

Циклофилин А: строение и функции

А.А. Калинина, Л.М. Хромых, Д.Б. Казанский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анастасия Андреевна Калинина aakalinina89@gmail.com

Циклофилины — большое семейство консервативных, филогенетически очень древних белков, обладающих пептидил-пролил-цис-транс-изомеразной активностью. Наиболее распространенным среди них является циклофилин А, который был обнаружен как внутриклеточный лиганд для связывания с циклоспорином А. Изучение механизма супрессии циклоспорином А, в основе которой лежит его взаимодействие с циклофилином А, послужило мощным толчком для исследований последнего. Было установлено, что циклофилин А принимает участие в проведении сигналов в Т-лимфоцитах, участвует в фолдинге, сборке и внутриклеточном транспорте белков, а также играет роль антиоксиданта. При инфекциях и оксидативном стрессе различные типы клеток способны секретировать циклофилин А. Он является одним из центральных факторов, участвующих в воспалении и патогенезе аутоиммунных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Предполагается, что циклофилин А может принимать участие в прогрессии опухолей. Настоящий обзор посвящен описанию строения и известных функций циклофилина А в норме и при различных патологических процессах.

Ключевые слова: циклофилин А, пептидил-пролил-изомераза, CD147, хемоаттрактант, циклоспорин А, воспаление

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-17-23

Cyclophilin A: structure and functions

A.A. Kalinina, L.M. Khromykh, D.B. Kazansky

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Cyclophilins belong to a large family of ancient conservative proteins with peptidyl-prolyl-cis-trans isomerase activity. The main member of this family — cyclophilin A — was discovered as an intracellular ligand for cyclosporine A. Further investigations revealed a wide range of functions of cyclophilin A. Cyclophilin A is involved in T-cell signaling, it takes part in folding, assembly and intracellular transport of proteins, as well as acts as an antioxidant. Different cell types secrete cyclophilin A under infection or oxidative stress. Cyclophilin A is one of the main factors involved in inflammation and pathogenesis of autoimmune, cardiovascular and other diseases. This protein is thought to take part in tumor progression. In this review we describe the structure of cyclophilin A and its main known functions in health and disease.

Key words: cyclophilin A, peptidyl-prolyl isomerase, CD147, chemoattractant, cyclosporine A, inflammation

Введение

В 1984 г. из клеток тимуса быка был выделен белок с молекулярной массой 18 кДа, который назвали циклофилином [1]. В этом же году G. Fischer и соавт. выделили из коркового вещества почки свиньи белок с молекулярной массой 18 кДа, который обладал пептидил-пролил-цис-транс-изомеразной активностью [2]. В начале 1989 г. независимые группы G. Fischer и N. Takahashi установили, что пептидил-пролил-изомераза и циклофилин — один и тот же белок [3, 4].

В клинической практике широко используется циклоспорин А, который является одним из наиболее важных звеньев иммуносупрессивной терапии, применяемой при трансплантации органов. При изучении механизма действия циклоспорином А была выявлена его способность селективно ингибировать Т-хелперную субпопуляцию лимфоцитов, однако оставалось непонятно, каким образом достигался этот супрессорный эффект.

Исследования показали, что циклофилин А — внутриклеточный лиганд циклоспорином А [5], иммуносупрессорное действие которого реализуется за счет связывания комплекса циклоспорин А — циклофилин А с кальцийнейрином (кальций-кальмодулин-зависимая серин/треонин протеинфосфатаза) (рис. 1). В результате отмены действия кальцийнейрина блокируется переход ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов из цитоплазмы в ядро, что препятствует транскрипции генов, кодирующих различные цитокины, в частности интерлейкин 2 [6], дефицит которого подавляет развитие Т-клеточного иммунного ответа.

