

S100 уургийн биологи, эмнэлзүйн ач холбогдол

(Тойм өгүүлэл)

Мөнгөн Б.^{1,3}, Ганболд Л.¹, Мөнхцэцэг Ж.²

¹АШУУИС, АУС, Яаралтай тусламж, мэдээгүйжүүлэг судлалын тэнхим

²АШУУИС, Био-АС, Биохимийн тэнхим

ЭХЭМҮТ

Цахим шуудан: mungunbanzar@gmail.com

Biological and clinical aspects of S100 Proteins

Mungun B.^{1,3}, Ganbold L.¹, Munkhtsetseg J.²

¹MNUMS, School of Medicine, Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology

²MNUMS, School of Biomedicine, Department of Biochemistry

NCMCH

e-mail: mungunbanzar@gmail.com

S100 proteins regulate intracellular processes such as cell growth and motility, cell cycle regulation, transcription and differentiation. S100 proteins represent the largest subgroup in the EF-hand Ca^{2+} -binding protein family. The S100 protein family consists of 24 members functionally distributed into three main subgroups: those that only exert intracellular regulatory effects, those with intracellular and extracellular functions and those which mainly exert extracellular regulatory effects.

Within cells, S100 proteins are involved in aspects of regulation of proliferation, differentiation, apoptosis, Ca^{2+} homeostasis, energy metabolism, inflammation and migration/invasion through interactions with a variety of target proteins including enzymes, cytoskeletal subunits, receptors, transcription factors and nucleic acids. S100 proteins have received increasing attention due to their close association with several human diseases including cardiomyopathy, neurodegenerative disorders and cancer. They have also been proven to be valuable in the diagnostic of these diseases, as predictive markers of improving clinical management, outcome and survival of patients and are considered having a potential as drug targets to improve therapies.

Keywords: S100 proteins, brain injury, cancer marker, human

Pp. 67-74, Pictures 2, References 51

Оршил

1965 онд Blake W. Moore нар нь "S100" уургийг үхрийн тархинаас анх ялган авсан бөгөөд аммонийн сульфатын ханасан уусмалд 100 хувь уусч байсан тул ийнхүү [1,2].

T.Isobe T. Okuyama нарын судлаачид S100 уураг нь димер бүтэцтэй, альфа, бета ба бета 2 дэд нэгж бүхий S100A ба S100B хоёр бүрэлдэхүүн хэсгээс бүрдсэнийг илрүүлсэн байна [2]. Сүүлийн жилүүдэд хийсэн судалгаагаар S100 уураг нь зөвхөн мэдрэлийн эд төдийгүй сээр нуруутан амьтдын олон төрлийн эдэд нийлэгждэг болохыг тогтоосон байна.

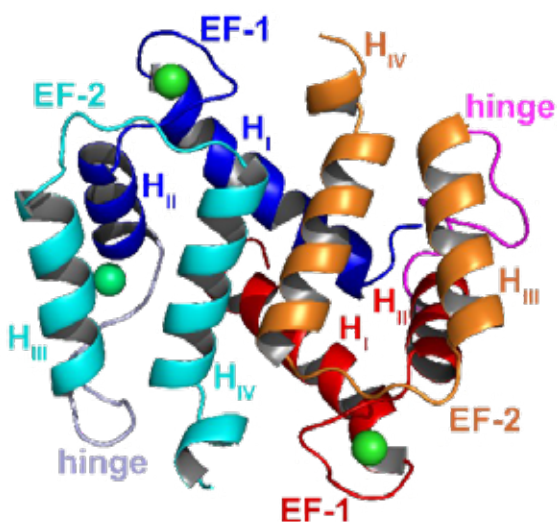
Үүний дараа S100-тай холбоотой олон уургийг илрүүлсэн бөгөөд одоогоор энэ бүлгийн 25 гишүүнийг нээгээд байна [3-5].

