

УДК 615.357

СЕМЕЙСТВО МОЛЕКУЛ JAM И ИХ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

© 2016 г. Б. И. Кузник^{1,2}, Н. С. Линькова^{3,4,6}, Н. В. Колчина³,
Е. О. Куканова^{3,6}, В. Х. Хавинсон^{3,4,5}

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита

²Инновационная клиника “Академия Здоровья”, Чита

³Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁶Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

В обзоре освещаются основные функции молекул адгезии семейства *JAMs* (Junctional adhesion molecules). Рассматривается роль молекул *JAM-A/1*, *JAM-B/2* и *JAM-C/3* в возникновении патологических состояний, в том числе в заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем, поражениях роговицы глаз, атеросклерозе, тромбозе и злокачественном росте.

Молекулы *JAM-A* и *JAM-C* непосредственно влияют на адгезию тромбоцитов к эндотелиальным и дендритным клеткам, нейтрофилам и другим видам лейкоцитов, что обуславливает их участие в регуляции системы гемостаза и миграционных процессов. *JAM-A* оказывает влияние на воспалительные реакции, приводящие к нарушению когнитивных функций при ВИЧ-инфекции. *JAM-B* принимает участие в подавлении роста опухолей у пациентов с синдромом Дауна. Описана роль молекул *JAM-A* и *JAM-C* в патогенезе развития гипертензии, гипертонических кризов, атеросклероза, нарушения сердечной деятельности при синдроме Якобсона. Молекулы *JAM-B* и *JAM-C* снижают рост и инвазию глиомы у человека, а *JAM-A* обладает онкостатическим эффектом в отношении рака молочной железы. Молекулы *JAM-A*, *JAM-B* и *JAM-C* вовлечены в развитие воспалительной реакции и неоангиогенеза при патологии роговицы глаза. Молекула *JAM-C* участвует в дифференцировке и поляризации фоторецепторов сетчатки глаза. В обзоре приводятся собственные данные авторов, позволяющие предполагать наличие эпигенетических механизмов регуляции экспрессии молекул семейства *JAMs*, осуществляемых при непосредственном участии пептидных геропротекторов.

Ключевые слова: молекулы семейства *JAM*, адгезия, тромбоциты, нервная система, система гемостаза, сердечно-сосудистая система, онкологические заболевания.

Известно, что одним из важнейших свойств клеток, принимающих участие в иммунологических реакциях и гемостазе, является их способность не только взаимодействовать друг с другом, но и осуществлять регуляцию процессов пролиферации и секреции цитокинов [3, 6, 8, 11, 13, 14]. Эти процессы осуществляются при помощи адгезивных молекул.

Неоценима роль процесса адгезии в возникновении патологических состояний, в том числе в заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем, атеросклерозе, тромбозе и злокачественном росте [2, 7, 14].

Важную роль в регуляции физиологических функций при старении и патологии играют молекулы адгезии, принадлежащие семейству *JAMs*

(Junctional adhesion molecules), включающему молекулы *JAM-A/1*, *JAM-B/2* и *JAM-C/3*.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ *JAMs*

JAMs – семья трансмембранных иммуноглобулиноподобных гликопротеинов, экспрессируемых на многих типах клеток и, в частности, на поверхности эндотелия. Первой из семейства связанных между собой узловых молекул адгезии была открыта *JAM-1(A)* [58]. Два белка, имеющих общие структурные последовательности – *JAM-2(B)* и *JAM-3(C)*, были идентифицированы позже [48, 88, 89]. Оказалось, что молекулы *JAMs* экспрессируются на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. *JAMs* присущи разнообразные функции,

включающие регулирование эндотелиальной и эпителиальной параклеточной проницаемости, миграцию лейкоцитов (особенно моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов) при воспалении, участие в иммунных реакциях, деятельности системы гемостаза, регенерации и пролиферации тканей и др. [74, 75].

Экспрессия *JAM-1*, *JAM-2*, *JAM-3* обнаружена в лимфатических сосудах интактной тонкой кишки и десны, а также в собирательных лимфатических сосудах воспаленного языка. Совместная экспрессия на эндотелии лимфатических сосудов всех трех *JAM* может способствовать, с одной стороны, уплотнению межклеточных контактов, а с другой – миграции лимфоцитов из ткани в лимфатические сосуды независимо от воздействия провоспалительных цитокинов [104].

Известно, что белки *TJ* обеспечивают барьерную функцию, уменьшая ток воды и растворенных в ней солей через клеточные мембраны. Ballabh et al. (2005) сравнили интенсивность экспрессии эндотелиальных молекул *TJ*, включая клаудин-5, окклюдин и *JAMs* в кровеносных сосудах зародышевой матрицы (ЗМ), коре и белом веществе на 16–40 неделях беременности. На основании проведенных опытов предстояло решить вопрос, может ли сниженная экспрессия этих молекул быть причиной склонности к кровотечению у преждевременно появившихся на свет младенцев. Оказалось, что клаудин-5, окклюдин, и *JAM-1* экспрессировались уже у 16-недельных плодов в ЗМ, коре и белом веществе, тогда как к этому сроку Claudin-1, *JAM-2* и *JAM-3* в перечисленных структурах не были обнаружены. Экспрессия Claudin-5, occludin и *JAM-1* не изменялась в процессе увеличения возраста плода. Не выявлено также существенных различий в экспрессии этих молекул в сосудистой сети ЗМ по сравнению с корой и белым веществом. Поскольку первичные эндотелиальные молекулы *TJ* уже выражены у 16-недельных плодов в гематоэнцефалическом барьере и в дальнейшем их концентрация в сосудистой сети ЗМ не изменяется, вряд ли они могут быть ответственны за возможность возникновения геморрагий у плодов и преждевременно рожденных младенцев [25].

Установлено, что эпителиальные клетки содержат мукозное покрытие, формирующее физический барьер, защищающий организм от внешних вредных воздействий и болезнетворных агентов. Этот барьер на молекулярном уровне образован плотными контактами, запечатывающими околоклеточное пространство между смежными эпителиоцитами. Трансмембранные белки, обе-

спечивающие плотные контакты между эпителиоцитами, включают адгезивные молекулы *JAMs*. В указанной реакции также принимают участие *JAM-1*-подобный протеин, аденовирусный рецептор (*CAR*), *CAR*-подобный мембранный белок и сосудисто-клеточная адгезивная молекула – *ICAM* [70].

JAM-A (1). Первоначально молекула адгезии *JAM-A* была открыта как тромбоцитарный рецептор (*F11R*), стимулируемый моноклональными антителами против *F11* (*mAbF11*), в результате чего происходит перекрестное сшивание *JAM-A* с рецептором *FcγRIIA* на поверхности тромбоцита [59]. Кроме того, *JAM-A* является сигнальной молекулой, относящейся к мембранным белкам I типа суперсемейства иммуноглобулинов (*Ig-SF*). Она содержит V-тип и C2-тип иммуноглобулиноподобного домена (Ig-like domain) и способна взаимодействовать через цитоплазматический хвост с девятым доменом различных вариантов белков *PDZ* [77]. В то же время C-терминал *PDZ*-комплекса может способствовать взаимосвязи *JAM-A* с различными белками, такими как *ZO-1*, *AF-6* и протеиназактивируемым рецептором-3 (*PAR-3*). В состав *JAM-A* входят N-гликаны. Благодаря процессам N-гликолизирования резко усиливается барьерная функция *JAM-A*, а также значительно возрастает её роль в миграции клеток и регуляции лейкоцитарной адгезии [91].

Трансмембранный вариант *JAM-A* экспрессирован на эндотелиальных клетках, лейкоцитах и тромбоцитах. В плазме существует 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 между отдельными гомотипичными клетками. Между тем функции *JAM-A* в формировании плотных эндотелиальных контактов тесно сопряжены с системами протеинкиназы *C*, а также её антагонистом – фосфатазой 2 *A*.

JAM-A играет существенную роль в процессах пролиферации и миграции эпителиоцитов, а также регуляции барьерных функций сосудистой стенки [114]. Кроме того, *JAM-A* служит адгезивной молекулой для лейкоцитов, принимая участие в их миграции [90, 91], а также оказывает влияние на регенерацию сосудов [78, 82].

Одной из важнейших функций молекулы *JAM-A* можно считать её способность регулировать течение воспалительных заболеваний [89, 113].

Установлено, что адгезивные молекулы *ICAM-2*, *JAM-A* и *PECAM-1*, при последовательном воздействии на организм мышей, стимулируют

трансмиграцию нейтрофилов через эндотелиальный барьер [115].

Вместе с тем *JAM-A*, обеспечивая трансмиграцию лейкоцитов, может в качестве лиганда привлекать интегрин *LFA*. Так, при блокаде *LFA* моноклональными антителами не наступает переход в ткани нейтрофилов, активированных провоспалительным цитокином *IL-1 α* [5, 115].

Установлено, что субпопуляция пролиферирующих клеток взрослого 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. Более того, субпопуляция *NG2*-клеток-нейроглии ЦНС может распространяться и функционировать в виде клеток-предшественников для олигодендроцитов. Немитотические *NG2*-клетки-нейроглии также экспрессируют на своей поверхности *JAM-A*. Следовательно, *JAM-A* является новым мембранным маркером в подтипе макроглии-*NG2*-глиальных клетках взрослого мозга. Предполагается, что *JAM-A* служит регулятором пролиферации различных клеток, в том числе подтипа макроглии – *NG2*. По всей видимости, её функция в ЦНС сводится к взаимодействию гомотипичных *NG2*-клеток нейроглии и гетеротипичных взаимосвязей между *NG2*-клетками-нейроглии и другими типами клеток [101].

Доказано, что *JAM-A* играет не последнюю роль в развитии поперечнополосатых мышц. Известно, что мышечная дистрофия – тяжелое генетическое заболевание, для которого до сих пор не существуют эффективные методы терапии. В эксперименте используют внутриартериальное введение сосудисто-ассоциированных стволовых клеток – мезоангиобластов (*MABs*). Однако такая терапия весьма ограничена из-за 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 ее блокирование антителами значительно увеличивают приживление *MABs* в дистрофичных мышцах. В отсутствие *JAM-A* регуляцию *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 [42].

JAM-A может функционировать в качестве ключевой молекулы, регулирующей заживление кожных ран через воздействие на мезенхимальные стволовые клетки. В экспериментах *in vivo* установлено, что *JAM-A* способствовала самонаведению мезенхимальных стволовых клеток в толщину кожной раны. Эксперименты *in vitro* показали, что *JAM-A* воздействует на активацию, пролиферацию и миграцию мезенхимальных стволовых клеток, и их внедрение в *T*-клеточную лимфому и её метастазы (*Tiam1*). Таким образом, возможны новые подходы к эффективной терапии мезенхимальных стволовых клеток при заболеваниях кожи.

Установлено, что *JAM-A* способствует образованию метастазов при раке желудка крысы и человека и значительно угнетает экспрессию апоптического белка *Bcl-xL*. На основании полученных данных Huang et al. (2014) приходят к выводу, что *JAM-A* играет ключевую роль в патогенезе рака желудка [46].

Далеко не последняя роль принадлежит *JAM-1* в нарушении капиллярного барьера при травмах различной локализации. Так, через 2 ч после травмы легких у мышей линии *C57BL* развивалась моно- или полиорганная недостаточность, сопровождаемая снижением концентрации *JAM-1* в легочной ткани. При этом были выявлены высокие положительные корреляции между содержанием *JAM-1* в плазме и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, что свидетельствует о развитии альвеолярно-капиллярной дисфункции. У пациентов с наличием полиорганной травмы уже через 4 часа выявлялось значительное увеличение *JAM-1* в плазме, что значительно коррелировало с тяжестью заболевания и нарушениями функции травмированного органа (оценка по шкале *APACHE II* и *SOPA*). Представленные данные раскрывают раннюю роль адгезивной молекулы *JAM-1* в нарушениях при травме капиллярного барьера [34].

***JAM-2 (B)*.** *JAM-2* была идентифицирована из суперсемейства иммуноглобулинов с помощью селективного метода кодирования транскриптов РНК. Установлено, что лимфоциты мыши в контакте с *JAM-2* в большом количестве мигрируют через монослой клеток эндотелиомы. Кроме того, молекулы *JAM-2* играют ключевую роль в регуляции трансэндотелиальной миграции лимфоцитов.

Специфическая экспрессия *JAM-2* была обнаружена в лимфатических эндотелиальных клетках и высоких эндотелиальных венах [21].

Установлено, что молекулы *JAM-2*, эспрессируемые в зонах циркуляции лимфоцитов, влияют на развитие иммунологических реакций.

