

Л.А.Могильницька

Ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II: властивості, функції та патогенетичне значення

Хмельницька обласна лікарня, E-mail: mogylnytska@mail.ua

Ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II (EMAP-II) – це мультифункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенезною активністю. EMAP-II викликає прокоагулянтні зміни на поверхні ендотеліальних клітин, посилює експресію E-, P-селектину та туморнекротичного фактора α , впливає на міграцію моноцитів і нейтрофілів, а також індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах. У цьому огляді представлені історія відкриття, структурні модулі, функціональні домени, біологічні властивості та функції цього поліпептиду. Описані механізми прозапальної дії та впливу на ендотеліальні клітини, протипухлинні властивості, патогенетичне значення при захворюваннях ЦНС, участь у розвитку легень під час ембріогенезу та патогенетичне значення при захворюваннях легень, у розвитку серцево-судинних уражень.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II; ендотеліальна дисфункція.

Ендотеліальний моноцитаактивуєчий поліпептид-II (EMAP-II) був виділений у 1992 р. як пухлинний медіатор, що здатен опосередковано, через туморнекротичний фактор (TNF- α), посилювати вплив тканинного фактора (TF) на ендотеліальні клітини, модулювати коагуляцію, хемотаксис моноцитів і гранулоцитів, викликати запалення в місці ін'єкції [1].

Структурні модулі та функціональні домени. Попередник цього поліпептиду – проEMAP [2]. Ген EMAP-II людини знаходиться на хромосомі 4q24 і охоплює близько 31,2 кб.

У 1997 р. виявлено, що p43 – це додатковий компонент мультиферментного комплексу РНК-синтаз, гомологічний попереднику EMAP-II – проEMAP [3]. На основі цього відкриття попередник EMAP-II був названий проEMAP/p43. Те, що p43 та проEMAP фактично є одним і тим самим протеїном, дало змогу пояснити яким чином EMAP-II поєднує властивості цитокіну та здатність впливати на трансляцію білка. Структурний

аналіз встановив, що проEMAP/p43 займає центральну позицію в структурі мультиферментного комплексу РНК-синтаз [4]. Тирозил-тРНК-синтаза людини (HsTyrRS) складається з двох структурних модулів: каталітичний N-кінцевий модуль відповідає за індукцію міграції моноцитів та лейкоцитів, запальну відповідь і зв'язування з білками, що виділяють моноцити, та EMAP-II-подібний C-кінцевий домен [5]. Відсутність активності цитокінового компонента в HsTyrRS пояснюється взаємодією N- та C-модулів, які формують водневі зв'язки [6]. Етіологія конкретних захворювань (рак, нейрональна й аутоімунна патологія, метаболічні порушення) пов'язана з конкретними аміноацил-тРНК-синтазами. Використання моноклональних антитіл, специфічних для каталітичного N-кінцевого модуля і EMAP-II-подібного C-кінцевого домену HsTyrRS, може бути корисним інструментом у вивченні різних аспектів функції і клітинної локалізації HsTyrRS [7].

EMAP-II-подібний C-кінцевий фрагмент

аміноацил-тРНК-синтази, який має властивості прозапального цитокіну не здатен зв'язуватися з CD23 і активувати ERK1/2 на відміну від аміноацил-т-РНК-синтаза взаємодіючого мультифункціонального протеїну 1 (AIMP1/p43). Тому виявлення CD23 не тільки пояснює запальну функцію AIMP1/p43, але й дає змогу відрізнити механізм дії AIMP1/43 від його С-кінцевого домену ЕМАР-II [8]. ПроЕМАР/p43 експресується практично в усіх тканинах і може розглядатися як маркер для синтезу білка [9]. Рівень експресії проЕМАР/p43 підвищується в ділянках апоптозу та ремоделювання тканин.

Описані домени в структурі ЕМАР-II: ділянка, що впливає на проліферацію фібробластів відповідає 6-46 амінокислоті, а зона, що регулює апоптоз ендотеліальних клітин – 101-114 амінокислоті [3, 10]. Широкий регіон протеїну впливає на міграцію ендотеліальних клітин (114-192 амінокислоти). ЕМАР-II також містить два осередки, що зв'язують гепарин, які розташовані в готовому протеїні (217-268 амінокислоти). Ці осередки, як було продемонстровано в дослідженнях, і зумовлюють антиангіогенезну активність ЕМАР-II в кислому середовищі [11].

Вплив на ендотеліальні клітини. В ендотеліальних клітинах під прямим впливом ЕМАР-II підвищується вміст кальцію за рахунок перерозподілу з внутрішньоклітинних депо. Паралельно з цим посилюються виділення антигена фактора Вілебранта та експресія Р-селектину на поверхні клітин [12]. Таким чином, ЕМАР-II може швидко активувати ендотеліальні клітини, сприяючи адгезії лейкоцитів через посилення експресії Р-селектину.

Залежно від дози, рекомбінантний ЕМАР-II активує тканинний фактор в ендотеліальних клітинах. Такі стимулятори тканинного фактора, як інтерлейкін-1, TNF- α , ліпополісахарид також викликають адгезію лейкоцитів

через експресію молекули Е-селектину [13]. Посилення експресії антигенів Е-селектину в ендотеліальних клітинах було продемонстровано і під прямим впливом ЕМАР-II. Результати цих досліджень показують два механізми, що пересікаються, через які ЕМАР-II потенційно модулює адгезію лейкоцитів та ендотеліальних клітин: швидка транслокація Р-селектину на поверхні клітини з наступною індукцією Е-селектину.