Циклофилин А — наиболее распространенный белок семейства циклофилинов, которые являются эволюционно древними высококонсервативными белками и обнаруживаются у млекопитающих, насекомых, растений, грибов и бактерий. Все циклофилины обладают пептидил-пролил-цис-транс-изомеразной активностью (рис. 2), которая играет важную роль в фолдинге и сборке мультидоменных белков [6], внутриклеточном

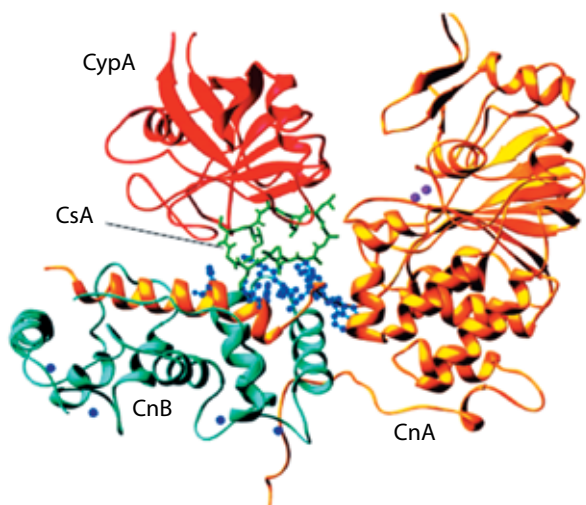


Рис. 1. Структура комплекса циклоспорин А (CsA) – циклофилин А (CypA) – кальцийнейрин (Cn) [6]. Комплекс циклоспорин А – циклофилин А лежит на спирали каталитической субъединицы кальцийнейрина (CnA), которая связана со своей регуляторной субъединицей (CnB). Обе субъединицы формируют гидрофобный желоб, уникальный для кальцийнейрина, с которым комплекс циклоспорин А – циклофилин А связывается с высокой специфичностью (адаптировано из [6])

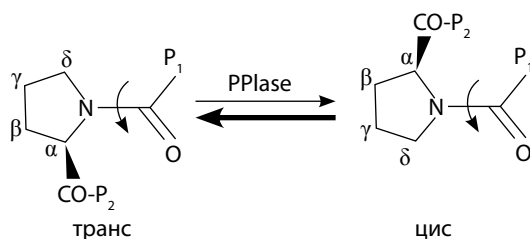


Рис. 2. Пептидил-пролил-изомеразная активность циклофилинов. Схематичное изображение транс- и цис-изомеров амидной связи между пролином и другой аминокислотой (P₁) белка при катализе циклофилином (PPIase) процесса изомеризации. Атомы углерода пролина указаны греческими буквами; P₂ – третья аминокислота с другой стороны пролина (адаптировано из [6])

транспорте белков, поддержании стабильности мультибелковых комплексов, регуляции транскрипции и клеточного цикла, а также в передаче сигнала от Т-клеточного рецептора и клеточной дифференцировке [7].

Строение циклофилина А

Циклофилин А состоит из 165 аминокислот. Структурно данный белок образован восемью антипараллельными β-слоями и двумя α-спиралями (рис. 3). Неглубокий карман, образованный аминокислотными остатками R55, F60, M61, Q63, F113, W121, L122 и H126, составляет активный сайт пептидил-пролил-изомеразы. При этом остаток R55 является главным каталитическим центром, так как точечная мутация R55A приводит к полной потере изомеразной активности циклофилина А [8, 9].

Зона связывания циклофилина А с циклоспорином А представляет собой компактный гидрофобный кор, сформированный петлей от Lys118 до His126 и четырьмя β-слоями (β3–β6). Эта зона совпадает с каталити-

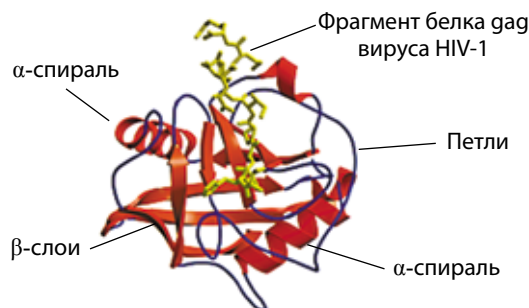


Рис. 3. Кристаллическая структура циклофилина А: α-спирали показаны красным цветом, β-слои – оранжевым, петли – синим. Желтым цветом показан фрагмент белка gag вируса HIV-1, с которым способен соединяться циклофилин А (адаптировано из [10])

ческим центром циклофилина А, поскольку циклоспорин А связывается с данным белком через остатки R55, F60, M61, Q63, G72, A101, N102, A103, Q111, F113, W121, L122 и H126 (рис. 4) [8].