JAM-2 экспрессируется на многих клетках, в том числе на эндотелии венул миндалин и лимфатических узлов, а также эндотелии артериол и вокруг воспалительного очага опухоли (TW Liang et al., 2002). При этом *JAM-2* сосудистого эндотелия может функционировать как адгезивный лиганд для *T*-лимфоцитов. Кроме того, молекулы *JAM-2* способны выступать в качестве адгезивного лиганда для *T*-клеточной линии *J45* и могут взаимодействовать с *GM-CSF/IL-4*-производными дендритных клеток периферической крови, циркулирующими *CD56(+)* *NK*-клетками, циркулирующими *CD56(+)*, *CD3(+)* *NK/T*-клетками и циркулирующими *CD56(+)*, *CD3(+)* и *CD8(+)* *T*-клетками.

Ludvig et al. (2009) установлено, что *JAM-B* вступает во взаимосвязь с поздней лейкоцитарной адгезивной молекулой *VLA-4*, а также сосудистой адгезивной молекулой *VCAM-1*. Авторами было высказано предположение, что *JAM-B* участвует в лейкоцитарном роллинге и прочном сцеплении с сосудистым эндотелием. Для проверки этой гипотезы была осуществлена прижизненная микроскопия микрососудов кожи мышей. Оказалось, что блокада *JAM-B* мышинных лейкоцитов привела к уменьшению их роллинга (качания) практически в 3 раза. В экспериментах на мышах были изучены взаимосвязи лимфоцитов с эндотелием при использовании 2,4-динитрофторбензол-*(DNFB)*-индуцированной контактной аллергической реакции в отсутствие или присутствии антител *JAM-B*. Оказалось, что нейтрализация *JAM-B* в фазу сенсибилизации препятствует генерации иммунного ответа на *DNFB*, проявляющимся увеличением припухлости уха по сравнению с контролем в необработанной его части приблизительно на 40%. Следовательно, *JAM-B* в приведенной патологической модели способствовал лейкоцитарному кровоподтеку, облегчая не только трансмиграцию, но и роллинг, а также адгезию лимфоцитов.

Установлено, что *JAM-B* контролирует транзит развивающихся половых клеток через гемато-тестикулярный барьер и своевременный выход зрелых сперматид. При этом показано, что конститутивная экспрессия *JAM-B* осуществляется в результате связывания со специфическим белком *ETS* домена транскрипционного фактора *Elk-1*, *NRSF* и фактора транскрипции *E2F3*, что зависит от различных *cis*-исполнительных элементов, включая *TGIF* (*TG* interacting factor), *Elk-1*, *NRSF*, проксимальный транскрипционный фактор *Sp1* (*pSp1*) + *E2F*. В дальнейшем было

установлено, что *IL-1 α* способствует экспрессии *JAM-B* благодаря взаимосвязи с *Elk-1*, *TGIF*, *pSp1* и транскрипционным фактором *E2F*, что зависит от *p38*, приводящего к дополнительному воздействию на *Sp1*- и *NRSF*-опосредованной трансактивации *JAM-B*. *TGF β ₂* препятствует транскрипции *JAM-B* через активацию агонистов Smad-белков, тогда как стимулированные Smads конкурируют со специфическими белками (*Sp1* и *Sp3*) через *TGIF*, приводя к репрессии *JAM-B* [94].

McSherry et al. [72] показали, что в экспериментах *in vivo* антитела против мышинных *JAM-B* ингибируют микрососудистое разрастание в аортальной окружности, а *in vitro* – в эндотелиальной сети. Антитела против *JAM-B* блокируют сигнальные пути действия фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*. В то же время в изолированной аорте мышей, дефицитных по *JAM-B*, наблюдается усиление ветвления сосудистой сети. У мышей с экспрессией *JAM-B*, у которых *de novo* обнаружено формирование кровеносных сосудов в опухоли, антитела против *JAM-B* не уменьшают её рост. Соответственно дефицит *JAM-B* в естественных условиях не оказывает влияния на формирование кровеносных сосудов в опухоли. На основании приведенных исследований выдвигается предположение, что ангиогенное действие *JAM-B* в естественных условиях может быть компенсировано другими проонкогенными механизмами. Авторы приходят к выводу, что блокада *JAM-B* антителами является неэффективной антиангиогенной терапией опухоли [72].

JAM-3 (*C*) является трансмембранным гликопротеидом 1 типа, содержащим две области, подобные иммуноглобулину. С помощью двух моноклональных антител *Gi11* и *Gi13* против 43-*kD* поверхностного гликопротеида тромбоцитов человека была идентифицирована *cDNA JAM-3*. Миеломоноцитарные клетки прилегли к иммобилизированной *JAM-3* или к клеткам, содержащим *JAM-3*. Это гетерофилическое взаимодействие было специфично для прямой взаимосвязи *JAM-3* с β 2-интегрином Mac 1 и с p150.95 (α X β 2, *CD11c/CD18*), но не с *LFA-1* (α L β 2, *CD11a/CD18*) или с β 1-интегринами. В то же время оказалось, что антитела против *JAM-3* блокировали взаимодействие нейтрофила и тромбоцита, тем самым доказывая, что тромбоцитарная *JAM-3* выполняет функцию контррецептора для Mac 1 (α M β 2, *CD11b/CD18*), осуществляющего взаимодействие кровяных пластинок и лейкоцита. Таким образом, *JAM-3* обеспечивает антагонизм между клетками крови, вызывающими воспалительные

патологические реакции в сосуде и приводящие к тромбозу артерий [87].

Выход моноцитов из сосудистой сети требует вовлечения в этот процесс разнообразных рецепторов, приводящих к трансэндотелиальной миграции и трансудации. *JAM-C* располагается в эндотелиальных межклеточных соединениях и играет существенную роль в переселении моноцита. В то же время блокада взаимодействия *JAM-B/JAM-C* значительно уменьшала число моноцитов во внесосудистом пространстве за счет их обратной реверсии, а не в результате пониженной миграции из кровотока. В опытах *in vivo* показано, что введение анти-*JAM-C*-антител сокращает количество моноцитов в воспаленной ткани и увеличивает число мононуклеаров, переселяющихся в кровоток. Полученные данные разъясняют один из механизмов трансмиграции моноцитов в зону воспаления, осуществляемой при взаимодействии *JAM-B* и *JAM-C* [26].

Установлено, что дефицитные мыши *JAM-C* подвержены образованию лейкоцитарных инфильтратов в легких, сопровождаемых нарушением гомеостатического содержания нейтрофилов и повышением послеродовой смертности. Этот фенотип мышей частично выживал, когда животных размещали в вентилируемые изоляторы, где они подвергались действию оппортунистических инфекций. В дальнейшем было дополнительно изучено состояние адаптивного иммунного ответа у *JAM-C*(-/-) мышей. В результате установлено, что мышинные дендритные клетки помимо *Mac-1* и *CD11c* также экспрессируют *JAM-B* в качестве лигандов для *JAM-C*. Оказалось, что мышинные дендритные клетки способны взаимодействовать с рекомбинантным *JAM-C* через *Mac-1*. После иммунизации и увеличения взаимодействия с антигеном у *JAM-C*-дефицитных мышей наблюдалось снижение персистенции специфических циркулирующих антител. Такой же тип реакции наблюдался у мышей с антиген-индуцированным артритом. Вместе с тем установлено, что титры антител, относящиеся к *IgG2a*, снижаются по сравнению с мышами дикого типа в сыворотке *JAM-C*(-/-). Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит *JAM-C* оказывает на адаптивный гуморальный иммунный ответ независимо от реакций врожденного иммунитета влияние [119].

Stellos et al. (2012) в опытах *in vitro* решили выяснить, какую роль играет выделенная из тромбоцитов *JAM-C* в адгезии и дифференцировке человеческих клеток-предшественников $CD34^+$, а также насколько эта реакция зависит от полученного из кровяных пластинок *P*-селектина

у больных с поражением коронарной артерии. Оказалось, что у пациентов экспрессия *JAM-C* на поверхности отмытых тромбоцитов после активации тромбином значительно увеличена и коррелирует с экспрессией *P*-селектина. Воздействие растворимого *JAM-C-Fc* или анти-*JAM-C*, или анти-*Mac-1* в условиях статики приводит к значительно сниженной адгезии клеток $CD34^+$ к тромбоцитам. В опытах *in vitro* в условиях искусственно созданного потока при высоком напряжении сдвига ингибирование взаимосвязи *JAM-C* с *Mac-1* сопровождается значительным снижением адгезии клеток $CD34^+$ к иммобилизованным тромбоцитам. В то же время торможение *JAM-C/Mac-1* комплекса не влияет на оказываемую тромбоцитами дифференцировку клеток-предшественников $CD34^+$ в эндотелиальные клетки или макрофаги/пенистые клетки [98].

Молекула адгезии *JAM-C* экспрессируется сосудистым эндотелием и *B*-лимфоцитами человека. Уровень экспрессии *JAM-C* определяет *B*-лимфоцитарные стадии дифференцирования и позволяет различать полученные из маргинальной (*JAM-C*-positive) и из герминативной зоны (*JAM-C*-negative) *B*-лимфоцитарной лимфомы. Роль *JAM-C* в рециркуляции человеческих *B*-лимфоцитов была изучена в экспериментах, проведенных на модели диабетического тяжелого комбинированного иммунодефицита у мышей, не страдающих от ожирения. Обработка *JAM-C* антителами в начале эксперимента уменьшила миграцию нормальных и злокачественных *B*-лимфоцитов, экспрессирующих *JAM-C* к костному мозгу, лимфатическим узлам и селезенке. Блокирование возвращающихся в селезенку *B*-лимфоцитов, экспрессирующих *JAM-C*, очень важно, поскольку большинство других антиадгезивных антител уменьшает возвращение *B*-лимфоцитов только к костному мозгу и лимфатическим узлам. Отдаленное воздействие *JAM-C* антител предотвратило приживание клеток лимфомы *JAM-C* *CPOS* в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах мышей. Исследования плазмонного резонанса определили *JAM-B* как основной лиганд для *JAM-C*, в то время как взаимодействие однотипных *JAM-C* оставалось на фоновом уровне. Соответственно *JAM-C*-антитела заблокировали адгезию *B*-лимфоцитов, экспрессирующих *JAM-C* к *JAM-B* лиганду. С помощью метода иммунофлюоресценции доказано, что *JAM-B* экспрессируется на мышинных и человеческих эндотелиальных клетках лимфатических сосудов. Воздействие на *JAM-C* может явиться новой терапевтической стратегией, направленной на возникновение препятствий для поступления клеток

лимфомы и созданию благоприятных микросред для этой реакции не только в костном мозге и лимфатических узлах, но и в селезенке [35].

Для исследования действия *JAM-C* на транспорт и миграцию специфичных для антигена аутоагрессивных *T*-лимфоцитов были использованы трансгенные мыши, чувствительные к лимфоцитарному белку вируса хориоменингита (*LCMV*) как целевому аутоантигену в β -клетках островков Лангерганса при крысином промоторе инсулина (*RIP*). У мышей *RIP-LCMV*, перенесших инфекцию *LCMV*, возникали классические симптомы диабета. Обнаружено, что при реакции на белок инфекции *LCMV* у мышей *RIP-LCMV* *JAM-C* располагалась вокруг островков Лангерганса. Экспрессия *JAM-C* коррелировала со степенью инфильтрации островков и с ухудшением функции β -клеток. Блокада с нейтрализацией антителами *JAM-C* снижала уровень *T1D*. Однако чрезмерная экспрессия *JAM-C* на эндотелиальных клетках не стимулировала развитие диабета в модели ускоренного *LCMV*. Полученные данные свидетельствуют о том, что *JAM-C* вовлечена в заключительные этапы транспорта и миграции специфичных для антигена аутоагрессивных *T*-лимфоцитов к островкам Лангерганса [31].

Установлено, что *JAM-C* изменяет проницаемость эндотелия через модуляцию активности интегрина $\alpha V\beta 3$. Чрезмерная экспрессия *JAM-C* заканчивается увеличением проницаемости эндотелия, в то время как нокаут гена *siRNA* *JAM-C* сопровождается снижением проницаемости эндотелия. *JAM-C* связывается с $\alpha V\beta 3$ интегрином и регулирует его локализацию и активность. *JAM-C* также ингибирует активацию интегрин $\beta 1$, хотя он не имеет отношения к регуляции сосудистой проницаемости. Эти изменения активности интегринов осуществляются через воздействие на ГТФ-азы через экспрессию гена *Rap1b*. Тромбин, будучи сильным индуктором сосудистой проницаемости, увеличивает локализацию *JAM-C* в стыках эндотелиальных клеток, тогда как ангиопэтин-1 – ингибитор проницаемости – препятствует транслокации *JAM-C* [64].