Механізми прозапальної дії. Інкубація лейкоцитів з рекомбінантною ЕМАР-II викликає їх міграцію шляхом хемотаксису, тобто руху під впливом градієнта концентрації. При взаємодії ЕМАР-II з периферичною кров'ю людини, збагаченою моноцитами, виділяються антигени TNF- α та інтерлейкіну-8 через посилення транскрипції [14]. Ці дослідження *in vitro* підтверджуються прозапальним впливом ін'єкцій ЕМАР-II *in vivo* [1]. Вплив на моноцити та ендотеліальні клітини було проаналізовано більш детально для виявлення всіх молекулярних чинників цього процесу.

Як вже згадувалось раніше, ЕМАР-II може викликати хемотаксис лейкоцитів та макрофагів. У ділянках апоптозу в нирках, що виникли внаслідок ішемії, разом із запальною лейкоцитарною інфільтрацією спостерігався високий рівень експресії ЕМАР-II. З пригніченням апоптозу, інтенсивність запалення також зменшується [15]. В іншому дослідженні показано, що при первинній увеальній меланомі акумуляція макрофагів спостерігається в ділянках високої експресії ЕМАР-II [16].

Також продемонстровано, що ЕМАР-II, який синтезується в солідних пухлинах, що ростуть, викликає апоптоз лімфоцитів, тим самим проявляє імуносупресивну дію [17].

Прозапальна дія проЕМАР/p43 здійснюється через вплив на TNF- α [10]. В основі впливу ЕМАР-II на чутливість до TNF- α лежить регуляція експресії м-РНК рецептора 1 R-1 TNF- α [18].

Противухлинні властивості. Підсилення терапевтичного ефекту TNF- α за допомогою ЕМАР-II дало змогу розширити можливості протипухлинного лікування [19]. Внутрішньопухлинні ін'єкції ЕМАР-II при фібросаркомі (Meth A) у мишей викликають тромбогеморагічні зміни, що зумовлені TNF- α , а при карциномі молочної залози (МС-2) – підвищують чутливість до системного лікування TNF- α [13]. Такі самі явища спостерігаються і при меланомі (В16) у мишей, і при фібросаркомі (HT-1080) у людей [20]. За умов підвищеної експресії проЕМАР/p43 та ЕМАР-II стійка до TNF- α людська меланома (Pmel), ставала чутливою до його системних ін'єкцій [21]. Високі дози ЕМАР-II можуть сенсibiliзувати судинну сітку пухлини до руйнівного впливу високих доз TNF- α [22]. TNF- α використовується у пацієнтів з саркомою та меланою [23]. В недавніх дослідженнях встановлена кореляція між чутливістю до ізольованих локальних інфузій TNF- α та експресією ЕМАР-II [24].

В інших дослідженнях не було кореляції між експресією м-РНК ЕМАР-II та результатом лікування TNF- α та хіміотерапії пацієнтів з гліомами. Хоча у пацієнтів з високим рівнем експресії ЕМАР-II спостерігалось більш повільне прогресування пухлини та довша тривалість життя [25]. ЕМАР-II здатний впливати на ріст первинних і метастатичних карцином молочної залози у мишей [5] та гліом у щурів [26]. ЕМАР-II є ефективним протираковим засобом у терапії гліобластоми, що може викликати пряме пригнічення росту гліобластомних стовбурових клітинах через дефект аутофагії [27].

Комбінована терапія ЕМАР-II та флутамідом пригнічує ріст андрогензалежного раку простати на 85% і більш ефективна порівняно з монотерапією [28-30]. ЕМАР-II здатний підсилити комбіноване лікування аденокарциноми панкреатичних протоків [31, 32]. Антиметастатичний вплив кіпептину може бути опосередкований його дією на експресію ЕМАР-II в тканинах раку

товстої кишки [33]. ЕМАР-II-індуковане посилення проникності бар'єра кров/пухлина та ослаблення щільності зв'язків між ендотеліальними клітинами головного мозку пов'язане зі зв'язуванням α -АТФ-синтази, активацією протеїнкінази С та кавеолін опосередкованими механізмами [34-36]. Вміст ЕМАР-II достовірно вищий у хворих з немілкоклітинним раком легень, що потенційно матиме прогностичне значення [37].

ЕМАР-II сприяє підвищенню чутливості ендотеліальних клітин до апоптозу шляхом полегшення сприйняття сигналу через R-1 TNF- α та мобілізацію R-1 TNF- α асоційованого домену [38]. Вважають, що протипухлинна дія ЕМАР-II зумовлена впливом на ангиогенез та здатністю викликати апоптоз ендотеліальних клітин, що ростуть [18]. Антиангиогенезні властивості ЕМАР-II вивчались в численних дослідженнях. При карциномах молочної залози попереднє застосування ЕМАР-II підвищувало чутливість до фотодинамічної терапії, що пов'язано з пригніченням експресії васкуло-ендотеліального фактора росту (VEGF) [39]. Інгібування VEGF-сигналіну є одним з можливих антиангиогенезних механізмів ЕМАР-II, що може пояснити *in vivo* його протипухлинну активність та окреслити терапевтичні стратегії для підвищення анти-VEGF-терапії для пригнічення росту пухлини [40].