Внутриклеточный циклофилин А: локализация и функции

Цитозольный циклофилин А присутствует во всех тканях млекопитающих (табл. 1). В паренхиматозных органах данный белок содержится в основном в клетках паренхимы, а не стромы. Исключением являются почки, где циклофилин А продуцируется главным образом в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [11]. Большое количество циклофилина А обнаруживается в эритроцитах селезенки и миелобластах [5]. Самый высокий уровень данного белка отмечается в головном мозге, в частности в коре головного мозга и гиппокампе, при этом в нейронах, особенно в клетках Пуркинье, его содержится больше, чем в клетках глии [5, 11].

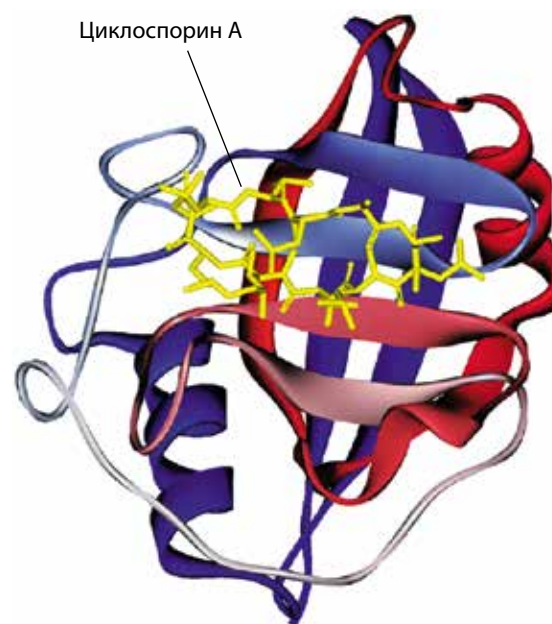


Рис. 4. Структура комплекса циклофилин А – циклоспорин А [Protein Data Bank]

Таблица 1. Содержание циклофилина А в различных тканях человека, мкг/мг общего белка [7]

Орган/ткань	Среднее значение \pm стандартное отклонение, полученное при анализе 4 экстрактов одного органа
Кора головного мозга	2,8 \pm 0,4
Жировая ткань	1,1 \pm 0,2
Сердце	1,1 \pm 0,2
Кишечник	1,3 \pm 0,3
Почки	1,3 \pm 0,4
Печень	0,9 \pm 0,2
Легкие	0,8 \pm 0,1
Лимфатические узлы	1,4 \pm 0,4
Поджелудочная железа	1,5 \pm 0,2
Околоушная железа	1,7 \pm 0,3
Кожа	0,8 \pm 0,1
Селезенка	1,5 \pm 0,3
Тимус	1,6 \pm 0,4

Помимо общих для всех членов семейства функций, внутриклеточный циклофилин А обладает антиоксидантными свойствами. Он защищает кардиомиоциты от гибели при реперфузии, вследствие которой происходит накопление супероксидного радикала и перекиси водорода [12, 13]. Данный процесс осуществляется за счет связывания циклофилина А с тиолспецифичным антиоксидантом Aop1, что приводит к усилению ферментативной активности последнего [12, 14]. Являясь шапероном, данный белок участвует в ослаблении токсического эффекта белковых агрегатов, которые могут обуславливать гибель нейронов после оксидативного стресса, в том числе после ишемии [15].

Циклофилин А также регулирует проведение внутриклеточного сигнала в Т-клетках, в норме ингибируя действие нерцепторной тирозинкиназы Itk, необходимой для активации Т-хелперов 2-го типа, путем взаимодействия с ее регуляторным пролиновым остатком. Это было показано на нокаутных по циклофилину А мышях, которые оказались предрасположены к спонтанному развитию аллергии [16].

Секреторный циклофилин А: хемоаттрактант и провоспалительный фактор

В 1992 г. впервые было показано, что при стимуляции липополисахаридом макрофаги мыши способны секретировать циклофилин А [17]. В ходе дальнейших исследований установлено, что данный белок может секретироваться клетками различных тканей в ответ на инфекцию и при оксидативном стрессе, в том числе в условиях гипоксии [13, 17, 18]. Секретция происходит

неклассическими путями, в том числе через везикулы, поскольку циклофилин А, в отличие от других членов своего семейства, не содержит сигнальной последовательности для транспорта в аппарат Гольджи [9, 19].