Показано, что *JAM-C* у мышей также экспрессируется на кроветворных клетках и их предшественниках (*HSPC* – hematopoietic stem/progenitor cell). Выявлено, что *JAM-B* присутствует на клетках стромы костного мозга и что у дефицитных *JAM-B* мышей существуют дефекты регулирования кроветворного пула. Моноклональные антитела, блокирующие *JAM-C*, ингибируют реконструкцию кроветворения. При этом клетка-предшественник возвращается в костный мозг и вызывает

мобилизацию *HSP* (белка теплового шока), зависящую от *JAM-B*. В дальнейшем блокирующее *JAM-C*-антитело взаимодействует с кроветворной клеткой-предшественницей $CD34^+$, возвращающейся в костном мозге мыши. Если эти результаты исследований, проведенных на мышах, переадресовать к человеку, то можно сделать вывод, что существует взаимосвязь между *JAM-B*, *JAM-C*, *HSPC* и стволовыми мезенхимальными клетками. Такое взаимодействие не осуществляется между *HSPC* и человеческими эндотелиальными клетками или остеобластами человека [15].

Развитие и обслуживание вторичных лимфоидных органов, таких как лимфатические узлы, осуществляется благодаря высоко скоординированным реакциям, включающим в себя продукцию лимфоидных хемокинов, синтезируемых клетками стромы. Установлено, что популяции фибробластов лимфатических узлов экспрессируют тромбомодулин и рецептор тромбоцитарного фактора роста α (*PDGF α*). Регуляция этого процесса осуществляется через секрецию хемокина *JAM-C*. Так, *JAM-C*-дефицитные мыши и мыши, получавшие антитела против *JAM-C*, содержат в лимфатических узлах стромальный фактор 1α (*CXCL12*), *CCL21* и в меньшей концентрации *CCL19*. Этот эффект коррелирует со сниженным выходом нулевых *T*-лимфоцитов из лимфатических узлов у анти-*JAM-C*-леченых мышей. Полученные данные свидетельствуют о важной роли *JAM-C* в секреции антикоагулянта тромбомодулина и хемокинов, регулирующих выход наивных лимфоцитов из лимфатических узлов [41].

JAM-B и *JAM-C* осуществляют гетерофильное взаимодействие при контактах клеток. Более того, *JAM-C* стабилизированы в диссоциированных комплексах *JAM-B*. В то же время растворимые *JAM-B* разъединяют гомодимеры *JAM-C*, превращая их в гетеродимеры *JAM-B/JAM-C*. Полученные данные свидетельствуют о том, что аффинитет *JAM-C* мономера более высок в форме димеров у *JAM-B*, чем у *JAM-C*. С помощью антител против *JAM-C* формирование комплекса гетеродимеров *JAM-B/JAM-C* может быть отменено. Эта способность раскрепощает *JAM-C* от связывания с партнером *JAM-B* и делает его в апикальной части сосудов доступным для взаимодействия с контррецептором лейкоцитов $\alpha(M)\beta_2$. Следовательно, модуляция локализации *JAM-C* в соединительном комплексе является одним из механизмов регулирования $\alpha(M)\beta_2$ -зависимой адгезии лейкоцитов [62].

Устойчивые контакты между отдельными клетками возникают в результате действия адгезивных

молекул *JAMs*. Установлено, что *JAM-2* и *JAM-3* оказывают непосредственное действие на рецептор *PAR-3*. Эта взаимосвязь осуществляется через первый *PDZ*-домен *PAR-3*. Кроме того, *JAM-2/-3* в *PAR-3*-зависимом домене *PDZ* взаимодействуют с протеином *ZO-1* и таким образом способствуют возникновению плотных контактов между эндотелиальными клетками [37].

Для развития скелетных и гладких мышц необходим тесный контакт клеток между собой, осуществляющийся адгезивными молекулами, обеспечивающими взаимосвязь мембранных структур. В частности, рецепторы адгезивных молекул *JAM-B* и *JAM-C* необходимы для слияния предшественников миоцитов, формирующих синцитий из мышечных волокон. *JAM-B* и *JAM-C* совместно экспрессируются в развивающихся мышцах и кодируют рецепторы, взаимодействующие между собой. Наследственные мутации предотвращают слияние миоцитов *in vivo*, что, в конечном итоге, приводит к судорожным сокращениям мышечных волокон. При мутации гена *PRDM1a* наступает эктопическая экспрессия *JAM-C*, в результате чего нарушается миогенез. В то же время наследуемые мутации в любом гене предотвращают формирование симпласта *in vivo*, в результате чего образуется избыток однопольных волокон. Эксперименты по пересадке последних показывают нормально функционирующие, хорошо сокращающиеся мышечные волокна. Таким образом, взаимодействие *JAM-B* и *JAM-C* с прекурсорами мышечных клеток (миоцитов) необходимо для формирования нормальных мышечных волокон, образующих синцитий. Экспрессия *JAM-B* и *JAM-C* не только регулирует и контролирует слияния миоцитов, но и необходима для роста мышц [82, 83].

Установлено, что нейтрофилы могут мигрировать через просвет соединений эндотелиальных клеток мышинной вены кремастор, что является результатом экспрессии и/или усиления функциональной активности в эндотелиальных клетках соединительной адгезивной молекулы *JAM-C*. Липидный хемоаттрактант лейкотриен *B4* (*LTB4*) уменьшал в вене экспрессию *JAM-C* и в естественных условиях способствовал обратной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов. Местное протеолитическое расщепление *JAM-C* на эндотелиальных клетках нейтрофильной эластазой прерывало этот каскад, поддерживаемый презентацией нейтрофильной эластазы через адгезивную молекулу нейтрофилов *Mас-1*. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ось *LTB4*-нейтрофильная эластаза, способствующая трансмиграции нейтрофилов, может

приводить к распространению местной стерильной воспалительной.

АДГЕЗИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ СЕМЕЙСТВА *JAM* И ТРОМБОЦИТЫ

Молекулы семейства *JAM* имеют непосредственное отношение к функции тромбоцитов. Так, активация рецептора *JAM-1/F11R* приводит не только к агрегации кровяных пластинок, но и секреции гранул [24, 96].

Адгезивная молекула *JAM-A* является эндогенным ингибитором функциональной активности интактных тромбоцитов [76, 78]. Блокада гена *JAM-A* у мышей приводит к усилению адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, в результате чего активируется рецептор для фибриногена и усиливается образование *TxA₂* [76].

JAM-A принимает участие в адгезии человеческих тромбоцитов к эндотелиальным клеткам (ЭК), которые подверглись воздействию провоспалительных цитокинов [48]. Экспрессия молекул *JAM-A* на клетках *CD34⁺* приводит к их адгезии на иммобилизованных тромбоцитах или к поврежденной стенке сосуда, а также дифференцировке в ЭК-предшественники, что способствует регенерации эндотелия. Следовательно, *CD34⁺* клетки человека, экспрессирующие *JAM-A*, способны взаимодействовать с тромбоцитами и эндотелиоцитами, а также усиливать процесс реэндотелизации [99].

Asberg, Videm (2007) в модели экстрапульмонального кровообращения исследовали взаимодействия между нейтрофилами, тромбоцитами и искусственными поверхностями. Предварительно изолированные нейтрофилы и тромбоциты вносились в гепаринизированную плазму, содержащую или не содержащую блокирующие антитела к *CD62P*, *CD42b* или *JAM-C*. Для создания тока плазмы использовался специальный насос. Таким образом, адгезия тромбоцита к шлангу ингибировалась *anti-CD42b* и *anti-CD62P*, а нейтрофилов – *anti-JAM-C*. Формирование нейтрофил-тромбоцитарных, а также тромбоцитарных агрегатов резко снижалось в присутствии *anti-CD62P*. Низкие концентрации *anti-JAM-C* уменьшали взаимодействие нейтрофилов с тромбоцитами, а высокие – число больших агрегатов из кровяных пластинок. При воздействии *Anti-CD62P* увеличилась экспрессия *CD11b* на нейтрофилах. *Anti-JAM-C* существенно увеличивал дегрануляцию нейтрофилов и лишь слегка усиливал экспрессию *CD11b*. Активация тромбоцитов возрастала при блокировке *CD62P* и уменьшалась в присутствии антител против *CD42b*. Большие дозы *anti-JAM-C* снижали активацию тромбоцитов.

Таким образом, ингибирование рецепторов тромбоцитов и их взаимодействие с нейтрофилами приводят к уменьшению дегрануляции нейтрофилов и кровяных пластинок, высвобождению протеаз, оказывающих разрушительное действие на окружающие ткани.

Процессы тромбообразования, воспаления и развития атеросклероза тесно связаны друг с другом. Немаловажную роль в этих реакциях играет взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и дендритными клетками. В частности, роллинг дендритных клеток (*DCs*) относительно тромбоцитов происходит при участии *PSGL-1*, тогда как устойчивая адгезия *DCs* к тромбоцитам осуществляется через интегрин $\alpha M\beta$ (*Mac-1*). Установлено, что адгезии *DCs* к травмированным сонным артериям у мышей также осуществляется лишь в присутствии тромбоцитов. Предварительная обработка растворимого *GPVI*, ингибирующего адгезию тромбоцитов к коллагену, существенно уменьшало присоединение *DCs* к поврежденной стенке сосуда. Преинкубация *DCs* с *JAM-C* значительно ослабляла их адгезию к тромбоцитам, тогда как дополнительная инкубация *DCs* с кровяными пластинками вызвала созревание *DCs*, сопровождаемое повышенной экспрессией *CD83*. В присутствии тромбоцитов происходило усиление пролиферации лимфоцитов, стимулированных взаимодействием с *DCs*. Более того, коинкубация *DCs* с тромбоцитами заканчивалась фагоцитозом кровяных пластинок. Взаимодействие тромбоцитов с *DCs* приводило к апоптозу последних, осуществляемому с помощью *JAM-C*-зависимого механизма. Взаимодействие *DCs* с тромбоцитами, устанавливаемое через *CD11b/CD18* (*Mac-1*) и *JAM-C* тромбоцита, сопровождалось активацией дендритных клеток с последующим фагоцитозом кровяных пластинок [62].

JAM-C тромбоцитов является контррецептором для $\beta 2$ -интегрин-*Mac 1* ($\alpha M\beta 2$) (*CD11b/CD18*) лейкоцитов. *JAM-C* не участвует в адгезии нейтрофила к эндотелиальным клеткам, а трансмиграция полинуклеаров осуществляется по *Mac-1*-зависимому пути. В частности, ингибирование *JAM-C* значительно тормозит трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов, а взаимодействие *JAM-C* с тромбоцит-эндотелиальной клеточной молекулой адгезии 1 практически полностью предотвращает нейтрофил-трансэндотелиальную миграцию. *JAM-C* способствует миграции нейтрофилов и тем самым обеспечивает новый молекулярный щит для антагонистического взаимодействия между клетками сосудов,

которые иницируют сосудистую патологию воспалительного характера [30].

Sachs et al. еще в 2004 г. описали тяжелый случай аллоиммунной нейтропении (*NAIN*), вызванный аллоантителом против варианта субъединицы *CD11b* (аллоантиген *Mart*) у новорожденного. При этом было установлено, что точечная мутация *H61R* непосредственно ответственна за формирование эпитопов *Mart*. Никаких различий в способности адгезии между *H61* и *R61* гомозиготных нейтрофилов у больного не наблюдалось. Анализ показал, что анти-*Mart* ингибирует *Mac-1*-зависимую адгезию нейтрофилов и *U937* моноцитов к фибриногену, *ICAM-1*, конечному продукту прогрессивно гликированного рецептора (*RAGE*) и *GpIba*, но не *JAM-C* или рецептору урокиназного активатора плазмогена (*uPAR*). Соответственно, анти-*Mart* заблокировал нейтрофил и адгезию клетки *U937* к эндотелиоцитам, а также образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов в цельной крови в условиях высокого сдвига. Сыворотка против *Mart* от матерей младенцев без *NAIN* не проявляла способности блокировать адгезию и агрегацию. Следовательно, существуют анти-*Mart* антитела с другими функциональными свойствами, о чем свидетельствует наличие у антител *Mart* иных механизмов ингибирования межклеточной адгезией и других эпитопов в области *N*-терминала *CD11b* [85].

В исследованиях Langer et al. (2007) показано, что тромбоциты способны прикрепляться к дендритным клеткам через *MAC-1/JAM-C*-взаимодействие. Дендритные клетки, образуя комплекс с кровяными пластинками, способны стимулировать пролиферацию лимфоцитов. Дендритно-тромбоцитарные взаимодействия приводят к развитию апоптоза дендритных клеток [62].