S100 уургууд нь Ca^{2+} холбогдох EF гогцоо уургийн бүлийн хамгийн том дэд бүлгийг төлөөлдөг. Кальмодулин, тропонин-С ба ихэнх S100 уургууд нь Ca^{2+} ионы дохио дамжилтанд оролцдог уургууд гэж тооцогддог бөгөөд бүгд EF гогцоо бүхий кальци-холбогч домен агуулсан байдаг. S100 уургууд нь гогцоогоор холбогдсон кальци холбох хоёр өөр EF гогцоотой (мушгиа-гогцоо-мушгиа хэлбэртэй) (Picture 1). Каноник С төгсгөлийн кальци холбох EF гогцоо нь бүх EF гогцоотой уурганд түгээмэл байдаг бол N төгсгөлийн EF гогцоо нь каноник бус байдаг. S100 уургууд нь аминхүчлийн өвөрмөц дарааллаар ялгардаг ба эсийн дотор анти-параллель гетеро ба гомодимер хэлбэрээр агуулагддаг [5, 6].

S100 уургийн эсийн доторхи үүрэг нилээд сайн судлагджээ. Энэ уураг нь эсийн доторхи

эсийн өсөлт хөгжил, хөдөлгөөн, апоптоз, эсийн мөчлөгийн зохицуулалт, транскрипци ба ялгаран хөгжих зэрэг үйл ажиллагааг зохицуулж, эсийн олон төрлийн замуудад оролцож, үрэвсэл зэрэг процесст чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болох нь тогтоогджээ. S100 уураг нь энэ бүлийн хамгийн том дэд бүлгийг төлөөлдөг бөгөөд ревматоид артрит, цочмог эмгэгүүдийн үед эд эсэд өвөрмөц байдлаар илэрдэг тул сүүлийн жилүүдэд судлаачдын анхаарлыг улам бүр татаж байна. Зарим төлөөлөгчид нь эсийн гадна ялгарч, цитокинтэй төстэй идэвхи үзүүлж, паракрин нөлөө бүхий гликозилжилтийн эцсийн бүтээгдэхүүнүүдийн хүлээн авуураар (ГЭБХА) дамжуулан нейроныг гэмтлийн дараах болон хөгжлийн үедээ эргэн сэргэхийг дэмжих үйл явцад оролцдог байна. Хүний 24 төрлийн S100 генийн 19 нь (S100 уураг, A бүлэг) 1q21 хромосомд байрладаг. S100A11P-ийн бусад генүүд нь 7q22-q3, S100B нь 21q22, S100G нь Xp22, S100P нь 4p16, S100Z нь 5q13 хромосомд байрладаг байна [7].

Picture 1. Dimer structure of S100 proteins.
The monomers of the S100A3 dimer are depicted in red and blue, respectively. Each monomer consists of two EF-hands connected by a hinge region.



S100 уургуудийн эсийн доторхи үүрэг

S100A1

Хөндлөн судалт булчингийн ширхгүүд, кардиомиоцит болон мэдрэлийн эсийн төрлүүдэд тодорхой хэмжээгээр илэрдэг. Эсийн дотор цитоплазм, митохондрид илэрдэг. S100A1 нь зүрхний RyR2, Ca²⁺-АТФаз энзимийн саркоплазмын торлогтой харилцан үйлчилснээр Ca²⁺ солилцоонд нөлөөлж, агших чадварыг сайжруулдаг. S100A1 -ийн

дутагдал нь саркоплазмын торлог бүрхэвчийн Ca²⁺ агууламж, урсгалд нөлөөлж, зүрхний үйл ажиллагааг муутгаж, зүрхний дутагдалд хүргэдэг байна [8].

S100A2

S100A2 нь олон төрлийн хорт хавдрын үед буурдаг бөгөөд цөмгүй байх нь тавилан муутай холбоотой. S100A2 нь хавдрыг дарангуйлдаг уурагтай холбогддог p53-г шилжин идэвхжүүлэх ба p53-ыг хүчжүүлдэг нь гол механизм юм.