Одна из самых важных функций секреторного циклофилина А заключается в его роли хемоаттрактанта и провоспалительного фактора. Циклофилин А стимулирует миграцию стволовых клеток, а также предшественников дендритных клеток, гранулоцитов, Т- и В-клеток из костного мозга на периферию [20]. Он способствует дифференцировке и созреванию дендритных клеток за счет повышения экспрессии поверхностных маркеров CD11b и CD11c. Циклофилин А также усиливает захват и презентацию антигенов незрелыми дендритными клетками, участвуя таким образом в развитии адаптивного иммунного ответа [21].

Исследования *in vitro* показали, что данный белок вызывает хемотаксис нейтрофилов и моноцитов периферической крови человека [19]. Он также является хемоаттрактантом для эозинофилов и стимулирует их дегрануляцию (выброс пероксидазы) [22]. Кроме того, циклофилин А индуцирует хемотаксис активированных Т-клеток, особенно Т-хелперов 2-го типа [23, 24]. Таким образом формируется очаг воспаления, в котором происходит локальное повышение уровня секреторного циклофилина А. Это, в свою очередь, усугубляет воспалительный процесс за счет усиления инфильтрации тканей клетками иммунной системы [16, 25].

Хемокиновая функция циклофилина А реализуется посредством взаимодействия с его основным рецептором CD147, известным также как внеклеточный индуктор матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN). Данный рецептор является трансмембранным гликопротеином 1-го типа с молекулярной массой 45–65 кДа (рис. 5).

CD147 экспрессируется практически на всех типах клеток, в том числе на гемопоэтических, эпителиальных

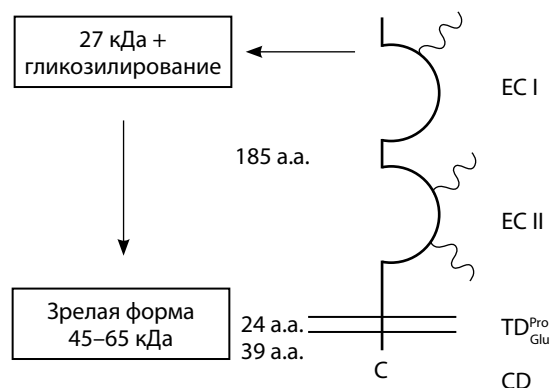


Рис. 5. Схематичное строение молекулы CD147. EC I – 1-й иммуноглобулиновый домен; EC II – 2-й иммуноглобулиновый домен; TD – трансмембранный домен; CD – цитоплазматический домен; в виде спиралей показаны 3 олигосахарида, связанных с N-терминальным концом молекулы; а.а. – аминокислотные остатки, Pro – пролин, Glu – глутамин (адаптировано из [26])

и эндотелиальных клетках, фибробластах, тромбоцитах, лейкоцитах [27] и эритроцитах [28], и имеет важное значение для их нормального функционирования. Например, экспрессирующийся на поверхности зрелых, циркулирующих в крови эритроцитов рецептор CD147 играет роль молекулы адгезии и необходим для выхода зрелых эритроцитов из селезенки в кровоток [28].

Стоит особо отметить, что при воспалительном процессе секреторный циклофилин А по аутокринно-паракринному механизму стимулирует экспрессию рецептора CD147 на поверхности иммунных клеток и поддерживает активированное состояние привлеченных в очаг воспаления клеток, что усугубляет течение заболеваний. Например, при ревматоидном артрите наблюдается локальное и системное повышение уровня секреторного циклофилина А [24], который индуцирует миграцию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов [29, 30] и нейтрофилов [31] в синовиальную жидкость, где происходит усиление экспрессии CD147 на поверхности этих клеток.

Помимо развития воспалительных и аутоиммунных процессов, циклофилин А также участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у мышей-нокаут по циклофилину А не происходит структурной перестройки стенок сосудов, не наблюдается повреждение тканей при ишемии/реперфузии, не развиваются аневризма аорты, атеросклероз и гипертрофия сердца [31]. В то же время при ишемии/реперфузии секретируемый кардиомиоцитами циклофилин А может выступать как бифазный медиатор и оказывать кардиопротективное действие за счет активации антиапоптотического сигнального каскада [13, 32].

Роль циклофилина А в канцерогенезе

Особый интерес представляет роль циклофилина А в развитии онкологических заболеваний. Имеющиеся на сегодняшний день данные демонстрируют, что содержание внутриклеточного циклофилина А повышается в клетках опухолей различного гистогенеза, в том числе в клетках рака легкого (особенно немелкоклеточного), печени, аденокарциномы поджелудочной железы, карциномы эндометрия, плоскоклеточного рака пищевода и меланомы [18]. На уровне матричной РНК было показано достоверное увеличение экспрессии циклофилина А при злокачественной трансформации практически всех изученных тканей (табл. 2).