Особый интерес представляет способность лейкоцитов связываться с тромбоцитами, адгезированными к сосудистой стенке. Активированные кровяные пластинки обеспечивают условия для прикрепления лейкоцитов, благодаря экспрессии *P*-селектина, *GP1ba*, *JAM-3*, *ICAM-3* и других рецепторов [117]. При этом осуществляется связывание *P*-селектина с *PSGL-1*, *GPIa* с *MAC-1*, фибриногена с *GPIIb/IIIa* и кининогена с *GPIba* [88].

РОЛЬ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА *JAMs* В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Молекулы адгезии семейства *JAMs* играют существенную роль в развитии заболеваний нервной системы. Доказано, что у носителей ВИЧ инфицированные моноциты *CD14⁺*, *CD16⁺*

проникают в ЦНС и оказывают влияние на воспалительные процессы, приводящие к нарушению когнитивных функций. Проведенные эксперименты позволили установить, что поступление ВИЧ-инфицированных моноцитов в мозг облегчалось при усиленной экспрессии *JAM-A* [110].

Содержание *sF11R* в крови у больных с рассеянным склерозом и ишемическим инсультом не выходило за пределы нормы. Высказано предположение, что, несмотря на воспалительный процесс, гематоэнцефалический барьер не пропускает *sF11R* к центральной нервной системе, и что эта устойчивость служит уникальной защитой компартмента ЦНС [44].

Известно, что синдром Дауна (*DS*) является генетическим нарушением, вызванным полной или частичной трисомией человеческой хромосомы 21, характеризующийся сниженной восприимчивостью к развитию солитарных опухолей. Вместе с тем исследования с моделью *Ts65Dn DS*, у которой приблизительно 50% генов сосредоточены на хромосоме 21 (*Hsa21*), позволили утверждать, что три копии *ETS2*, или гены *DS* региона 1 (*DSCR1*), известного как супрессор ангиогенеза, достаточны для ингибирования роста опухоли. В работах на модели *Ts65Dn* при синдроме Дауна, содержащей около 50% генов, расположенных на хромосоме 21 (*Hsa21*), установлено, что наличие трех копий *ETS2* (ref. 3) или *DSCR1* генов (супрессоры ангиогенеза) является достаточным для подавления роста опухоли. Исходя из этих данных Reynolds et al. (2010) использовали *Tc1*-транسخромосомную модель мышей *DS* для анализа вклада дополнительных копий генов *Hsa21* в развитие сосудов опухоли. У таких мышей была отмечена экспрессия примерно 81% генов *Hsa21*. Были пересажены опухолевые клетки рака легкого *B16F0* и Левис мышам *Tc1* [8, 42]. Оказалось, что у данных животных по сравнению с диким типом мышей, используемых в качестве контроля, рост опухолей был существенно меньше. Кроме того, у мышей *Tc1* значительно подавлялась регенерация опухолевых клеток. В частности, *in vitro* и *in vivo* были ингибированы ангиогенные реакции на действие *VEGF*. При экспертизе генов на сегменте *Hsa21* у мышей *Tc1* идентифицированы предполагаемые антиангиогенные (*ERG*, *ADAMTS1*) и новые эндотелиально-специфические гены (*JAM-B* и *PTTG1IP*), имеющие отношение к ангиогенезу. Если их экспрессия усиливается, то тормозится образование сосудов за счет ингибирования ангиогенных реакций на действие *VEGF*. Известно, что торможение роста сосудов, питающих опухоль, приводит к её дегенерации.

РОЛЬ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА *JAM* В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В ряде работ показано, что *JAM-A* участвует в патогенезе развития гипертензии и гипертонических кризов [34, 110]. Проведенные исследования показали, что уменьшение экспрессии *JAM-A* приводит к резкому снижению трансмиграции мононуклеаров в условиях развития атеросклероза. Обработка эндотелиальных клеток окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) сопровождалась повышением проницаемости апикального слоя и одновременным возрастанием презентации *JAM-A*, что усиливало адгезию лейкоцитов и их трансмиграцию [92].

В дальнейшем для решения вопроса о том, какое значение принадлежит *JAM-A* в процессе развития атеросклероза, те же авторы использовали липопропротеид-*E*-дефицитных мышей с соматическим или атеросклеротическим дефицитом *JAM-A* и химерами костного мозга для лейкоцитов с дефицитом *JAM-A*. Установлено, что сниженная экспрессия *JAM-A* в эндотелиальных клетках у гиперлипидемических мышей уменьшила внедрение мононуклеаров в эндотелий артериальной стенки и ограничила формирование атеросклеротических бляшек. Напротив, дефицит *JAM-A* в клетках костного мозга препятствовал адгезии моноцитов и таким образом увеличивал сосудистую проницаемость и формирование атеросклеротических повреждений. В то же время области с нарушенным потоком, обнаруживающие центральное и ламинарное перераспределение *JAM-A* на эндотелии, были избирательно защищены ее дефицитом от развития атеросклеротических повреждений. Усиление экспрессии микроРНК, подавляющей *JAM-A*, препятствовало развитию 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 связаны с эндотелиальными клетками, лейкоцитами и матричными структурами, имеющими отношение к атерогенезу. Тромбоциты также через указанные молекулы участвуют в метаболизме холестерина, связывая и фагоцитируя частицы ЛПНП, благодаря чему способствуют загрузке макрофагов липидами и развитию атеросклероза [107].

Установлено, что *JAM-A* разрушается под воздействием дезинтегрин-металлопротеазы, концентрация которой в крови у больных с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями возрастает. Одновременно у больных в крови повышается содержание микрочастиц тромбоцитарного и эндотелиального происхождения, несущих молекулы *F1IR/JAM-A*. Таким образом, уменьшение экспрессии *F1IR* за счет отрыва микрочастиц от тромбоцитарных и эндотелиальных мембран, а также действия протеаз, разрушающих этот протеин в межклеточных соединениях эндотелиоцитов, может представлять дополнительные механизмы, отягощающие течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [22].

Важная роль в развитии сердечно-сосудистой патологии принадлежит адгезивной молекуле *JAM-C*. У аполипопротеин-Е-дефицитных мышей (*ApoE* (-/-)) была выявлена гиперплазия интимы. Блокада антителами *JAM-C* значительно уменьшила гиперплазию и содержание макрофагов в неоинтимае, образовавшейся после повреждения сонных артерий, но не оказывала влияния на состояние меди и количество гладкомышечных клеток (*SMC*). Усиленная экспрессия *JAM-C* у таких мышей выявлялась в *SMCs* спустя сутки после повреждения сосуда, а в неоинтимае – не ранее чем через 3 недели. Блокада *JAM-C* ингибировала задержку адгезии моноцитов и лейкоцитов к сонным артериям, перфузированным в эксперименте и *in vivo*. Кроме того, адгезия моноцитов к активизированной коронарной артерии *SMCs* в условиях потока *in vitro* была уменьшена при блокаде *JAM-C*. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли *JAM-C* в ускоренном повреждении артерий и усиленной миграции лейкоцитов в зону травмы у склонных к атеросклерозу мышах [93].

В неоинтимае, гладкомышечных клетках и эндотелии атеросклеротических сосудов по сравнению с нормальными артериями выявлена высокая экспрессия *JAM-C*. Кроме того, экспрессия *JAM-C* была в значительной степени выражена у *ApoE*-/-мышей, у которых рано самопроизвольно возникают атеросклеротические поражения сосудов. Культивируемые *in vitro* артериальные гладкомышечные клетки человека (*HASMC*) в присутствии *oxLDL* или ферментно модифицированных ЛПНП (*eLDL*) усиленно экспрессируют *JAM-C* и на *HASMC* и на эндотелиоцитах. Эта реакция оказалось дозозависимой. При отсутствии симптомов поражения сосудов *JAM-C* преимущественно локализовалась в межэндотелиальных контактах в непосредственной близости к поясу окклюзии-1 (*ZO-1*). Внесение *oxLDL* приводило к изменению локализации *JAM-C*, которая теперь не была ограничена межэндотелиальными соединениями. Таким образом, *JAM-C* после воздействия *oxLDL* на эндотелиальные клетки

оказывала влияние на адгезию лейкоцитов и их трансэндотелиальную миграцию. В то же время *JAM-C* на неповрежденных эндотелиальных клетках вызвала только трансмиграцию лейкоцитов. Следовательно, *oxLDL* стимулирует эндотелиальную *JAM-C* и она, с одной стороны, выполняет функцию адгезивной молекулы, а с другой – рецептора для трансмиграции лейкоцитов. *JAM-C* совместно с *oxLDL* способствует развитию воспаления и атеросклероза. Установлено, что совместное действие *JAM-C* и *oxLDL* при атеросклерозе приводит к увеличению в стенке сосуда провоспалительных клеток. Следовательно, *JAM-C* может явиться новой мишенью, препятствующей взаимодействию сосудистых клеток при развитии атеросклероза [69]. В то же время блокирование *JAM-C* благоприятно влияет на течение вызванного в эксперименте у мышей панкреатита, ревматоидного артрита или воспаления, обусловленного ишемией и реперфузией миокарда [31].

Следует особо отметить, что Ye et al. (2009) идентифицировали более чем у половины больных синдромом Якобсона нарушения сердечной деятельности, сопровождаемой тромбоцитопенией. Эти изменения не были обусловлены полиморфизмом в гене *JAM-C*. Вместе с тем у большинства таких больных был выявлен ранее неопианный фенотип, выражающийся в повышенной нервозности и вспыльчивости. Аналогичные изменения были обнаружены у взрослых мышей с нокаутом гена *JAM-C*.

Установлено, что в плазме крови больных с гипертензией уровень *sF1IR* был значительно выше, чем у людей с нормальным давлением. Оказалось, что существует корреляция между содержанием *sF1IR* и величиной систолического и диастолического давления, а также концентрацией фибриногена. Полученные данные свидетельствуют о важной роли рецептора *F1IR* в патогенезе артериальной гипертензии [49].

Принимая во внимание, что *nucleus tractus solitarius* (ядро одиночного пути – *NTS*) является центральной областью, регулирующей кровяное давление, Waki et al. [110] высказали предположение, что эта структура мозга принимает участие в развитии нейрогенной артериальной гипертензии. Одновременно было показано, что у крыс со спонтанно возникающей гипертензией (*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 *MCP-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 воспаление. 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 [64].

Дальнейшие исследования показали, что у крыс линии *SHR*, по сравнению с крысами *WKY*, была снижена экспрессия 7 генов в *NTS*, в то время как только 2 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 привело к развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе и гипертензионного синдрома [50, 65]. Следовательно, подавление экспрессии генов цитокинов/хемокинов позволит избежать выраженной воспалительной реакции в ядре одиночного пути у крыс со спонтанной гипертензией за счет изменения активности нейронов, ответственных за вегетативный механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний. В дальнейшем оказалось, что гиперэкспрессия мРНК *JAM-A* у гипертензивных крыс характерна не только для стволовой области мозга, но и других его зон [65].

Повышенная экспрессия *JAM-A* в сосудах и содержание этого белка в крови выявлено в 2 генетических 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 артериального давления. Кроме того, в модели *2K-1C*, когда высокий уровень белка *JAM-A* сохранялся в течение трех недель, в дальнейшем он практически не изменялся, несмотря на увеличение артериального давления в период с 3 до 6 недели. Точно так же у крыс, которым вводили от 50 нг/кг/мин ангиотензина-2, экспрессия *JAM-A*

увеличилась на 5 день, тогда как артериальное давление отличалось от контроля лишь к 10 дню [24].

У крыс с предгипертензией и спонтанно развившейся гипертензией 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 *2K-1C*, подверженных гипертензии, содержание *JAM-A* возрастало перед повышением кровяного давления, в том числе вызванным центральным или периферическим введением ангиотензина II. У крыс, склонных к гипертензии, блокада ангиотензин-II-рецептора 1 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 развитие гипертонии. В подкожной вене нижней конечности у больных с гипертензией отмечалось увеличение концентрации мРНК *JAM-A* по сравнению с людьми, у которых кровяное давление находилось в норме, но сниженной 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 [85].

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 существуют эффективные методы терапии. Для терапии этой патологии пробуют использовать внутриартериальное введение сосудисто-ассоциированных стволовых клеток, получивших наименование мезангиобласты (*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 увеличивают 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 [19].

Изучение взаимодействия между тромбоцитами и эндотелиальными клетками человека позволило установить, что F1IR/JAM-A играет существенную роль в развитии воспаления, тромбоза и атеросклероза [16]. Доказательством этого служит верификация высокого содержания мРНК и белка F1IR/JAM-A в атеросклеротических бляшках у людей. Такие же результаты получены в опытах на склонных к атеросклерозу ароE-/-мышцах, у которых выявлены атеросклеротические пятна. Усиленная экспрессия F1IR/JAM-A обнаружена в культурах эндотелия человека, выделенных из артериальных и венозных сосудов после воздействия провоспалительных цитокинов. При этом наблюдалось усиление адгезии кровяных пластинок к эндотелиальным клеткам. Следовательно, F1IR/JAM-A принимает участие в образовании тромба. Высказывается предположение, что вещества, ингибирующие F1IR/JAM-A, могут быть использованы как новые средства для профилактики и лечения атеросклероза, сердечных эпизодов и инсульта [13].