S100A2 нь зарим хорт хавдрын үеийн зохицуулгад оролцдог бөгөөд бусад үйл ажиллагаа нь тодорхойгүй байна [9].

S100A3

S100A3-S100A3 нь үсний угын эс болон зарим астроцитом тохиолдолд их хэмжээгээр илэрдэг. Эпители эсийн ялгарал, Ca²⁺ хамааралтай үсний кутикул бүрхүүлийн хамгаалалт үүсэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Энэ нь цистейн маш ихээр агуулдаг учраас үс гэмтэхээс хамгаалж чаддаг байна [10].

S100A4

Эсийн оршин тогтнох, хөдөлгөөн зэрэгт нөлөөлж, хавдартай өвчтөнүүдийн тавиланг илэрхийлдэг [11].

S100A5

Давсагны хорт хавдар болон дахилтат менингиома үед нэмэгддэг ба биологийн үүрэг нь тодорхойгүй байна [12, 13].

S100A6

S100A6-S100A6 нь эсийн ялгарал хөгжил, цитоскелетал динамик болон хавдар үүсэх үйл явцтай холбоотой гэж үздэг [14].

S100A7

Хөхний хорт хавдрын агрессив шинж чанарыг дэмждэг. Хөхний хорт хавдрын үед үрэвслийн урьдал үеийн цитокинууд нь S100A7-ийн түвшинг зохицуулдаг [15].

S100A8/S100A9

Кератиноцит дахь S100A8 ба S100A9 түвшин хэт ихсэх нь NADPH оксидазын идэвхийг нэмэгдүүлж, хүчилтөрөгчийн чөлөөт радикалуудын (ХЧР) түвшинг нэмэгдүүлдэг. Элэгний хорт хавдрын эсүүдэд хоёр уураг хамт илрэх нь ХЧР-ын хэмжээг нэмэгдүүлж, апоптозд тэсвэртэй байдал, эсийн амьдрах чадварт нөлөөлөх замаар хорт хавдрын явцыг дэмждэг [16].

S100A10

S100A10 нь мембраны зарим уургуудыг хавсарга 2-д холбосноор мембран руу шилжихэд болон эсвэл мембраны тодорхой хэсэгт бэхлэхэд

тусалдаг. S100A10 нь нейротрофиноор өдөөгддөг [17]. Саяхан S100A10/annexin 2/ANNAK гурвалсан бүрдэл нь мембраныг нөхөн сэргээх платформ болох талаархи саналыг дэвшүүлсэн байна. S100A10 нь хүний болон мэрэгч амьтдын сэтгэл гутралын эсрэг зохицуулалтыг бууруулдаг. Энэ нь тодорхой серотонины хүлээн авууруудтай харилцан үйлчилдэгтэй холбоотойгоор антидепрессант эмийн үйлчилгээ, электротаталтын механизмд нөлөөлдөг [18].

S100A11

S100A11 нь ДНХ-ээс хамааралтай АТФ-аза болох Rad54B холбогдож ДНХ-ийн эвдрэлийг нөхөн сэргээхэд оролцдог. Мөн эпидермисийн өсөлтийн хүчин зүйл (EGF)-ийг нэмэгдүүлснээр эсийн өсөлтийг нэмэгдүүлдэг [19].

S100A12

S100A12 нь нейтрофильд агуулагддаг бөгөөд эсийн араг ясны бүтцүүд болон мембраны харилцан үйлчлэлийг зохицуулдаг. S100A12 нь судасны өөрчлөлтөд чухал үүрэгтэй бөгөөд хүний аортын цүлхэнгийн үед илэрдэг. Хэт ихээр ихсэх нь судасны гөлгөр булчингийн эсийн үйл ажиллагааны алдагдлыг үүсгэдэг [20].

S100A13

S100A13 нь фибробласт, остеобласт, меланома зэрэг хэд хэдэн төрлийн эсүүдээс стрессээс үүдэлтэй үүсдэг фибробласт өсөлтийн хүчин зүйлийг (FGF)-1 ба IL-1 α ялгаруулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [21].