Повышение экспрессии циклофилина А считается плохим прогностическим фактором при некоторых типах рака, поскольку данный белок может участвовать в прогрессии опухоли. К возможным проонкогенным функциям циклофилина А относят стимуляцию пролиферации, миграции и метастазирования злокачественных клеток, участие в ангиогенезе солидных опухолей, а также в формировании лекарственной устойчивости раковых клеток.

Таблица 2. Экспрессия матричной РНК циклофилина А в различных органах и тканях в норме и при опухолевой трансформации [18]

Орган/ткань	Количество транскриптов циклофилина А на 200 000 транскриптов (M ± SED)	
	Нормальная ткань	Опухолевая ткань
Головной мозг	181 ± 28	270 ± 14
Молочная железа	229 ± 16	319 ± 22
Толстый кишечник	87 ± 23	234 ± 2
Почки	195 ± 98	540
Печень	156	943
Лимфатические узлы	316 ± 156	612 ± 51
Мышцы	23 ± 5	332
Поджелудочная железа	92	140 ± 4
Брюшина	134	258
Сетчатка глаза	188 ± 34	452
Кожа	236 ± 26	423 ± 121
Желудок	181 ± 61	353 ± 25
Щитовидная железа	351	401
Предстательная железа	352 ± 110	410 ± 69

Результаты экспериментов *in vitro* с использованием клеточных линий мелкоклеточного рака легких [33] и аденокарциномы поджелудочной железы человека [34] показали, что циклофилин А способен стимулировать пролиферацию злокачественных клеток. Это происходит за счет индукции экспрессии циклинов D1, Cdk4 и, таким образом, перехода клеточного цикла из фазы G1 в фазу S [35]. Подавление экспрессии внутриклеточного циклофилина А малыми интерферирующими РНК приводило к аресту клеток карциномы эндометрия в фазе G0/G1 [36]. Результаты исследований *in vitro* на линии клеток рака поджелудочной железы Pan-1 продемонстрировали, что митогенная активность циклофилина А опосредована взаимодействием с рецептором CD147, которое приводит к активации сигнальных путей ERK1/2 и p38, а также к продукции опухолевыми клетками интерлейкинов 5 и 17, проявляющих проонкогенное действие [34]. Стоит отметить, что в стимуляции пролиферации важную роль играет пептидил-пролил-изомеразная активность циклофилина А [33].

В экспериментах *in vitro* на клеточной линии остеосаркомы U2OS было показано, что подавление экспрессии циклофилина А посредством интерферирующих РНК или блокирование его изомеразной активности циклоспорином А приводило к снижению миграции этих клеток. Аналогичным образом циклоспорин А подавлял *in vitro* миграцию и инвазию высокометастатической

линии рака молочной железы ER-MDA-231. Кроме того, *in vivo* обработка циклоспорином А приводила к значительному некрозу первичного опухолевого узла и полному отсутствию метастазов у мышей с ксенографтами рака молочной железы [18].

Вероятно, в стимуляции миграции и метастазирования злокачественных клеток важную роль может играть взаимодействие циклофилина А с CD147. Было показано, что этот рецептор экспрессируется в первичных опухолях (рак предстательной железы, печени, желудка [37], мочевого пузыря, кожи, легкого, молочной железы [38]) и клетках микрометастазов. Его роль в прогрессии и ранних этапах метастазирования опухоли подтвердили эксперименты *in vivo* на мышах *nude*, у которых при трансфекции клеток рака молочной железы комплементарной ДНК CD147 наблюдалось значительное усиление роста данной опухоли [38]. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что CD147 экспрессируется преимущественно на периферии кластеров прорастающих злокачественных клеток, что может свидетельствовать об участии этого рецептора в инвазии опухоли. Это было подтверждено экспериментами *in vitro* на клетках меланомы и плоскоклеточной карциномы: связывание CD147 блокирующими антителами приводило к существенному подавлению инвазии данных опухолевых клеток через искусственную базальную мембрану [38].