Белок F1IR 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 F1IR/JAM-A. Таким образом, уменьшение экспрессии F1IR за счет отрыва микрочастиц от тромбоцитарных и эндотелиальных мембран, а также действия протеаз, может отягощать течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [12].

В другом исследовании установлено, что уменьшение экспрессии JAM-A приводит к снижению трансмиграции мононуклеаров. Обработка эндотелиальных клеток окисленными липопротеинами низкой плотности 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 раскрывают

новые механизмы протекторного действия статинов при атеросклерозе [56].

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 недостатком JAM-A [56]. 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 – GPIIb/IIIa, GPIba, 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 [64].

В заключение следует отметить, что значительное увеличение уровня sF1IR было найдено в сыворотке крови пациентов с поражением коронарной артерии, наличием атеросклероза и стенокардии. При этом содержание sF1IR коррелировало с тяжестью клинической картины. Одновременно повышенная экспрессия F1IR выявлялась в атеросклеротических образованиях. Установлена высокая корреляционная зависимость между экспрессией F1IR на эндотелиальных клетках и содержанием TNF α . На основании выявленных фактов сделан вывод о том, что sF1IR является важнейшим медиатором при воспалении сосудистой стенки. Препараты, блокирующие F1IR, могут быть использованы как новый подход к терапии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Между тем содержание sF1IR в крови у больных с рассеянным склерозом и ишемическим инсультом не выходило за пределы нормы. Эти данные позволили Naarmann et al. (2010) высказать предположение, что гематоэнцефалический барьер, несмотря на воспалительный процесс, не пропускает sF1IR в центральную нервную систему (ЦНС) [23].

РОЛЬ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА *JAM* В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ

Известно, что главной причиной потери зрения при диабетической хориоидопатии, встречающейся в поздних стадиях диабетической ретинопатии и сопровождаемой отеком макулы, является увеличение капиллярной эндотелиальной проницаемости. Оказалось, что при выраженной гипергликемии (25 мМ и более) наблюдается значительное повышение проницаемости и в ретинальных, и в хориоидальных монослоях эндотелиальных клеток. В то же время усиление проницаемости было значительнее в ретинальных эндотелиоцитах. При нормальном содержании глюкозы в культуре клеток генная экспрессия окклюдина и клаудина-5 оказались выше в ретинальных, по сравнению с хориоидальными эндотелиальными клетками. Белковая экспрессия клаудина-5 также была сильнее выражена в ретинальных эндотелиальных клетках, тогда как экспрессия *JAM-A*, *JAM-C* и *VE-C*-кадгерина оказалась одинаковой в эндотелии той и другой оболочки. В эндотелиальных клетках ретинальной оболочки, подвергнутых воздействию высоких доз глюкозы, экспрессия клаудина-5, окклюдина и *JAM-A* оказалась сниженной, тогда как экспрессия *VE*-кадгерина и *JAM-C* была неизменна. Ни один из исследуемых белков при высоком содержании глюкозы в эндотелиальных клетках хориоидальной оболочки не был значительно уменьшен. Из приведенных данных можно сделать вывод, что 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 [86].

У здоровых людей *JAM-A* и *JAM-B* были экспрессированы на эпителиоцитах роговицы и лимбальных сосудов, тогда как *JAM-C* представлена на кератоцитах в строме, а также на эндотелиальных клетках лимбальных сосудов и роговицы. В воспаленной васкуляризированной роговице *JAM-A*, *JAM-B* и *JAM-C* выявлялись на вновь образованных эндотелиоцитах в строме сосудов. Кроме того, усиленная экспрессия *JAM-C* отмечалась на кератоцитах/фибробластах, особенно в зонах формирования рубцовой ткани или воспаления. Представленные факты позволяют высказать предположение, что *JAM-A*, *JAM-B* и *JAM-C* вовлекаются в последовательные этапы

переселения лейкоцитов к зонам воспаления и таким образом принимают участие в образовании новых сосудов при различных воспалительных заболеваниях роговицы [81].

Показано, что в колбочках сетчатки мыши *Nrl(-/-)* содержание мРНК *JAM-C* увеличено приблизительно в три раза. Исходя из этих данных было высказано предположение, что *JAM-C* необходима для созревания и поляризации фоторецепторов. С этой целью была исследована локализация экспрессии *JAMs* в сетчатке мыши с помощью конфокальной иммунофлуоресценции. *JAM-C* была обнаружена в плотных соединениях пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и на ограниченной внешней мембране (ОЛМ) в специализированных соединениях между мюллеровыми и фоторецепторными клетками. Кроме того, маркировки *JAM-C* были выявлены в апикальных участках мюллеровых и *PRE*-клеток, простирающихся между сегментами внутренних и внешних фоторецепторов. На ограниченной внешней мембране также обнаружена экспрессия *JAM-B*. Следует отметить, что *JAM-B* и *JAM-C* обнаружены на апикальной поверхности эмбриональной сетчатки нейроэпителия, благодаря чему возникло предположение, что *JAMs* играет определенную роль в ретиногенезе. В глазах мышей *JAM-C(-/-)* сетчатки пластичность и морфология фоторецепторов не отличалась от нормы. Хотя адгезивная молекула *JAM-A* не была обнаружена на ОЛМ сетчатки мышей дикого типа, она присутствовала на ОЛМ в сетчатке *JAM-C(-/-)* мышей. Из этих экспериментов вытекает, что *JAM-A* в сетчатке компенсирует недостаток *JAM-C* [32]. Между тем Esonotopoulou et al. (2015) приходят к выводу, что увеличение экспрессии *JAM-C* на сетчатке глаза может явиться эффективно новым стратегическим методом воздействия, направленным на усиление ревааскуляризации сетчатки и лечение пролиферативной ретинопатии [38].

РОЛЬ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА *JAM* В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Семейство *JAM* играет далеко не последнюю роль в метастазировании и роста опухолевых клеток. Так, Naik et al. (2008) сообщили, что *JAM-A in vitro* способна уменьшить инвазию и подвижность раковых клеток молочной железы. В то же время экспрессия *JAM-A* у пациенток раком молочной железы отрицательно коррелировала с агрессивностью опухоли, метастазами и прогнозом. Аналогичные данные получены

и другими авторами при карциноме миоэпителиома [59] и раке поджелудочной железы [40]. В противоположность этим сведениям McSherry et al. (2009), используя большой клинический материал, выяснили, что существует положительная корреляция между экспрессией *JAM-A* на опухолевых клетках и метастазами, а также неблагоприятным прогнозом у женщин, больных раком молочной железы. Эти данные были подтверждены Murakami et al. (2013), проводившими исследования на 444 пациентках с инвазивным раком молочной железы.

Особенно тщательные наблюдения на больных раком молочной железы были в последнее время осуществлены Cao et al. (2014). Авторы исходили из установленного факта, что регулируемая экспрессия микроРНК (*miRNAs*) связана со многими заболеваниями, в том числе и онкологическими, включая рак груди. Оказалось, что экспрессия *miRNA-495* коррелирует с прогрессированием рака молочной железы. В то же время экспрессия *JAM-A* отрицательно коррелировала с миграцией и функциональной активностью клеток рака. Ингибция *JAM-A* посредством *miRNA-495* привела к усилению миграции *MCF-7* и клеток *MDA-MB-231*, тогда как чрезмерная экспрессия *JAM-A* способна была затормозить миграцию раковых клеток. Приведенные факты говорят о том, что *miRNA-495* мог способствовать развитию рака молочной железы через супрессию *JAM-A*.

Вместе с тем Wang et al. еще в 2008 г. показали, что у мышей линии *S180* с привитым асцитным раком под воздействием гинсеносида (вытяжка из женьшеня) на опухолевых клетках значительно снижается экспрессия *JAM-A*. В то же время экспрессия *JAM-B* на этих клетках как до лечения, так и после терапии была слабо выражена. Плотность кровеносных и лимфатических сосудов в раковой опухоли, как и экспрессия на них *JAM-A*, в процессе терапии также резко уменьшалась. На основании полученных данных сделан вывод, что гинсеносид угнетает ангиогенез и лимфоангиогенез в опухоли, снижая экспрессию адгезивных молекул *JAM-A* [111].

Zhang et al. (2013) указывают, что у пациентов с мелкоклеточным раком легкого в пораженных злокачественным ростом клетках отмечается высокая экспрессия *JAM-A*. Чем тяжелее протекало заболевание, тем больше экспрессировалась *JAM-A* на мембране раковых клеток. Экспрессия *JAM-A* положительно коррелировала со стадией патологического процесса и метастазированием в лимфоузлы и отрицательно – с исходом заболевания и продолжительностью его течения.

Для выяснения потенциальной функции *JAM-A* в раковых клетках легкого был сделан нокаут гена *siRNA*. При этом в клеточных линиях H1299 и A549 происходило снижение экспрессии *JAM-A* с одновременным торможением пролиферации раковых клеток и наступала остановка клеточного деления в переходной фазе *G1/S*. Нокаут *JAM-A* опосредованно привел к резкому уменьшению уровня белков циклина *D1*, *CDK4*, *6*, и *P-Rb*.

Известно, что белок *P-Rb* ответственен за непосредственный переход фазы пролиферации *G1* в фазу *S*, что обусловлено его связью с факторами *E2F* и последующей блокадой активации генной экспрессии, кодирующей соединения, необходимые для прогрессии *S*-фазы. Белковый комплекс, состоявший 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 важных для прогресса *S*-фазы генов. Отсюда делается вывод, что *JAM-A* стимулирует пролиферацию раковых клеток, регулируя экспрессию пролиферативных молекул, таких 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 [118].

Установлено, что *JAM-A* принимает непосредственное участие в адгезии и переносе клеток глиобластомы. В то же время *JAM-A* не нужна для деятельности нормальных клеток-предшественников нейронов. Оказалось, что экспрессия *JAM-A* была значительно снижена в мозге в условиях нормы по сравнению с ее содержанием в глиобластоме. Степень экспрессия *JAM-A* отрицательно коррелировала с прогнозом развития глиобластомы. На основании этих исследований Lathia et al. (2014) приходят к заключению, что блокада рецептора для *JAM-A* явится эффективной терапевтической мерой при лечении глиобластомы, а возможно, и других онкологических заболеваний.

Следует особо отметить, что усиленная экспрессия *JAM-A* положительно коррелирует с плохим прогнозом у больных с инвазивной формой карциномы носоглотки. Более того, высокое содержание *JAM-A* способствует преобразованию эпителиальных клеток в мезенхимальные, которым принадлежит чрезвычайно важная роль в инвазивности и метастазировании различных опухолей. Так, под воздействием *JAM-A in vitro* и *in vivo* усиливается эпителиально-мезенхимальный переход клеток в карциноме носоглотки, что осуществляется благодаря активации пути фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В (*PI3K/Akt*). Эти данные

указывают на ранее неизвестные функции *JAM-A* и служат основой для разработки новых методов терапии больных с карциномой носоглотки и, возможно, других локализаций рака [104].

Наконец, Huang et al. (2014), применив метод иммуногистохимии, 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, не пораженных патологическим процессом. Оказалось, что в раковых клетках экспрессия *JAM-A* была сравнительно низкой. При этом уменьшенная экспрессия *JAM-A* ассоциировалась со стадией заболевания, размером опухоли, лимфатической сосудистой сетью, метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом. По мнению авторов, *JAM-A* “накладывает запрет” на инвазию и миграцию, но не влияла на пролиферацию опухолевых клеток.

Как же могут быть объяснены столь разноречивые данные? Большинство исследователей не находят на этот вопрос ответа. Выдвигается предположение, что *JAM-A* способна подавлять рост и развитие одних и усиливать пролиферацию и дифференцировку других раковых клеток. Но как же тогда быть с разными результатами, полученными на больных с одним и тем же диагнозом или одной и той же культурой клеток?

Известно, что *JAM-A* может влиять на рост и развитие различных клеток через разные сигнальные пути. В частности, Murakami et al. (2011) указывают, что *JAM-A* способна, с одной стороны, усиливать миграцию раковых клеток, а с другой – вызывать их апоптоз. В зависимости от преобладания того или иного эффекта *JAM-A* может или усиливать, или препятствовать росту и метастазированию опухоли. Само собой разумеется, что данный взгляд нуждается в самом тщательном экспериментальном подтверждении.