Досліджували інший молекулярний механізм антиангиогенезного впливу ЕМАР-II на ендотеліальні клітини. Показано, що ЕМАР-II зв'язується з α -5- β -1-рецептором інтегрину. Під дією гіпоксії в результаті цієї взаємодії посилюється деградація індукованого гіпоксією фактора 1- α (HIF-1), який опосередковує проростання ендотеліальних клітин. В свою чергу, HIF-1 відіграє важливу роль в ангиогенезі через активацію численних факторів росту. Таким чином, антиангиогенезна активність ЕМАР-II зумовлена здатністю пригнічувати HIF-1 [41].

Антиангиогенезні властивості описані також і для проЕМАР/p43. Вони двофазні

та додозалежні: низькі концентрації мають проангіогенезні якості, тоді як високі концентрації – антиангіогенезні [42]. Це властиво і для інших цитокінів, таких як TNF- α [43].

Патогенетичне значення при захворюваннях ЦНС. Поряд з протипухлинними властивостями ЕМАР-II, повідомляють про його участь у багатьох захворюваннях та ураженнях головного мозку. Найбільш специфічною є взаємодія ЕМАР-II з макрофагами при багатьох аутоімунних запальних захворюваннях, ушкодженнях спінальної хорди, гіпокампа, вірусних та травматичних ушкодженнях нервової системи [44]. На основі цих спостережень було зроблено висновок, що ЕМАР-II – маркер мікрогліальних клітин при даній патології [45]. ЕМАР-II асоціюється з активацією мікроглія/макрофаги при враженні ЦНС та може запускати каскад запалення та вторинного пошкодження мозку [46].

Дослідження вказують на значне підвищення вмісту р43/про-ЕМАР-II в тканинах головного мозку, спинно-мозковій рідині та плазмі при гострій черепно-мозковій травмі та зниження при ішемічному ураженні в результаті оклюзії середньо-мозкової артерії в порівнянні з контрольними зразками, що може мати значення в диференціальній діагностиці та лікуванні різних захворювань головного мозку [46]. Вивчали також ранню просторово-часову експресію ЕМАР-II при ушкодженні головного мозку типу ішемія-реперфузія. Накопичення ЕМАР-II-позитивних клітин спостерігалось вже в першу добу після реперфузії та постійно збільшувалося в зоні ураження та сусідніх ділянках. Таким чином, значне внутрішньоклітинне накопичення ЕМАР-II в ділянках ішемічного ушкодження головного мозку може сприяти патофізіологічним наслідкам церебральної ішемії [47].

Участь у розвитку легень під час ембріогенезу та патогенетичне значення при

захворюваннях легень. Виявлено також, що проЕМАР/p43 та ЕМАР-II бере участь у розвитку легень. Ця пов'язано зі впливом ЕМАР-II на неоваскуляризацію під час ембріогенезу [48]. Його експресія підвищується при експериментальному гострому запаленні легень, що викликане ліпополісахаридом, а інтратрахеальна інсталяція ЕМАР-II призводить до міграції моноцитів, лейкоцитів і макрофагів без стимуляції експресії інтерлейкіну-1 β та моноцит-активуючого протеїну-2 [49]. Надмірна експресія ЕМАР-II в легенях спричиняє спрощення альвеолярних структур, апоптоз альвеолярних клітин, накопичення макрофагів. Крім того, вміст ЕМАР-II значно підвищений при емфіземі, що індукована тютюновим димом, а нейтралізація ЕМАР-II антитілами призводить до зменшення запалення, апоптозу альвеолярних клітин, структурних змін в альвеолах, нижніх дихальних шляхах, покращення функції легень. Механізми, що лежать в основі, пов'язані з каспазою-3 [50, 51]. Ці результати можуть мати клінічне значення, оскільки вміст ЕМАР-II підвищений як у екс-курців, так і у хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень, які можуть бути мішенню для терапії нейтралізуючими антитілами. Інше дослідження вказує на можливу роль ЕМАР-II у розвитку альвеолярної дисплазії, блокуючи диференціацію альвеолярних клітин типу I в тип II, через посилення клітинного апоптозу та пригнічення експресії маркерів альвеолярних клітин типу I [14, 52]. ВІЛ-інфекція призводить до втрати ендотеліальних клітин, що сприяє формуванню легеневої емфіземи, незалежно, але синергістично з курінням через вплив ЕМАР-II на апоптоз альвеолярних клітин [53]. Саме по собі тютюнопаління здатне активувати прозапальний ЕМАР-II, IP-10 та CXCR3, провокувати каскад клітинних смертей, що викликає пошкодження альвеолярної тканини та розвиток емфіземи [51].

Антиангіогенезні властивості ЕМАР-II також проявляються при стромальному

кератиті. Через антиангіогенезну активність, а саме здатність викликати апоптоз ендотеліальних клітин, пригнічувати запальний процес та інфікування ЕМАР-II призводить до зменшення проявів кератиту [54].

Участь у розвитку інших захворювань. Дослідження вказують на підвищення вмісту ЕМАР-II та експресії м-РНК у сироватці крові пацієнтів після пересадки рогівки, що може свідчити про можливий вплив ЕМАР-II на апоптоз ендотеліальних клітин рогівки та її відторгнення після трансплантації [55]. Цей пептид відіграє важливу роль у дисфункції ендотеліальних клітин, що розвивається при реакції трансплантат проти хазяїна після аlogenної трансплантації стовбурових клітин [56].

Слід зазначити, що вміст ЕМАР-II та проЕМАР/p43 підвищується під час вагітності, хоча це не пов'язано з ендотеліальною активацією під час прееклампсії [57]. Після вагітності та під час менструального циклу спостерігалось періодичне підвищення експресії ЕМАР-II, при цьому простагландин E2 пригнічує експресію гена, що кодує білок проЕМАР/p43 [58].