Контакт опухолевых клеток со стромой через CD147, а также непосредственное взаимодействие циклофилина А с этим рецептором могут приводить к экспрессии стромальными и раковыми клетками матриксных металлопротеиназ, которые представляют собой секретируемые или связанные с мембраной Zn^{2+} -зависимые эндопептидазы [39, 40]. Металлопротеиназы участвуют в нескольких стадиях развития опухоли, в том числе в инвазии и метастазировании опухоли посредством разрушения компонентов внеклеточного матрикса и базальной мембраны, что способствует проникновению опухолевых клеток в кровеносные сосуды [40]. Кроме того, металлопротеиназы регулируют ангиогенез опухоли за счет продукции активных проангиогенных факторов во внеклеточном матриксе [41]. Сам циклофилин А также способен стимулировать ангиогенез солидной опухоли [18], так как наблюдающаяся при ее росте и развитии гипоксия индуцирует продукцию данного белка опухолевыми, эндотелиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры сосудов [42], в результате чего происходит их активация и пролиферация [18].

Повышенная продукция циклофилина А в опухолевых клетках стимулирует экспрессию генов, ассоциированных с транспортом и метаболизмом лекарственных средств [43]. Так, циклофилин А стимулирует экспрессию генов, кодирующих интерлейкин 6, белки множественной лекарственной устойчивости (2 и 3) и глутатионтрансферазу зета 1, которые участвуют в формировании лекарственной устойчивости [31].

Циклофилин А также стимулирует экспрессию аденозинтрифосфатсвязанных кассетных транспортеров (ABC-транспортеров), которые уменьшают накопление лекарственного средства внутри клетки [43]. Результаты экспериментов на линии клеток печени SK-Nep-1-CyPA, стабильно экспрессирующих циклофилин А, показали, что данные клетки обладают повышенной устойчивостью к противоопухолевым препаратам доксорубину и винкристину [31]. Интересно отметить, что различные химиотерапевтические агенты влияют на уровень продукции циклофилина А. Так, 5-аза-2-деоксицитидин, целекоксиб и 5-фторурацил снижают экспрессию данного белка в опухолевых клетках. Кроме того, циклоспорин А и санглиферин А, способные связываться с циклофилином А, повышают химиотерапевтический эффект цисплатина при мультиформной глиобластоме [31].

Заключение

Циклофилин А является белком с многочисленными функциями, важными как для поддержания нормальной жизнедеятельности организма, так и для развития различных заболеваний, включая онкологические.

Цитозольный циклофилин А участвует в фолдинге, транспорте и сборке белков, а также обладает антиоксидантными свойствами. Внутриклеточный циклофилин А участвует в передаче сигнала от T-клеточного рецептора и является лигандом для циклоспорина А, что и обуславливает иммуносупрессивное действие последнего.

При иммунном ответе организма на инфекции различные типы клеток секретируют циклофилин А, который является хемокином, привлекающим клетки иммунной системы в очаг воспаления. Как провоспалительный фактор циклофилин А также участвует в развитии аутоиммунных и аллергических заболеваний, таких как ревматоидный артрит и астма.

Секретируемый при оксидативном стрессе циклофилин А является бифазным медиатором, который, с одной стороны, обладает нейро- и кардиопротективным действием, а с другой — участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Разнонаправленное действие циклофилина А отмечается и при онкологических заболеваниях. С одной стороны, повышение экспрессии данного белка в различных типах злокачественных клеток может стимулировать их пролиферацию, миграцию, инвазию, а также способствовать ангиогенезу опухолевой ткани и формированию лекарственной устойчивости раковых клеток. С другой стороны, отмечена отрицательная корреляция продукции циклофилина А с инвазивностью и метастазированием клеток различных форм аденокарциномы желудка [40].

Возможно, что наблюдаемое при некоторых онкологических заболеваниях локальное увеличение экспрессии циклофилина А является следствием

воспалительных процессов, сопровождающих формирование опухоли, или представляет собой защитную реакцию иммунной системы, нацеленную на борьбу со злокачественными новообразованиями. Способствуя дифференцировке и созреванию дендритных клеток, циклофилин А может участвовать в развитии адаптивного иммунного ответа с преобладанием медиаторов Т-хелперов 1-го типа, что является хорошим прогностическим фактором для большинства заболеваний. Кроме того, проявляя свойства хемоаттрактанта для стволовых клеток и предшественников различных ростков дифференцировки, циклофилин А может стимулировать восстановление кроветворной и иммунной систем организма при цитопениях, возникающих вследствие различных стрессов, включая химио- и радиотерапию.