Далеко не последняя роль в развитии опухолевого процесса принадлежит *JAM-B*. В частности, установлено, что эта молекула, экспрессированная на эндотелии, при взаимодействии с *JAM-C* способствует у мышей метастазу клеток меланомы *B16*. В результате подобной реакции обе молекулы приводят к адгезии клеток меланомы к эндотелию капилляров легкого. Доказательством полученных данных является уменьшение числа метастазов меланомы *B16* у *JAM-B*-дефицитных мышей [17].

Интересные данные обнаружены Sevenich et al. (2014), показавшими, что у женщин, больных раком молочной железы, выявляется высокая экспрессия катепсина *S* как в первичном очаге, так

и головном мозге в области метастаза. Концентрация катепсина *S* в первичном очаге положительно коррелировала с тяжестью заболевания и отрицательно с числом выживших женщин с наличием и без наличия метастазов в мозг. И макрофаги, и опухолевые клетки способны *in vivo* синтезировать катепсин *S*, и только комбинированное истощение его продукции значительно уменьшало число метастазов в мозг. Катепсин *S* предварительно протеолитически воздействует на адгезивную молекулу *JAM-B*, благодаря чему успешно преодолевает гематоэнцефалический барьер. Фармакологическое торможение синтеза катепсина *S* в эксперименте значительно уменьшило число метастазов в мозг. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что катепсин *S* может стать терапевтической мишенью при раке груди, способствуя тем самым снижению числа метастазов в мозг.

Tenan et al. (2010) показали, что на клетках глиомы человека экспрессируется адгезивная молекула *JAM-C*. Интенсивность подобной реакции коррелирует с экспрессией генов, вовлеченных в ремоделирование цитоскелета и миграцию клеток. Глиомы также aberrантно экспрессируют *JAM-B* – лиганд с высоким аффинитетом к *JAM-C*. Их взаимодействие активизирует с-Src-протоонкоген – центральную молекулу, регулирующую миграцию и инвазию клеток. В микросреде опухоли эта совместная экспрессия *JAM-B* и *JAM-C* может содействовать инвазии глиомы через паракринные стимулы от опухолевых и эндотелиальных клеток. Соответственно, блокирующие антитела *JAM-C/JAM-B*, препятствуют *in vivo* росту и инвазии глиомы. Полученные данные указывают на то, что нейтрализация в терапевтических целях *JAM-B* и *JAM-C* может уменьшить как рост, так и инвазию глиомы у человека.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА *JAM*

Ранее было показано, что пептиды *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp*, *Ala-Glu-Asp-Gly* эпигенетически регулируют содержание цитокинов, а также белков “молодости” (*GDF-11*) и “старости” (*CCL11*, *GMBH-1*) [10, 51, 53, 54, 66]. Не исключено, что эти короткие пептиды имеют сайты связывания в промоторных зонах генов семьи молекул *JAM*, имеющих непосредственное отношение

к различным заболеваниям людей пожилого и старческого возраста.

Для проверки этого предположения были использованы данные нуклеотидных последовательностей промоторных зон генов *JAM-A*, *JAM-B*, *JAM-C*, *F11*. Промоторные участки генов *JAM* молекул и рецептора *F11* были найдены с использованием поисковой системы Eukaryotic Promoter Database [36]. Полученные данные приведены в таблице.

Как видно из представленных данных, в промоторе 1 гена *JAM-A* находится 11 сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, представленных последовательностями *GCAG* и *CGTC*. Выявлен 1 сайт – для *Lys-Glu-Asp* в виде последовательностей *GGACGG* и *CCTGCC*. В то же время в промоторном участке 2 гена *JAM-A* не обнаружено сайтов взаимосвязи для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, представленных последовательностями *TAAAG* и *ATTTC*. В промоторе 2 гена *JAM-A* обнаружено 7 сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu* и 1 – для трипептида *Lys-Glu-Asp*. В промоторе 2 не обнаружено сайтов связывания тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly*. В промоторе гена *JAM-B* находится 4 сайта связывания для дипептида *Lys-Glu*, 1 сайт – для *Lys-Glu-Asp* и 1 сайт – для *Ala-Glu-Asp-Gly*. В промоторе гена *JAM-C* находится 11 сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, 1 сайт – для *Lys-Glu-Asp* и 6 сайтов – для *Ala-Glu-Asp-Gly*. В промоторе 1 гена рецептора *F11* находится 7 сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, 1 сайт – для *Lys-Glu-Asp*. В промоторе 2 гена рецептора *F11* находится 11 сайтов связывания для дипептида *Lys-Glu*, 1 сайт – для *Lys-Glu-Asp*. В промоторе обоих генов не обнаружено сайтов связывания тетрапептида *Ala-Glu-Asp-Gly*.

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 регуляции кровяного давления 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 возникновению онкологических и других заболеваний, относимых к болезням лиц старшей возрастной группы. В то же время пептид *Lys-Glu-Asp* не только обладает антиатеросклеротическим действием и является регулятором кровяного давления, но и проявляет геропротекторные свойства.

Вероятно, что эти эффекты трипептида могут осуществляться за счет эпигенетической регуляции экспрессии гена адгезивной молекулы *JAM-A*.

В промоторах генов семейства *JAM* 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 действием и является геропротектором в отношении иммунной системы. Воздействуя на гены *JAM*, пептид *Lys-Glu* способен препятствовать развитию онкологических заболеваний [24–29].

За последние годы показано, что короткие биологически активные пептиды-геропротекторы являются специфическими модуляторами экспрессии генов и во многих случаях модуляторами ДНК [1]. Сказанное означает, что короткие пептиды могут служить эффективными эпигенетическими регуляторными сигнальными молекулами, влияющими на функционирование генов и клеточную дифференцировку. А если это так, то следует признать, что пептиды *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly*, модулируя экспрессию генов адгезивных молекул семейства *JAM*, могут найти применение для профилактики развития атеросклероза, терапии сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний, возникающих преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все приведенные факты свидетельствуют о чрезвычайно важной роли семейства адгезивных молекул *JAM* в поддержании барьерной функции эндотелиальных клеток, проницаемости эпителия, осуществлении адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов и миграции лейкоцитов. Семейству *JAMs* принадлежит существенная роль в осуществлении иммунного ответа, течении воспалительных реакций, развитии атеросклероза и тромбоза, пролиферации и миграции опухолевых клеток, ликвидации атрофии мышечных волокон, регуляции кровяного давления, развитии гипертензий, возникновении поражений нервной системы, ретинопатий, онкологических и других заболеваний. Установлено, что в промоторах генов семейства *JAM* существуют сайты связывания для пептидных геропротекторов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly*. Выказано предположение, что эти пептиды способны регулировать содержание молекул семейства *JAM*. Дальнейшее изучение функции *JAMs* несомненно

Возможные сайты связывания для пептидов *Lys-Glu*, *Lys-Glu-Asp* и *Ala-Glu-Asp-Gly* в промоторных областях генов адгезивных молекул семейства *JAM* и рецептора *F11*

Регуляторный участок гена в диапазоне от -499 до 100 п.н. (кДНК 5' → 3')	Ген, <i>Homo sapiens</i>
<p>TTTACTTGCCAAGAGGGCAGGACCAAAGTTTCTGCAGGACCAAACTGCAGGTGCAGTTGCACCAA GCAACTTACATTCAAACAACACAAAACCCCAAGCCAAGCCGGTCTCCGTAATCCCACACCACGAC TGCCTTTCCCTACTTCCCTCTTAGAGGTACTTCTCAGCCCTTAGCTCCAACTGAGAACCAGCCAGTC AGGAAGTCGTACTTCGGGAACACCAACCAATCAGGGGGCCGTCACCTGCTGAAGGTGCGGAATTC GTCTCTGACCGGACAGTCTCCTGGGCAATCTGAGGCAGCTCCTGTGGGGAAAGGCGCCAGTGCG CCGAGGCGGGGAGTGGCGGGGGTAACACCTGGCCGAGGTGACTCGTTCTGAAGAGCAGCGGTTT CTTACCAATCGGAACGTGCAGGGGTGGGAGCTGGCCAATCAGGCGGGAGGGCGGGCCGGG GGGGTTCCACCTGGCGGTGGCTCTCAGTCCCCTCGCTGTAGTCGCGGAGCTGTGTCTGTTCCAGG AGTCCTTCGGCGGTGTTGTGTGGGAGCCTGATCGCGATGGGGACAAAGGCGCAAGTCGAGAGGA AAC</p>	<p><i>JAM-A</i> (FP001714)</p>
<p>AGCTTACACAAGAAGTGAGGGAAGGATGTTTAGCAGTGGCTGGTGCCCATGAAGAGGAGATTGGCC AGTGAGAAGCTGAGGCCTATGCAGACATCTCTGGAGCCAGAGAGAACAACAGGCAGGGGCCACTT GGGGCCTTCCCCCTGTGGGGGTCGTTTTTTTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTA AGATAAAATTGTTCAAAGCCACAGTTGTCTGTTTTTCTCCTTTTGTGGGCCACGGGCTGGAAGGGAG GGGCACATTGCTCTTCGACCAGTAAGGGCTGTGCCAAGTTCAGGGTGGGGTGCTGCTCCTGCATTTA TTACCCGGAGTCCTGGTTCCTGGGCCAGACCGGTGTGTCTTTTTGGCCCAAGCTAGAGAATGTTAAG GGCTTTCGCGGTGGGTGGTGCTAGAGGCGCCGCAACAGGTGCTGCGGGGGCGGCGGGGAGGC GGTGCCTTGTCTCCGGATCCGGTCTCAGCTCTGGGAGGGAACGGGAGATGTTGCAGGCGCCGAGAG GGCGGGCCAGGGCCGCACTCCGGAGACTCGCGGTTGCTACGCGCACCATGGCTGGAGGTAC</p>	<p><i>JAM-A</i> (FP001715)</p>
<p>CCTAGGAACAATAATAAAATTGCCAGTGTACGTGCGTCCAATGTAAGTGTGGTGCAATTTAAAGCA CGCAACAGAGCATTCATAATGGGTTTCCCTTTAAAAGCACAGTAGACCAAAAATAAACCTGACAAA GGGCAGCTGTAGAGTTTAAACACGTGGAAAACCTCCACAAGCAGCAGTTATGTAACTGAAAGAAACA GATAAATACACATTAGATGAACTTCAACTCTGACACTGAAAAAAAGCAAAAGCAACAAGAACCGC AGACAAATGCACCTCAAATCTCCAAGGAGCAAAAGCTTAAACTGAGAAGGGACCAAGGCTGTACT AAAATCTGAGACCTGACTTCCAGCACGAGTCTTGATTGCTTTTTTTTTTCTCGAGTTCGAGGCGGAGC CCGCAACCCCATCTCCTCAGAGCGCCACCCCTCAGCTTCGCCCGTTGGGCAGAATTTCCAAATAT CTCCACCCCTAGGCTGAAAAGCCAGAAAGAAGTTTTGAGCCAACGAGGGGAAGAAAGGAGTTGGGG CAAAACAGGAGGGCTTCCCTACCCGCATACATCCCGTCCCGAGACACCCAATCCC</p>	<p><i>JAM-B</i> (FP021641)</p>
<p>TATTTAGCAAGACATCACTTTATATGCTGTATAATGTATGATTGCTTATGTTTTAAGCAGATTTCAGC TCTTTTCTTCCATCAATTTGGAATTGGGGGCCAAAAGATGTGAAGGCGATAATGCTTCCAAGATAAC TGGGCTGCATCTTATTTGTAATAAGAAACTTTATTTCCCAAATTTAAAGGAGTGTTCCTTCT CCGACCTGTTGTGATGGATTTATTTCTATAGCTGGAAATATACCCTGCTCACTCTGTACACTTCT TTACTCTCTCCCGCAAGTTCATTGAAAGAGAACCATGTGCCGGTCCAGAGCATCGCTGCATCCGT AAGCAGCTAGACCTCAGCTTCTCTGTACCATGGTGCCGGCTCGGCTGGGCCCGGCGGTCCGCATG GTAACTGGGGCGGGTCGCAGGGTCTGGCAGGCTGGGCGCATGCGCGGGGACTACAAGCCGCGC CGCGTGCCGCTGGCCCTCAGCAACCTCGACATGGCGCTGAGGCGGCCACCGGACTCCGGCTCT GCGCTCGGCTGCCTGACTTCTCTGCTGCTGCTTTTTCAGGGGTGAGTTTGCGC</p>	<p><i>JAM-C</i> (FP013575)</p>
<p>AGCTTACACAAGAAGTGAGGGAAGGATGTTTAGCAGTGGCTGGTGCCCATGAAGAGGAGATTGGCC AGTGAGAAGCTGAGGCCTATGCAGACATCTGGAGCCAGAGAGAACAACAGGCAGGGGCCACTT GGGGCCTTCCCCCTGTGGGGTCGTTTTTTTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTA AGATAAAATTGTTCAAAGCCACAGTTGTCTGTTTTTCTCCTTTTGTGGGCCACGGGCTGGAAGGGAG GGGCACATTGCTCTTCGACCAGTAAGGGCTGTGCCAAGTTCAGGGTGGGGTGCTGCTCCTGCATTTA TTACCCGGAGTCCTGGTTCCTGGGCCAGACCGGTGTGTCTTTTTGGCCCAAGCTAGAGAATGTTAAG GGCTTTCGCGGTGGGTGGTGCTAGAGGCGCCGCAACAGGTGCTGCGGGGGCGGCGGGGAGGC GGTGCCTTGTCTCCGGATCCGGTCTCAGCTCTGGGAGGGAACGGGAGATGTTGCAGGCGCCGAGAG GGCGGGCCAGGGCGCACTCCGGAGACTCGCGGTTGCTACGCGCACCATGGCTGGAGGTAC</p>	<p>Рецептор <i>F11</i> (FP001715)</p>
<p>TTTACTTGCCAAGAGGGCAGGACCAAAGTTTCTGCAGGACCAAACTGCAGGTGCAGTTGCACCAA GCAACTTACATTCAAACAACACAAAACCCCAAGCCAAGCCGGTCTCCGTAATCCCACACCACGAC TGCCTTTCCCTACTTCCCTCTTAGAGGTACTTCTCAGCCCTTAGCTCCAACTGAGAACCAGCCAGTC AGGAAGTCGTACTTCGGGAACACCAACCAATCAGGGGGCCGTCACCTGCTGAAGGTGCGGAATTC GTCTCTGACCGGACAGTCTCCTGGGCAATCTGAGGCAGCTCCTGTGGGGAAAGGCGCCAGTGCG CCGAGGCGGGGAGTGGCGGGGGTAACACCTGGCCGAGGTGACTCGTTCTGAAGAGCAGCGGTTT CTTACCAATCGGAACGTGCAGGGGTGGGAGCTGGCCAATCAGGCGGGAGGGCGGGCCGGG GGGGTTCCACCTGGCGGTGGCTCTCAGTCCCCTCGCTGTAGTTCGCGGAGCTGTGTCTGTTCCAGG AGTCCTTCGGCGGTGTTGTGTGGGAGCCTGATCGCGATGGGGACAAAGGCGCAAGTCGAGAGGA AAC</p>	<p>Рецептор <i>F11</i> (FP001714)</p>