Вміст ЕМАР-II значно знижений при дифузному та розповсюдженому перитоніті [59]. Його експресія посилена *in vivo* при стоматологічному періодонтиті, викликає міграцію лейкоцитів і моноцитів, а також посилює експресію таких молекул, як колоній-стимулювальний фактор-1 та моноцитаривуючий протеїн-1, що може мати негативний вплив та призводити до видалення зуба [60].

Патогенетичне значення у розвитку серцево-судинних уражень. Як відомо, апоптоз – ключова ознака сформованої атеросклеротичної бляшки, а цитокіни, що виділяють апоптотичні клітини відіграють ключову роль у міграції фагоцитів та видаленні продуктів апоптозу. Тому досліджувалася роль p43 в розвитку апоптозу, запалення та прогресуванні атеро-

склеротичної бляшки. Виявлене підвищення виділення p43 в атеросклеротичній бляшці було пов'язано з підвищеною експресією білка. Він викликає активацію TNF- α , інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-8, запальних білків макрофагів, а також ендотеліальних клітин з посиленням синтезу E-селектину, ICAM, VCAM, TF[61].

Показано, що ЕМАР-II опосередковує протизапальну та антипроліферативну дію рапаміцину при ушкодженні ендотелію судин та при утворенні неоінтимальних формацій після васкулярних уражень *in vivo* [62-64].

У дослідженнях з використанням інгібіторів ангіогенезу було виявлено можливі мішені для ЕМАР-II в ендотеліальних клітинах – це протеїни, що беруть участь у перетвореннях актину [65]. В основі здатності цього пептиду викликати апоптоз ендотеліальних клітин лежить пригнічення їх адгезії та розповсюдження фібронектину через прямий вплив на зв'язок ЕМАР-II та інтегрину [66]. Встановлено, що наявність ЕМАР II в безсироватковому середовищі для зростання збільшує рівень експресії ферменту об-метилгуанін-ДНК метилтрансферази в клітинах людини *in vitro* [67]. Висока внутрішньоклітинна концентрація ЕМАР II пригнічує проліферацію клітин епітелію та фібробластів. Крім того, він зв'язує і фосфорилує Cdk1. Позаклітинний ЕМАР II індукуює апоптоз ендотеліальних клітин, а надлишок його внутрішньоклітинного вмісту полегшує міграцію епітеліальних клітин та фібробластів. Таким чином, ЕМАР II має специфічні внутрішньоклітинні ефекти, що протилежні до позаклітинних впливів, які проявляються під час ембріонального розвитку і прогресування захворювань легень[68].

Індуковане гіпоксією підвищення вмісту ЕМАР-II проявляє дозозалежний вплив на міграцію ендотеліальних прогеніторних клітин і поповнення ними зон ішемії [69]. Так, він впливає на процес ревазуляризації та відновлення тканини міокарда при інфаркті

міокарда. Вихідна експресія ЕМАР-II в неушкодженому міокарді мінімальна та переважно локалізується в периваскулярній стромі. Через 6 год після розвитку інфаркту міокарда його експресія послідовно підвищується в ділянці запальної клітинної інфільтрації та зберігається протягом одного тижня. Через 6 тиж експресія ЕМАР-II підвищується в фібробластах, що локалізуються в аваскулярному сполучнотканинному рубці та сприяє реваскуляризації зони ушкодження [70].

Вважають, що вазодилатація, яка відбувається під час ЕМАР-II-індукованого запалення, пов'язана з оксидом азоту. Це було продемонстровано на легневих артеріях. Поліпептид викликає дилатацію легеневої артерії. ЕМАР-II-опосередкована вазодилатація ендотеліязалежна. ЕМАР II активує експресію INOS мРНК у легеневій артерії. При блокаді оксиду азоту L-NAME – інгібітором NO-синтази, ЕМАР-II-індукована вазодилатація послаблювалася [71].

Враховуючи патогенетичне значення ЕМАР-II при деяких захворюваннях, були розроблені моноклональні антитіла, здатні як виявляти різні форми цього пептиду, так і нейтралізувати його дію, спрямовану на міграцію моноцитів у периферичній крові людини, ЕМАР-II-індукований апоптоз клітин [72, 73].

Таким чином, різноманітність функцій, властивостей та патогенетичних механізмів, в яких задіяний ЕМАР-II, а саме механізми впливу на ендотеліальні клітини, прозапальна дія, протипухлинні властивості, патогенетичне значення при захворюваннях ЦНС, захворюваннях легень, участь у розвитку легень під час ембріогенезу, у формуванні серцево-судинних уражень дають можливість його широкого використання в майбутньому.

Отже, різноманітність властивостей ЕМАР-II вказує на те, що цей поліпептид відіграє важливу роль у функціонуванні клітин. Насамперед це протипухлинні влас-

тивості ЕМАР-II, що пов'язані з туморнекротичним фактором α , які використовуються при лікуванні солідних та метастатичних пухлин.

Визначення ЕМАР-II при захворюваннях головного мозку та інших ураженнях ЦНС може бути діагностичним маркером для диференційної діагностики та прогнозування перебігу хвороби. Привертає увагу участь ЕМАР-II у ембріогенезі легень та патогенетичне значення у розвитку легеневої патології

Цікаві також відомості про молекулярні механізми можливої участі ЕМАР-II у атерогенезі та розвитку ендотеліальної дисфункції через вплив ЕМАР-II на ендотеліальні клітини, прозапальну дію, підвищення експресії Р- та Е-селектину, фібронектину, адгезивних молекул, посилення ендотеліязалежної дилатації.