В условиях гипоксии, наблюдающейся при росте солидных опухолей, циклофилин А секретируется

клетками эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов и по аутокринно-паракринному механизму стимулирует их активацию и пролиферацию, являясь проангиогенным фактором. С другой стороны, секретируемый циклофилин А может привлекать активированные клетки иммунной системы, инфильтрирующие опухоль, и сдвигать баланс цитокинов в сторону Т-хелперов 1-го типа (интерферон гамма, фактор некроза опухоли и др.), запускающих иммунный ответ по киллерному, а не супрессорному пути.

Потенциальная противоопухолевая активность секреторного циклофилина А на сегодняшний день практически не исследована, и дальнейшее изучение механизмов действия данного белка, его рецепторов и функций имеет не только важное фундаментальное значение, но может привести к появлению новых подходов в терапии как онкологических, так и других заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Handschumacher R. E., Harding M. W., Rice J. et al. Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* 1984;226(4674):544–6.
- Fischer G., Bang H., Mech C. Detection of enzyme catalysis for cis-trans isomerization of peptide bonds using proline containing peptides as substrates. *Biomed Biochim Acta* 1984;43:1101–12.
- Fischer G., Wittmann-Liebold B., Lang K. et al. Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. *Nature* 1989;337(6206):476–8.
- Takahashi N., Hayano T., Suzuki M. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature* 1989;337(6206):473–5.
- Wang P., Heitman J. Cyclophilins. *Genome Biology* 2005;6(7):226.
- Honga F., Leeb J., Piao Y.J. et al. Transgenic mice overexpressing cyclophilin A are resistant to cyclosporin A-induced nephrotoxicity via peptidyl-prolyl cis-trans isomerase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(4):1073–80.
- Song F., Zhang X., Ren X.B. et al. Cyclophilin A (CyPA) induces chemotaxis independent of its peptidylprolyl cis-trans isomerase activity: direct binding between CyPA and the ectodomain of CD147. *J Biol Chem* 2011;286(10):8197–203.
- Bahmed K., Henry C., Holliday M. et al. Extracellular cyclophilin A stimulates ERK1/2 phosphorylation in a cell-dependent manner but broadly stimulates nuclear factor kappa B. *Cancer Cell Int* 2012;12(1):19.
- Zhao Y., Chen Y., Schutkowski M. et al. Cyclophilin A complexed with a fragment of HIV-1 gag protein: insights into HIV-1 infectious activity. *Structure* 1997;5(1):139–46.
- Ryffel B., Woerly G., Greiner B. et al. Distribution of the cyclosporine binding protein cyclophilin in human tissues. *Immunology* 1991;72(3):399–404.
- Doyle V., Virji S., Crompton M. Evidence that cyclophilin A protects cells against oxidative stress. *Biochem J* 1999;341(Pt 1):127–32.
- Seko Y., Fujimura T., Taka H. et al. Hypoxia followed by reoxygenation induces secretion of cyclophilin A from cultured rat cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;317(1):162–8.
- Jäschke A., Mi H., Tropschug M. Human T cell cyclophilin18 binds to thiol-specific antioxidant protein Aop1 and stimulates its activity. *J Mol Biol* 1998;277(4):763–9.
- Hu B.R., Martone M.E., Jones Y.Z., Liu C.L. Protein aggregation after transient cerebral ischemia. *J Neurosci* 2000;20(9):3191–9.
- Colgan J., Asmal M., Neagu M. et al. Cyclophilin A regulates TCR signal strength in CD4+ T cells via a proline-directed conformational switch in I κ B. *Immunity* 2004;21(2):189–201.
- Sherry B., Yarlett N., Strupp A., Cerami A. Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(8):3511–5.
- Obchoei S., Wongkhan S., Wongkham C. et al. Cyclophilin A: potential functions and therapeutic target for human cancer. *Med Sci Monit* 2009;15(11):221–32.
- Suzuki J., Jin Z.G., Meoli D.F. et al. Cyclophilin A is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2006;98(6):811–7.
- Khromykh L.M., Kulikova N.L., Anfalova T.V. et al. Cyclophilin A produced by thymocytes regulates the migration of murine bone marrow cells. *Cell Immunol* 2007;249(1):46–53.
- Bharadwaj U., Zhang R., Yang H. et al. Effects of cyclophilin A on myeloblastic cell line KG-1 derived dendritic like cells (DLC) through p38 MAP kinase activation. *J Surg Res* 2005;127(1):29–38.
- Xu Q., Leiva M.C., Fischkoff S.A. et al. Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin. *J Biol Chem* 1992;267(17):11968–71.
- Damsker J.M., Bukrinsky M.I., Constan S.L. Preferential chemotaxis of activated human CD4+ T cells by