Примечание: синим жирным шрифтом выделены сайты связывания для пептида *Ala-Glu-Asp-Gly*, красным жирным шрифтом – для пептида *Lys-Glu*, красным жирным шрифтом с нижним подчеркиванием – для пептида *Lys-Glu-Asp*.

приведет к созданию новых, высокоэффективных препаратов для лечения патологии у людей пожилого и старческого возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашапкин В. В., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х., Ваниюшин Б. Ф. Эпигенетические механизмы пептидергической регуляции экспрессии генов при старении клеток человека // Биохимия. 2015. Т. 80. № 3. С. 374–388.
2. Бочарова О. А. Адгезионная концепция в биологии злокачественного роста // Бюлл. exper. биол. и мед. 2014. № 2. С. 87–93.
3. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с.
4. Зубаиров Д. М., Зубаирова Л. Д. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. М.: Геотар-Медиа. 2009. 168 с.
5. Иванов А., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи современной биол. 2014. Т. 45. № 4. С. 34–49.
6. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита. Экспресс из-во. 2010. 828 с.
7. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Соллов А. В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения // Вестник гематол. 2006. № 2. С. 42–55.
8. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М. Литтер. 2011. 456 с.
9. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Тарновская С. И. Короткие пептиды стимулируют экспрессию серотонина в клетках коры головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. № 1. С. 89–93.
10. 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 геронтологии. 2014. № 3. С. 397–406.
11. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. М.: ВИНТИ РАН, 2001. 223 с.
12. Хаитов Р. М., Минько В. М., Ярилин А. А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие клетки иммунной системы // Успехи соврем. биол. 2005. Т. 4. С. 348–59.
13. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб. 2000. 225 с.
14. Шитикова А. С. Тромбоцитопатии врождённые и приобретённые. Санкт-Петербург. 2008. 384 с.
15. Arcangeli M. L., Bardin F., Frontera V. et al. Function of JAM-B/JAM-C interaction in homing and mobilization of human and mouse hematopoietic stem and progenitor cells // Stem Cells. 2014. V. 32. № 4. P. 1043–1054.
16. Arcangeli M. L., Frontera V., Bardin F. et al. JAM-B regulates maintenance of hematopoietic stem cells in the bone marrow // Blood. 2012. Vol. 118. № 17. P. 4609–4019.
17. Arcangeli M. L., Frontera V., Bardin F. et al. The Junctional Adhesion Molecule-B regulates JAM-C-dependent melanoma cell metastasis // FEBS Lett. 2012. Vol. 586(22). P. 4046–4051.
18. Asberg A. E., Videm V. Inhibition of platelet receptors involved in neutrophil-platelet interaction in model cardiopulmonary bypass // Artif Organs. 2007. V. 31. № 8. P. 617–626.
19. Aurrand-Lions M., Duncan L., Ballestrem C., Imhof B. A. JAM-2, a novel immunoglobulin superfamily molecule, expressed by endothelial and lymphatic cells // J Biol Chem. 2001. V. 276. № 4. P. 2733–2741 (6).
20. Aurrand-Lions M., Johnson-Leger C., Lamagna C. et al. Junctional adhesion molecules and interendothelial junctions // Cells Tissues Organs. 2002. V. 172. № 3. P. 152–160.
21. Aurrand-Lions M., Johnson-Leger C. et al. Heterogeneity of endothelial junctions is reflected by differential expression and specific subcellular localization of the three JAM family members // Blood. 2001. V. 98. № 13. P. 3699–3707(a).
22. Azari B. M., Marmur J. D., Salifu 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. 9:98.
23. Babinska A., Azari B. M., Salifu M. O. et al. The F11 receptor (F11R/JAM-A) in atherothrombosis: overexpression of F11R in atherosclerotic plaques // Thromb Haemost. 2007. V. 97. № 2. P. 272–281.
24. 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. V. 101. № 4. P. 322–34.
25. Ballabh P., Hu F., Kumarasiri M., Braun A. et al. Development of tight junction molecules in blood vessels of germinal matrix, cerebral cortex, and white matter // Pediatr Res. 2005. V. 58. № 4. P. 791–798.
26. Bradfield P. F., Scheiermann C., Nourshargh S. et al. JAM-C regulates unidirectional monocyte transendothelial migration in inflammation // Blood. 2007. V. 110. № 7. P. 2545–2555.
27. Brennan K., McSherry E. A., Hudson L. et al. Junctional adhesion molecule-A is co-expressed with HER2 in breast tumors and acts as a novel regulator of HER2 protein degradation and signaling // Oncogene. 2013. V. 32. P. 2799–2804.
28. Cao M., Nie W., Li J. et al. MicroRNA-495 induces breast cancer cell migration by targeting JAM-A // Protein Cell. 2014 Jul 30. [Epub ahead of print]
29. Cavusoglu E., Kornecki E., Sobocka M. B. et al. Association of plasma levels of F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) with human ath-

- erosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50. № 18. P. 1768–1776.
30. Chavakis T., Keiper T., Matz-Westphal R. et al. The junctional adhesion molecule-C promotes neutrophil transendothelial migration in vitro and in vivo // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 53. P. 55602–8.
 31. Christen S., Coppeters K., Rose K. et al. Blockade but not overexpression of the junctional adhesion molecule C influences virus-induced type 1 diabetes in mice // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 1.
 32. Daniele L.L., Adams R.H., Durante D.E. et al. Novel distribution of junctional adhesion molecule-C in the neural retina and retinal pigment epithelium // *J. Comp Neurol.* 2007. V. 505. № 2. P. 166–76.
 33. Del Conde I., Nabi F., Tonda R. et al. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. № 5. P. 1065–70.
 34. Denk S., Wiegner R., Hönes F.M. et al. Detection of Junctional Adhesion Molecule-1 (*JAM-1*) in the Circulation after Experimental and Clinical Polytrauma // *Mediators Inflamm.* 2015:463950. doi: 10.1155/2015/463950.
 35. Doñate C., Ody C., McKee T. et al. Homing of human B cells to lymphoid organs and B-cell lymphoma engraftment are controlled by cell adhesion molecule // *JAM-CCancer Res.* 2013. V. 73. № 2. P. 640–51.
 36. Dreos R., Ambrosini G., Cavin P., Bucher R. *EPD* and *EPDnew*, high-quality promoter resources in the next-generation sequencing era // *Nucleic acids research.* 2013. V. 41. P. 157–164.
 37. Ebnet K., Aurrand-Lions M., Kuhn A. et al. The junctional adhesion molecule (*JAM*) family members *JAM-2* and *JAM-3* associate with the cell polarity protein *PAR-3*: a possible role for *JAMs* in endothelial cell polarity // *J Cell Sci.* 2003. V. 116. № 19. P. 3879–91.
 38. Economopoulou M., Avramovic N., Klotzsche-von Ameln A. et al. Endothelial-specific deficiency of Junctional Adhesion Molecule-C promotes vessel normalisation in proliferative retinopathy // *Thromb Haemost.* 2015. V. 114, N 6. P. 1245–1249.
 39. Egbrink M.G., Tangelder G.J., Slaaf D.W. Reneman R.S. Influence of platelet-vessel wall interactions on leukocyte rolling in vivo // *Circ Res.* 1992. V. 70. P. 355–363.
 40. Fong D., Spizzo G., Mitterer M. et al. Low expression of junctional adhesion molecule A is associated with metastasis and poor survival in pancreatic cancer // *Ann Surg Oncol.* 2014. V. 19. P. 4330–4336.
 41. Frontera V., Arcangeli M.L., Zimmerli C. et al. Cutting edge: *JAM-C* controls homeostatic chemokine secretion in lymph node fibroblastic reticular cells expressing thrombomodulin // *J. Immunol.* 2011. V. 187. № 2. P. 603–607.
 42. 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. V. 6. № 2. P. 239–58.
 43. 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. V. 132. № 6. P. 1463–74.
 44. 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. V. 5. № 10: e13568.
 45. Hao S., Yang Y. *JAM-C* promotes lymphangiogenesis and nodal metastasis in non-small cell lung cancer // *Tumour Biol.* 2014. V. 35. № 6. P. 5675–87.
 46. 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.* 2014. [Epub ahead of print].
 47. Johnson-Léger C.A., Aurrand-Lions M., Beltraminelli N. et al. Junctional adhesion molecule-2 (*JAM-2*) promotes lymphocyte transendothelial migration // *Blood.* 2002. V. 100. № 7. P. 2479–86.
 48. 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. V. 16. № 2. P. 99–109.
 49. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // *Neuroendocrinology Letters.* 2002. V. 23. № 3. 144 p.
 50. Khavinson V. Kh., Anisimov V.N., Zavarzina N. Yu. Effect of vilon on biological age and lifespan in mice // *Bull. Exp. Biol.* 2000. V. 130. № 7. P. 687–690.
 51. Khavinson V. Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors. Message 1: Results of Experimental Studies // *Advances in Gerontology.* 2013. V. 3. № 3. P. 225–235.
 52. Khavinson V. Kh., Lezhava T.A., Monaselidze J.R. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // *Neuroendocrinology Letters.* 2003. V. 24. № 5. P. 329–333.
 53. Khavinson V. Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation // Basel (Switzerland): Karger AG. 2005. 104 p.
 54. Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. Peptide Bioregulators: A New Class of Geroprotectors, Report 2. The Results of Clinical Trials // *Advances in gerontology.* 2014. V. 4. № 4. P. 346–361.
 55. Kim I.J., Zhang Y., Yamagata M. et al. Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion // *Nature.* 2008. V. 452. № 7186. P. 478–82.
 56. Kobayashi I., Kobayashi-Sun J., Kim A.D. et al. *JAM1a-JAM2a* interactions regulate haematopoietic stem cell fate through Notch signaling // *Nature.* 2014. V. 512. № 7514. P. 319–23.