Таким чином, описані властивості ЕМАР-II мають клінічне значення та дають можливість розробки нових механізмів впливу при вказаній патології, а саме можуть бути мішенню для терапії нейтралізуючими антитілами.

Л.А.Могильницькая

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ МОНОЦИТАКТИВИРУЮЩИЙ ПОЛИПЕПТИД-II: СВОЙСТВА, ФУНКЦИИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Эндотелиальный моноцитактивирующий полипептид-II – это мультифункциональный полипептид с провоспалительной и антиангиогенезной активностью. ЕМАР-II вызывает прокоагулянтные изменения на поверхности эндотелиальных клеток, усиливает экспрессию Е, Р-селектина и туморнекротического фактора α , влияет на миграцию моноцитов и нейтрофилов. Этот полипептид индуцирует апоптоз в эндотелиальных клетках. В данном обзоре представлены история открытия, структурные модули, функциональные домены, биологические свойства и функции ЕМАР-II. Описаны механизмы воздействия на эндотелиальные клетки, провоспалительного действия, противоопухолевые свойства, патогенетическое значение при заболеваниях ЦНС, участие в развитии легких при эмбриогенезе и патогенетическое значение при заболеваниях легких, в развитии сердечнососудистых поражений.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий полипептид-II, эндотелиальная дисфункция.

L.A.Mogylnytska

ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II: PROPERTIES, FUNCTIONS, AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE

Endothelial dysfunction is implicated in the pathogenesis of diabetes and atherosclerosis. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II) is a multifunctional polypeptide with proinflammatory and antiangiogenic activity. EMAP-II induces procoagulant activity on the surface of endothelial cells, increases expression of E- and P-selectins and tumor necrosis factor-1, directs migration of monocytes and neutrophils, induces apoptosis in endothelial cells. The mechanisms of effects on endothelial cells, inflammatory action, anti-tumor properties, pathogenic role in diseases of the central nervous system involved in the development of the lungs during embryogenesis and pathogenic role in diseases of the lungs, in the development of cardiovascular disease.

Key words: EMAP-II, endothelial dysfunction.

REFERENCES

1. Kao J, Ryan J, Brett G, Chen J, Shen H, Fan YG, Godman G, Familletti PC, Wang F, Pan YC. Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumor-derived polypeptide that activates host-response mechanisms. *J Biol Chem.* 1992 Oct 5;267(28):20239-47.
2. Shalak V, Kaminska M, Mitnacht-Kraus R, Vandenabeele P, Clauss M, Mirande M. The EMAPII cytokine is released from the mammalian multisynthetase complex after cleavage of its p43/proEMAPII component. *J Biol Chem.* 2001 Jun 29;276(26):23769-76.
3. Han JM, Park SG, Lee Y, Kim S. Structural separation of different extracellular activities in aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multi-functional protein, p43/AIMP1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Mar 31;342(1):113-8.
4. Norcum MT, Warrington JA. The cytokine portion of p43 occupies a central position within the eukaryotic multisynthetase complex. *J Biol Chem.* 2000 Jun 16;275(24):17921-4.
5. Kao J, Houck K, Fan Y, Haehnel I, Libutti SK, Kayton ML, Grikscheit T, Chabot J, Nowygrod R, Greenberg S. Characterization of a novel tumor-derived cytokine. Endothelial monocyte activating polypeptide II. *J Biol Chem.* 1994 Oct 7;269(40):25106-19.
6. Savytskyi OV, Yesylevskyy SO, Kornelyuk AI. Asymmetric structure and domain binding interfaces of human tyrosyl-tRNA synthetase studied by molecular dynamics simulations. *J Mol Recognit.* 2013 Feb;26(2):113-20.
7. Kondratiuk I, Khoruzenko A, Cherednyk O, Filonenko V, Kornelyuk A. Monoclonal antibodies against tyrosyl-tRNA synthetase and its isolated cytokine-like domain. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2013 Jun;32(3):200-4.
8. Kwon HS, Park MC, Kim DG, Cho K, Park YW, Han JM, Kim S. Identification of CD23 as a functional receptor for the proinflammatory cytokine AIMP1/p43. *J Cell Sci.* 2012 Oct 1;125(Pt 19):4620-9.
9. Lee SW, Cho BH, Park SG, Kim S. Aminoacyl-tRNA synthetase complexes: beyond translation. *J Cell Sci.* 2004 Aug 1;117(Pt 17):3725-34.
10. Ko YG, Park H, Kim T, Lee JW, Park SG, Seol W, Kim JE, Lee WH, Kim SH, Park JE, Kim S. A cofactor of tRNA synthetase, p43, is secreted to upregulate proinflammatory genes. *J Biol Chem.* 2001 Jun 22;276(25):23028-33.
11. Chang SY, Ko HJ, Heo TH, Kang CY. Heparan sulfate regulates the antiangiogenic activity of endothelial monocyte-activating polypeptide-II at acidic pH. *Mol Pharmacol.* 2005 May;67(5):1534-43.
12. Yao C, Williams AJ, Ottens AK, Lu XC, Liu MC, Hayes RL, Wang KK, Tortella FC, Dave JR. P43/pro-EMAPII: a potential biomarker for discriminating traumatic versus ischemic brain injury. *J Neurotrauma.* 2009 Aug;26(8):1295-305.
13. Kao J, Fan YG, Haehnel I, Brett J, Greenberg S, Clauss M, Kayton M, Houck K, Kisiel W, Seljelid R. A peptide derived from the amino terminus of endothelial-monocyte-activating polypeptide II modulates mononuclear and polymorphonuclear leukocyte functions, defines an apparently novel cellular interaction site, and induces an acute inflammatory response. *J Biol Chem.* 1994 Apr 1;269(13):9774-82.
14. Chen Y, Legan SK, Mahan A, Thornton J, Xu H, Schwarz MA. Endothelial-monocyte activating polypeptide II disrupts alveolar epithelial type II to type I cell transdifferentiation. *Respir Res.* 2012 Jan 3;13:1.
15. Daemen MA, van 't Veer C, Denecker G, Heemskerk VH, Wolfs TG, Clauss M. Inhibition of apoptosis induced by ischemia-reperfusion prevents inflammation. *J Clin Invest.* 1999 Sep;104(5):541-9.
16. Clarijs R, Schalkwijk L, Ruiten DJ, deWaal RM. EMAP-II expression is associated with macrophage accumulation in primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 May;44(5):1801-6.
17. Murray JC, Heng YM, Symonds P, Rice K, Ward W, Huggins M, Todd I, Robins RA. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II): a novel inducer of lymphocyte apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2004 May;75(5): 772-6.
18. Berger AC, Alexander HR, Wu PC, Tang G, Gnatt MF, Mixon A, Turner ES, Libutti SK. Tumour necrosis factor receptor I (p55) is upregulated on endothelial cells by exposure to the tumour-derived cytokine endothelial monocyte-activating polypeptide II (EMAP-II). *Cytokine.* 2000 Jul;12(7): 992-1000.
19. Van Horssen R, ten Hagen TLM, Eggermont AMM. TNF

