N., Stamatovic S.M., Keep R.F. et al. Inhibition of junctional adhesion molecule-A/*LFA* interaction attenuates leukocyte trafficking and inflammation in brain ischemia/reperfusion injury <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657919> // *Neurobiol. Dis.* 2014. Vol. 67. P. 57–70.
57. Sobocka M.B., Sobocki T., Babinska A. et al. Signaling pathways of the *F11* receptor (*F11R*; a.k.a. *JAM-1*, *JAM-A*) in human platelets: *F11R* dimerization, phosphorylation and complex formation with the integrin *GP11a* // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2004. Vol. 134. P. 1567–1572.

58. Stellos K., Langer H., Gnerlich S. et al. Junctional adhesion molecule A expressed on human CD34+ cells promotes adhesion on vascular wall and differentiation into endothelial progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1127–1136.
59. Tenan M., Aurrand-Lions M., Widmer V. et al. Cooperative expression of junctional adhesion molecule-C and -B supports growth and invasion of glioma // *Glia.* 2010. Vol. 58. P. 524–537.
60. Vitcovsky Y., Kuznik B., Solpov A., Magen E. Status of platelet-lymphocyte aggregation in circulating blood of patients type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy // *IMAJ.* 2008. № 10. P. 691–694.
61. Von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications // *Front Physiol.* 2014. Vol. 5. P. 294.
62. Waki H., Gouraud S.S., Maeda M., Paton J.F. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: novel insight for neurogenic hypertension? // *Auton Neurosci.* 2008. Vol. 142. № 1–2. P. 25–31.
63. Waki H., Gouraud S.S., Maeda M., Paton J.F. Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats // *Exp. Physiol.* 2010. Vol. 95. № 5. P. 595–600.
64. Waki H., Liu B., Miyake M. et al. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. № 6. P. 1321–1327.
65. Wang Q., Wu M.Q., Zhao L.H. et al. Effect of ginsenoside Rh2 on transplanted-tumor and expression of JAM in mice // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2008. Vol. 33. № 18. P. 2116–2119.
66. Weber C., Fraemohs L., Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 467–477.
67. Williams D.W., Calderon T.M., Lopez L. et al. Mechanisms of HIV entry into the CNS: increased sensitivity of HIV infected CD14+CD16+ monocytes to CCL2 and key roles of CCR2, JAM-A, and ALCAM in diapedesis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e69270.
68. Woodfin A., Voisin M.B., Imhof B.A. et al. Endothelial cell activation leads to neutrophil transmigration as supported by the sequential roles of ICAM-2, JAM-A, and PECAM-1 // *Blood.* 2009. Vol. 113. № 24. P. 6246–6257.
69. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension // *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 96. № 3. P. 552–560.
70. Zhang M., Luo W., Huang B. et al. Overexpression of JAM-A in non-small cell lung cancer correlates with tumor progression // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 11. P. e79173.

Adv. geront. 2015. Vol. 28. № 4. P. 656–668

B.I. Kuznik<sup>1</sup>, V.Kh. Khavinson<sup>2,3,4</sup>, S.I. Tarnovskaya<sup>2,5</sup>, N.S. Linkova<sup>2,5</sup>,  
L.S. Kozina<sup>2</sup>, M.M. Dyakonov<sup>2</sup>

#### ADHESION MOLECULE JAM-A, ITS FUNCTION AND MECHANISM OF EPIGENETIC REGULATION

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39, ul. Gorkogo, Chita 672000; <sup>2</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; <sup>3</sup> I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034; <sup>4</sup> I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; <sup>5</sup> Saint-Petersburg State Polytechnic University, 29 ul. Polytekhnicheskaya, St. Petersburg 195251; e-mail: miayy@yandex.ru

The article represents evidence about structures, properties and functions of adhesion molecule JAM-A/1 belonging to JAM subfamily. This protein plays an important role in epithelial tight junction formation and immune function. Current article focuses on the role of JAM-A protein in pathogenesis associated to aging: atherosclerosis, apoplexy, thrombosis, hypertension, ophthalmological pathology. We propose short peptides *Lys–Glu*, *Lys–Glu–Asp*, and *Ala–Glu–Asp–Gly* could influence on *F11R* gene expression that leads to recovery of JAM-A synthesis in cells.

**Key words:** JAM-A, short peptides, epigenetics, age-related pathology