- extracellular cyclophilin A. *J Leukoc Biol* 2007;82(3):613–8.
23. Gwinn W.M., Damsker J.M., Falahati R. et al. Novel approach to inhibit asthma-mediated lung inflammation using anti-CD147 intervention. *J Immunol* 2006;177(7):4870–9.
 24. Arora K., Gwinn W.M., Bower M.A. et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses. *J Immunol* 2005;175(1): 517–22.
 25. Nabeshima K., Iwasaki H., Koga K. et al. EMMPRIN (basigin/CD147): matrix metalloproteinase modulator and multifunctional cell recognition molecule that plays a critical role in cancer progression. *Pathol Int* 2006;56(7): 359–67.
 26. Yurchenko V., Constant S., Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins. *Immunology* 2006;117(3):301–9.
 27. Coste I., Gauchat J.F., Wilson A. et al. Unavailability of CD147 leads to selective erythrocyte trapping in the spleen. *Blood* 2001;97(12):3984–8.
 28. Kontinen Y.T., Li T.F., Mandelin J. et al. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):275–80.
 29. Damsker J.M., Okwumabua I., Bukrinsky M.I., Constant S.L. Contribution of cyclophilin-CD147 interactions in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2006;176:47.
 30. Nigro P., Pompilio G., Capogrossi M.C. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis* 2013;4:e888.
 31. Iacono K.T., Brown A.L., Greene M.I., Saouaf S.J. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol* 2007;83(3):283–95.
 32. Yang H., Chen J., Yang J. et al. Cyclophilin A is upregulated in small cell lung cancer and activates ERK1/2 signal. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;361(3):763–7.
 33. Li M., Zhai Q., Bharadwaj U. et al. Cyclophilin A is overexpressed in human pancreatic cancer cells and stimulates cell proliferation through CD147. *Cancer* 2006;106(10):2284–94.
 34. Semba S., Huebner K. Protein expression profiling identifies cyclophilin A as a molecular target in Fhit-mediated tumor suppression. *Mol Cancer Res* 2006;4(8):529–38.
 35. Li Z., Zhao X., Bai S. et al. Proteomics identification of cyclophilin a as a potential prognostic factor and therapeutic target in endometrial carcinoma. *Mol Cell Proteomics* 2008;7(10):1810–23.
 36. Schlegel A.J., Redzic J.S., Porter C.C. et al. Solution characterization of the extracellular region of CD147 and its interaction with its enzyme ligand cyclophilin A. *J Mol Biol* 2009;391(3):518–35.
 37. Gabison E.E., Hoang-Xuan T., Mauviel A., Menashi S. EMMPRIN/CD147, an MMP modulator in cancer, development and tissue repair. *Biochimie* 2005;87(3–4):361–8.
 38. Davies B., Miles D.W., Happerfield L.C. et al. Activity of type IV collagenases in benign and malignant breast disease. *Br J Cancer* 1993;67(5):1126–31.
 39. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(3):161–74.
 40. Tang Y., Nakada M.T., Kesavan P. et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer stimulates tumor angiogenesis by elevating vascular endothelial cell growth factor and matrix metalloproteinases. *Cancer Res* 2005;65(8):3193–9.
 41. Choi K.J., Piao Y.J., Lim M.J. et al. Overexpressed cyclophilin A in cancer cells renders resistance to hypoxia- and cisplatin-induced cell death. *Cancer Res* 2007;67(8):3654–62.
 42. Chen S., Zhang M., Ma H. et al. Oligo-microarray analysis reveals the role of cyclophilin A in drug resistance. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(3):459–69.
 43. Grigoryeva E.S., Cherdyntseva N.V., Karbyshev M.S. et al. Expression of cyclophilin A in gastric adenocarcinoma patients and its inverse association with local relapses and distant metastasis. *Pathol Oncol Res* 2014;20(2):467–73.