- in cancer treatment: Molecular insights, antitumor effects and clinical utility. *Oncologist*. 2006 Apr;11(4):397-408.
20. Marvin MR1, Libutti SK, Kayton M, Kao J, Hayward J, Grikscheit T, Fan Y, Brett J, Weinberg A, Nowygrod R, LoGerfo P, Feind C, Hansen KS, Schwartz M, Stern D, Chabot J. A novel tumor-derived mediator that sensitizes cytokineresistant tumors to tumor necrosis factor. *J Surg Res*. 1996 Jun;63(1):248-55.
 21. Wu PC, Alexander HR, Huang J, Hwu P, Gnant M, Berger AC, Turner E, Wilson O, Libutti SK. In vivo sensitivity of human melanoma to tumor necrosis factor (TNF)-alpha is determined by tumor production of the novel cytokine endothelial-monocyte activating polypeptide II (EMAPII). *Cancer Res*. 1999 Jan 1;59(1):205-12.
 22. Crippa L, Gasparri A, Sacchi A, Ferrero E, Curmis F, Corti A. Synergistic damage of tumor vessels with ultra low-dose endothelial-monocyte activating polypeptide-II and neovasculture-targeted tumor necrosis factor-alpha. *Cancer Res*. 2008 Feb 15;68(4):1154-61.
 23. Grünhagen DJ, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, Eggermont AM. One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF-alpha and melphalan in melanoma patients with multiple intransit metastases. *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):939-47.
 24. van Horssen R, Rens JA, Brunstein F, Guns V, van Gils M, Hagen TL, Eggermont AM. Intratumoural expression of TNF-R1 and EMAP-II in relation to response of patients treated with TNF-based isolated limb perfusion. *Int J Cancer*. 2006 Sep 15;119(6):1481-90.
 25. Yamamoto M, Fukushima T, Ueno Y, Hayashi S, Kimura H, Soma G, Tomonaga M. Clinical significance of the expression of endothelial-monocyte activating polypeptide II (EMAPII) in the treatment of glioblastoma with recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha (TNFSAM2). *Anticancer Res*. 2000 Nov-Dec;20(6A):4081-6.
 26. Schwarz RE, Schwarz MA. In vivo therapy of local tumor progression by targeting vascular endothelium with EMAP-II. *J Surg Res*. 2004 Jul;120(1): 64-72.
 27. Liu J, Liu L, Xue Y, Meng F, Li S, Wang P, Liu Y. Anti-neoplastic activity of low-dose endothelial-monocyte activating polypeptide-II results from defective autophagy and G2/M arrest mediated by PI3K/Akt/FoxO1 axis in human glioblastoma stem cells. *Biochem Pharmacol*. 2014 Jun 15;89(4):477-89.
 28. Reznikov OH, Chaikovsk'ka LV, Poliakova LI, Sachyns'ka OV. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on the testosterone-stimulated prostate of castrated rats. *Fiziol Zh*. 2011;57(4):12-20.
 29. Reznikov AG, Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Kornelyuk AI, Grygorenko VN. Cooperative antitumor effect of endothelial-monocyte activating polypeptide II and flutamide on human prostate cancer xenografts. *Exp Oncol*. 2011 Dec;33(4):231-4.
 30. Reznikov AG, Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Kornelyuk AI. Antitumor effect of endothelial monocyte-activating polypeptide-II on human prostate adenocarcinoma in mouse xenograft model. *Exp Oncol*. 2007 Dec;29(4):267-71.
 31. Awasthi N, Zhang C, Hinz S, Schwarz MA, Schwarz RE. Enhancing sorafenib-mediated sensitization to gemcitabine in experimental pancreatic cancer through EMAP II. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Mar 6;32:12.
 32. Awasthi N, Zhang C, Ruan W, Schwarz MA, Schwarz RE. Evaluation of poly-mechanistic antiangiogenic combinations to enhance cytotoxic therapy response in pancreatic cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e38477.
 33. Stathaki M, Armakolas A, Dimakakos A, Kaklamanis L, Vlachos I, Konstantoulakis MM, Zografos G, Koutsilieris M. Kisspeptin effect on endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP-II)-associated lymphocyte cell death and metastases in colorectal cancer patients. *Mol Med*. 2014 Mar 18;20:80-92.
 34. Li Z, Liu YH, Xue YX, Liu LB, Xie H. Mechanisms for endothelial monocyte-activating polypeptide-II-induced opening of the blood-tumor barrier. *J Mol Neurosci*. 2012 Jun;47(2):408-17.
 35. Li Z, Liu YH, Xue YX, Liu LB, Wang P. Signal mechanisms underlying low-dose endothelial monocyte-activating polypeptide-II-induced opening of the blood-tumor barrier. *J Mol Neurosci*. 2012 Sep;48(1):291-301.
 36. Li Z, Liu YH, Xue YX, Liu LB, Wang P. Low-dose endothelial monocyte-activating polypeptide-II increases permeability of blood-tumor barrier by caveolae-mediated transcellular pathway. *J Mol Neurosci*. 2014 Mar;52(3):313-22.
 37. Sen E, Ulger F, Kaya A, Akar N, Gonullu U. Serum endothelial monocyte-activating polypeptide-II: a novel biomarker in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2008 May;9(3):166-70.
 38. van Horssen R, Rens JA, Schipper D, Eggermont AM, ten Hagen TL. EMAP-II facilitates TNF-R1 apoptotic signalling in endothelial cells and induces TRADD mobilization. *Apoptosis*. 2006 Dec;11(12):2137-45.
 39. Ferrario A, von Tiehl KF, Rucker N, Schwarz MA, Gill PS, Gomer CJ. Antiangiogenic treatment enhances photodynamic therapy responsiveness in a mouse mammary carcinoma. *Cancer Res*. 2000 Aug 1;60(15):4066-9.
 40. Awasthi N, Schwarz MA, Verma V, Cappiello C, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling. *Lab Invest*. 2009 Jan;89(1):38-46.
 41. Tandle AT, Calvani M, Uranchimeg B, Zahavi D, Melillo G, Libutti SK. Endothelial monocyte activating polypeptide-II modulates endothelial cell responses by degrading hypoxia-inducible factor-1alpha through interaction with PSMA7, a component of the proteasome. *Exp Cell Res*. 2009 Jul 1;315(11):1850-9.
 42. Park SG, Kang YS, Ahn YH, Lee SH, Kim KR, Kim KW, Koh GY, Ko YG, Kim S. Dose-dependent biphasic activity of tRNA synthetase-associating factor, p43, in angiogenesis. *J Biol Chem*. 2002 Nov 22; 277(47): 45243-8.