57. 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. V. 282. P. 28137–28148.
58. Kornecki E., Walkowiak B., Naik U.P., Ehrlich Y.H. Activation of human platelets by a stimulatory monoclonal antibody // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. № 17. P. 10042–10048.
59. Koshiba H., Hosokawa K., Kubo A. et al. Junctional adhesion molecule A [corrected] expression in human endometrial carcinoma // *Int J. Gynecol Cancer.* 2009. V. 19. P. 208–213.
60. Kuznik B.I., Linkova N.S., Tarnovskaya S.I. et al. Cytokines and Regulatory Peptides: Age Related Changes, Atherosclerosis, and Thrombotic Diseases // *Advances in Gerontology.* 2013. V. 3. № 4. P. 243–254.
61. Lamagna C.I., Meda P., Mandicourt G. et al. Dual interaction of JAM-C with JAM-B and alpha(M)beta2 integrin: function in junctional complexes and leukocyte adhesion // *Mol. Biol. Cell.* 2005. V. 16. № 10. P. 4992–5003.
62. Langer H.F., Daub K., Braun G. et al. Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. V. 27. № 6. P. 1463–70.
63. Lathia J.D., Li M., Sinyuk M. 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. V. 6. № 1. P. 117–29.
64. Li X., Stankovic M., Lee B.P. et al. JAM-C induces endothelial cell permeability through its association and regulation of beta3 integrins // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009. V. 29. P. 1200–1206.
65. Liang T.W., Chiu H.H., Gurney A. et al. Vascular endothelial-junctional adhesion molecule (VE-JAM)/JAM2 interacts with T, NK, and dendritic cells through JAM3 // *J. Immunol.* 2002. V. 168. № 4. P. 1618–26.
66. Linkova N.S., Kuznik B.I., Khavinson V. Kh. The peptide Ala-Glu-Asp-Gly and Interferon Gamma: Their Role in Immune Response during Aging // *Advances in Gerontology.* 2013. V. 3. № 2. P. 124–128.
67. Liu T., Zhang T., Yu H., Shen H., Xia W. Adjudin protects against cerebral ischemia reperfusion injury by inhibition of neuroinflammation and blood-brain barrier disruption // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. № 1. P. 107.
68. Ludwig R.J., Hardt K., Hatting M. et al. Junctional adhesion molecule (JAM)-B supports lymphocyte rolling and adhesion through interaction with alpha4beta1 integrin // *Immunology.* 2009. V. 128. № 2. P. 196–205.
69. Ludwig R.J., Zollner T.M., Santoso S. et al. Junctional adhesion molecules (JAM)-B and -C contribute to leukocyte extravasation to the skin and mediate cutaneous inflammation // *J. Invest Dermatol.* 2005. V. 125. № 5. P. 969–76.
70. Luissint A.C., Nusrat A., Parkos C.A. JAM-related proteins in mucosal homeostasis and inflammation // *Semin Immunopathol.* 2014. V. 36. № 2. P. 211–26.
71. 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. V. 25. № 7. P. 2512–8.
72. 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. V. 13. P. 31.
73. 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. V. 6: e21242.
74. Naik M.U., Caplan J.L., Naik U.P. Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin alphaIIb beta3 signaling by recruiting Csk to the integrin-c-Src complex // *Blood.* V. 123. № 9. P. 1393–402.
75. 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. V. 68. P. 2194–2203.
76. Naik M.U., Stalker T.J., Brass L.F., Naik U.P. JAM-A protects from thrombosis by suppressing integrin alphaIIb beta3-dependent outside-in signaling in platelets // *Blood.* 2012. V. 119(14). P. 3352–60.
77. Naik U.P., Eckfeld K. Junctional adhesion molecule 1 (JAM-1) // *J. Biol Regul Homeost Agents.* 2003. V. 17. № 4. P. 341–7.
78. Naik U.P., Ehrlich Y.H., Kornecki E. Mechanisms of platelet activation by a stimulatory antibody: cross-linking of a novel platelet receptor for monoclonal antibody F11 with the Fc gamma RII receptor // *Biochem J.* 1995. V. 310. № 1. P. 155–162.
79. 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 // *Am J. Hypertens.* 2009. V. 22. № 5. P. 500–5.
80. Paton J.F., Waki H. Is neurogenic hypertension related to vascular inflammation of the brainstem? // *Neurosci Biobehav Rev.* 2009. V. 33. № 2. P. 89–94.
81. 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. 46: E-Abstract 2637.
82. Powell G.T., Wright G.J. Genomic organisation, embryonic expression and biochemical interactions of the zebrafish junctional adhesion molecule family of receptors // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 7: e40810.

83. Powell G.T., Wright G.J. *JAMb* and *JAMc* are essential for vertebrate myocyte fusion // *PLoS Biol.* 2011. V. 9. № 12: e1001216.
84. Reynolds L.E., Watson A.R., Baker M. et al. Tumour angiogenesis is reduced in the *Tcl1* mouse model of Down's syndrome // *Nature.* 2010. V. 465. № 7299. P. 813–7.
85. Sachs U.J., Chavakis T., Fung L. et al. Human alloantibody anti-Mart interferes with *Mac-1*-dependent leukocyte adhesion // *Blood.* 2004. V. 104. № 3. P. 727–34.
86. Saker S., Stewart E.A., Browning A.C. et al. The effect of hyperglycaemia on permeability and the expression of junctional complex molecules in human retinal and choroidal endothelial cells // *Exp Eye Res.* 2014. V. 121. P. 161–7.
87. Santoso S., Sachs U.J., Kroll H. et al. The junctional adhesion molecule 3 (*JAM-3*) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin *Mac-1* // *J. Exp. Med.* 2002. V. 196. № 5. P. 679–91.
88. Santoso S., Sachs U.J., Kroll H. et al. The junctional adhesion molecule 3 (*JAM-3*) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin *Mac-1* // *J. Exp. Med.* 2002. V. 196. № 5. P. 679–91.
89. 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. V. 234. № 2. P. 254–64.
90. 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. V. 129. № 1. P. 66–76.
91. Scott D.W., Tolbert C.E., Graham D.M. et al. N-glycosylation controls the function of junctional adhesion molecule-A // *Mol Biol Cell.* 2015. V. 15, N 26(18). P. 3205–3214.
92. Sevenich L., Bowman R.L., Mason S.D. et al. Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S // *Nat Cell Biol.* 2015. [Epub ahead of print].
93. Shagdarsuren E., Djalali-Talab Y., Aurrand-Lions M. et al. Importance of junctional adhesion molecule-C for neointimal hyperplasia and monocyte recruitment in atherosclerosis-prone mice-brief report // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* V. 29. № 8. P. 1161–3.
94. 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. V. 313. P. 246–255.
95. 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 // *Neurobiol Dis.* 2014. V. 67. P. 57–70.
96. 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.
97. Spizzo G., Mitterer M., Seeber A., Steurer M. Low expression of junctional adhesion molecule A is associated with metastasis and poor survival in pancreatic cancer // *Ann Surg Oncol.* 2012. V. 19. P. 4330–4336.
98. 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. V. 30. P. 1127–1136.
99. Stellos K., Panagiota V., Gnerlich S. et al. Expression of junctional adhesion molecule-C on the surface of platelets supports adhesion, but not differentiation, of human *CD34* cells in vitro // *Cell Physiol Biochem.* 2012. V. 29. № 1–2. P. 153–62.
100. Stelzer S., Ebnet K., Schwamborn J.C. *JAM-A* is a novel surface marker for *NG2*-Glia in the adult mouse brain // *BMC Neurosci.* 2010. V. 11. P. 27.
101. 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. V. 58. № 5. P. 524–37.
102. Tenan M., Carrara F., DiDonato S., Finocchiaro G. Absence of mutations and identification of two polymorphisms in the *SSCP* and sequence analysis of *p21CKI* gene in malignant gliomas // *Int J. Cancer.* 1995. V. 62. № 1. P. 115–117.
103. Tian Y., Zhang Y., Wei W., Yang F. Junctional adhesion molecule-A, an epithelial-mesenchymal transition inducer, correlates with metastasis and poor prognosis in human nasopharyngeal cancer // *Tian. Carcinogenesis.* 2015. V. 36. № 1. P. 41–48.
104. Tóké A.M., Szász A.M., Juhász E. et al. Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry // *Pathol Oncol Res.* 2012. V. 18. № 3. P. 593–606.
105. Ueki T., Iwasawa K., Ishikawa H., Sawa Y. Expression of junctional adhesion molecules on the human lymphatic endothelium // *Microvasc Res.* 2008. V. 75. № 2. P. 269–78.
106. Von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications // *Front Physiol.* 2014. V. 5. P. 294.
107. 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. V. 95. № 5. P. 595–600.
108. 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. V. 142. № 1–2. P. 25–31.
109. 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. V. 49. № 6. P. 1321–1327.
110. 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. V. 33. № 18. P. 2116–2119.
111. Wang Y., Lui W.Y. Opposite effects of interleukin-1 α and transforming growth factor- β 2 induce stage-specific regulation of junctional adhesion molecule-B gene in Sertoli cells // Endocrinology. 2009. V. 150. № 5. P. 2404–2412.
112. Weber C., Fraemohs L., Dejama E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // Nat Rev Immunol. 2007. V. 7. P. 467–477.
113. 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. V. 8. № 7: e69270.
114. 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. V. 113. № 24. P. 6246–6257.
115. Xu H., Oliveira-Sales E.B., McBride F. et al. Junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension // Cardiovasc Res. 2012. V. 96. № 3. P. 552–60.
116. Yang J., Furie B.C., Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction // J. Thrombos. Haemost. 1999. V. 81. № 1. P. 1–7.
117. Ye M., Hamzeh R., Geddis A. et al. Deletion of JAM-C, a candidate gene for heart defects in Jacobsen syndrome, results in a normal cardiac phenotype in mice // Am J Med Genet A. 2009. V. 149A. № 7. P. 1438–1443.
118. Zhang M., Luo W., Huang B. et al. // PLoS One. 2013. V. 8. № 1: e79173.
119. Zimmerli C., Lee B.P., Palmer G. et al. Adaptive immune response in JAM-C-deficient mice: normal initiation but reduced IgG memory // J Immunol. 2009. V. 182. № 8. P. 4728–36.

Поступила в редакцию
8.01.2016 г.

The JAM Family of Molecules and Their Role in the Regulation of Physiological and Pathological Processes

B. I. Kuznik^{1,2}, N. S. Linkova^{3,4,6}, N. V. Kolchina³,
E. O. Kukanova^{3,6}, V. Kh. Khavinson^{3,4,5}

¹Chita State Medical Academy, Chita

²Innovation Clinic "Health Academy", Chita

³St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg

⁴Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

⁵Mechnikov North West State Medical University, St. Petersburg

⁶Peter the Great St. Petersburg State Polytechnical University, St. Petersburg

The review covers the main functions of the family of adhesion molecules JAMs (Junctional adhesion molecules). This review provides information about the role of the molecules JAM-A/1, JAM-B/2 and JAM-C/3 in the occurrence of pathological conditions, including diseases of the nervous and cardiovascular systems, atherosclerosis, thrombosis and malignant growth.

A molecule JAM-C and JAM-C directly affect platelet's adhesion to endothelial and dendritic cells, neutrophils, and other types of leukocytes, which makes their involvement in the regulation of hemostasis, and migration processes. JAM-A has an effect on the inflammatory response, leading to impaired cognitive function in HIV infection. JAM-B is involved in suppression of tumor growth in patients with Down syndrome. It is described the role of molecule JAM-A and JAM-C in the pathogenesis of hypertension, hypertensive crisis, atherosclerosis, cardiac abnormalities in the syndrome of Jacobson. Molecules JAM-B and JAM-C reduce the growth and invasion of human gliomas, and JAM-A has static effect against breast cancer. JAM-A molecule, JAM-B and JAM-C are involved in the development of inflammatory reactions and pathological neoangiogenesis in the cornea. The molecule JAM-C is involved in differentiation and polarization photoreceptors of the retina. The review provides own data of the authors, suggests the presence of epigenetic mechanisms of regulation of expression of the family of molecules JAMs, carried out with the direct participation of peptide geroprotectors.

Key words: the family of molecule JAMs, adhesion, platelets, nervous system, hemostasis system, cardiovascular system, oncology.

Сдано в набор 04.08.2016 г. Подписано в печать 14.09.2016 г. Дата выхода в свет 25.10.2016 г. Формат 60 × 88¹/₈
Офсетная печать Усл.печ.л. 12.25 Усл.кр.-отт. 1.2 тыс. Уч.-изд.л. 16.0 Бум.л. 6.1
Тираж 96 экз. Зак. 669 Цена свободная

Учредители: Российская академия наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт мировой экономики и международных отношений имени Е.М. Примакова Российской академии наук

Издатель: ФГУП Издательство «Наука», 117997 Москва, Профсоюзная ул., 90
Оригинал-макет подготовлен ФГУП Издательство «Наука»
Отпечатано в ФГУП Издательство «Наука» (Типография «Наука»), 121099 Москва, Шубинский пер., 6