43. Fajardo LF, Kwan HH, Kowalski J, Prionas SD, Allison AC. Dual role of tumor necrosis factor-alpha in angiogenesis. *Am J Pathol.* 1992 Mar;140(3): 539-44.
44. Mueller CA, Schluesener HJ, Conrad S, Meyermann R, Schwab JM. Spinal cord injury induces lesional expression of the proinflammatory and antiangiogenic cytokine EMAP II. *J Neurotrauma.* 2003 Oct;20(10):1007-15.
45. Mueller CA, Richt JA, Meyermann R, Deininger M, Schluesener H. Accumulation of the proinflammatory cytokine endothelial-monocyte-activating polypeptide II in ramified microglial cells in brains of Borna virus infected Lewis rats. *Neurosci Lett.* 2003 Mar 27;339(3):215-8.
46. Zhang Z, Zhang Z, Artelt M, Burnet M, Schluesener HJ. Dexamethasone attenuates early expression of three molecules associated with microglia/macrophages activation following rat traumatic brain injury. *Acta Neuropathol.* 2007 Jun;113(6): 675-82.
47. Liao Y, Zhang Z., Liu J., Schluesener H.J., Zhang Z., Wu Y. Lesional expression of EMAPII in macrophages/microglia following cerebral ischemia in rats. *Int J Neurosci.* 2011 Feb;121(2):58-64.
48. Warburton D, Schwarz M, Tefft D, Flores-Delgado G, Anderson KD, Cardoso WV. The molecular basis of lung morphogenesis. *Mech Dev.* 2000 Mar 15;92(1): 55-81.
49. Journeay WS, Janardhan KS, Singh B. Expression and function of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in acute lung inflammation. *Inflamm Res.* 2007 May;56(5):175-81.
50. Clauss M, Voswinckel R, Rajashekhar G, Sigua NL, Fehrenbach H, Rush NI, Schweitzer KS, Yildirim AO, Kamocki K, Fisher AJ, Gu Y, Safadi B, Nikam S, Hubbard WC, Tuder RM, Twigg HL, Presson RG, Sethi S, Petrache I. Lung endothelial monocyte-activating protein 2 is a mediator of cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6): 2470-9.
51. Green LA, Petrusca D, Rajashekhar G, Gianaris T, Schweitzer KS, Wang L, Justice MJ, Petrache I, Clauss M. Cigarette smoke-induced CXCR3 receptor up-regulation mediates endothelial apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 Dec;47(6):807-14.
52. Lal CV, Schwarz MA. Vascular mediators in chronic lung disease of infancy: role of endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP II). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Mar;100(3):180-8.
53. Green LA, YiR, Petrusca D, Wang T, Elghouche A, Gupta SK, Petrache I, Clauss M. HIV envelope protein gp120-induced apoptosis in lung microvascular endothelial cells by concerted upregulation of EMAP II and its receptor, CXCR3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014 Feb 15;306(4):L372-82.
54. Zheng M, Schwarz MA, Lee S, Kumaraguru U, Rouse BT. Control of stromal keratitis by inhibition of neovascularization. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):1021-9.
55. Liu SH, Gottsch JD. Apoptosis induced by a corneal-endothelium-derived cytokine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Dec;40(13):3152-9.
56. Nomura S, Ishii K, Shimizu M, Inami N, Uoshima N, Urase F, Maeda Y, Hayashi K. The significance of EMAP-II after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Immunol.* 2009 May;21(1):23-6.
57. Wellings RP, Lash GE, Murray JC, Tas M, Ward W, Trew AJ, Baker PN. Endothelial monocyte-activating polypeptide-2 is increased in pregnancy but is not further increased in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 1999 May-Jun;6(3):142-6.
58. Battersby S, Boddy SC, Critchley HO, Jabbour HN. Expression and localization of endothelial monocyte-activating polypeptide II in the human endometrium across the menstrual cycle: regulation of expression by prostaglandin E(2). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Aug;87(8):3928-35.
59. Mishchuk VV, Pyptiuk OV. Diagnostic significance of some indices of systemic inflammation in peritonitis. *Klin Khir.* 2010 Jan;(1):36-9.
60. Liu D, Wise GE. Expression of endothelial monocyte-activating polypeptide II in the rat dental follicle and its potential role in tooth eruption. *Eur J Oral Sci.* 2008 Aug;116(4):334-40.
61. Martinet W, De Meyer I, Cools N, Timmerman V, Bult H, Bosmans J, De Meyer GR. Cell death-mediated cleavage of the attraction signal p43 in human atherosclerosis: implications for plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jul;30(7):1415-22.
62. Nührenberg TG, Voisard R, Fahlisch F, Rudelius M, Braun J, Gschwend J, Kountides M, Herter T, Baur R, Hombach V, Baeuerle PA, Zohlhüfer D. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *FASEB J.* 2005 Feb;19(2):246-8.
63. Zohlhüfer D, Nührenberg TG, Neumann FJ, Richter T, May AE, Schmidt R, Denker K, Clauss MA, Schömig A, Baeuerle PA. Rapamycin effects transcriptional programs in smooth muscle cells controlling proliferative and inflammatory properties. *Mol Pharmacol.* 2004 Apr;65(4):880-9.
64. Nührenberg TG, Langwieser N, Schwarz JB, Hou Y, Frank P, Sorge F, Matschurat S, Seidl S, Kastrati A, Schömig A, Clauss MA, Zohlhüfer D. EMAP-II downregulation contributes to the beneficial effects of rapamycin after vascular injury. *Cardiovasc Res.* 2008 Feb 1;77(3):580-9.
65. Keezer SM, Ivie SE, Krutzsch HC, Tandle A, Libutti SK, Roberts DD. Angiogenesis inhibitors target the endothelial cell cytoskeleton through altered regulation of heat shock protein 27 and cofilin. *Cancer Res.* 2003 Oct 1;63(19):6405-12.
66. Schwarz MA, Zheng H., Liu J, Corbett S, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II alters fibronectin based endothelial cell adhesion and matrix assembly via alpha5 beta1 integrin. *Exp Cell Res.* 2005 Dec 10;311(2):229-39.
67. Lylo VV, Matsevich LL, Kotsarenko EV, Babenko LA, Korneliuk AI, Sukhorada EM, Lukash LL. Induction of repair enzyme O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene expression under the influence of

- cytokine EMAP II in human cells in vitro. *Tsitol Genet.* 2011 Nov-Dec;45(6):53-60.
68. Schwarz MA, Thornton J, Xu H, Awasthi N, Schwarz RE. Cell proliferation and migration are modulated by Cdk-1-phosphorylated endothelial-monocyte activating polypeptide II. *PLoS One.* 2012;7(3): e33101.
69. Hou Y, Plett PA, Ingram DA, Orschell CM, Yoder MC. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II induces migration of endothelial progenitor cells via the chemokine receptor CXCR3. *Exp Hematol.* 2006 Aug;34(8):1125-32.
70. Thompson JL, Ryan JA, Barr ML, Franc B, Starnes VA, Schwarz MA. Potential role for antiangiogenic proteins in the myocardial infarction repair process. *J Surg Res.* 2004 Jan;116(1):156-64.
71. Tsai BM, Wang M, Clauss M, Sun P, Meldrum DR. Endothelial monocyte-activating polypeptide II causes NOS-dependent pulmonary artery vasodilation: a novel effect for a proinflammatory cytokine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Oct;287(4):R767-71.
72. Rajashekhar G, Mitnacht-Kraus R, Ispe U, Garrison J, Hou Y, Taylor B, Petrache I, Vestweber D, Clauss M. A monoclonal rat anti-mouse EMAP II antibody that functionally neutralizes pro- and mature-EMAP II in vitro. *J Immunol Methods.* 2009 Oct 31;350(1-2):22-8.
73. Journeay S, Singh B. EMAP-II antibody detects both proEMAP/p43 and mature EMAP-II molecules. *Acta Neuropathol.* 2007 Oct;114(4):435.

*Матеріал надійшов
до редакції 07.10.2014*