S100A14

S100A14 нь p53 замд нөлөөлснөөр хорт хавдрыг дарангуйлах үүрэг гүйцэтгэдэг хэмээн үзэж байна [22].

S100A15

Одоогоор S100A15-ийн эсийн доторх үүргийн талаар бүртгэгдээгүй байгаа бөгөөд голчлон эсийн гадна үүрэг гүйцэтгэдэг [23].

S100A16

S100A16 нь хэд хэдэн хавдрын үед нэмэгддэг. Энэ нь адипогенезийг дэмжих үүрэгтэй ба инсулины мэдрэг байдалд сөргөөр нөлөөлдөг [24].

S100B

S100B уураг нь харьцангуй бага буюу 10-22kDa молекул жинтэй, сул хүчиллэг шинж чанартай, гомодимер бүтэцтэй кальци холбогч уураг ба 21q22 хромосом дээр кодлогдсон байдаг [25].

S100B уураг нь эсийн доторхи кальци холбогч уураг ба ихэвчлэн хөгжил гүйцсэн, судасны эргэн

тойрон дахь астроцит эсүүд, төв мэдрэлийн тогтолцооны (TMT) зарим эсүүд, олигодендрит эсүүд, Шванны эсүүд, эпендимоцит, глиаль эс, меланоцит, хондроцит, адипоцит, арьсны Лангерхансын эсүүд, бөөрний эпители эс, төмсөгний Лейдиг эсүүд, араг ясны булчингийн ширхэгт илүүтэй агуулагддаг ба эсийн гадна болон дотоод зохицуулгын үүрэгтэй [26].

S100B нь апоптозыг дарангуйлах үүрэгтэй. Энэ нь тархи, мөгөөрс, араг ясны булчингийн хөгжил, нөхөн төлжилт, тархины гэмтэл, мэдрэлийн дегенератив үйл явцын дараа астроцитуудыг идэвхжүүлэх, шигдээсийн дараа кардиомиоцитыг өөрчлөх, түүнчлэн меланомагенез ба глиомагенез зэрэгт чухал нөлөө үзүүлж болох юм [27-29].

S100B нь астроцитэд их хэмжээгээр агуулагддаг ба бага хэмжээгээр мэдрэлийн эсийн тодорхой популяциудад агуулагддаг бөгөөд түүний сийвэнгийн хэмжээ ихсэх нь сэтгэлийн хямрал [30] болон шизофренидэй эерэг хамааралтай байдаг [31].

Арьсны меланома [32], хөхний хорт хавдар [33] өвчтэй өвчтөнүүдийн ийлдэс дэх S100B-ийн түвшин нь тавилан тодорхойлох ач холбогдолтой юм. S100B-ийн сийвэнгийн түвшин нь тархины хүнд гэмтлийг дүгнэх, урьдчилан таамаглахад мөн ач холбогдолтой байж болох юм [34].

S100G

S100G нь S100 дэд бүлгийн бүрэн гишүүн биш бөгөөд ганц мономер бүлгийг төлөөлдөг. Гол үүрэг нь ихэнх эдүүдэд цитозолын Ca²⁺ буферийн үүрэг гүйцэтгэдэг. Хоёр дахь үүрэг нь фосфолипидтэй харилцан үйлчилж мембранаар S100 уургийг тээвэрлэхэд оролцдог [35].

S100P

S100P нь эзрин/радиксин/моэзинтэй харилцан үйлчилж, улмаар эзринийг идэвхжүүлж, хавдрын эсийн эндотелийн нэвтрэх шилжилт хөдөлгөөнийг идэвхжүүлдэг [36].

S100Z

S100Z түвшин хэд хэдэн хавдрын үед буурдаг, гэхдээ тодорхой үүрэг гүйцэтгэдэг талаар мэдээлээгүй байна [37].

S100 уургуудын эсийн гаднах үүрэг

S100A4

Лейкоцитын шилжилт хөдөлгөөнд янз бүрийн нөлөө үзүүлдэг. S100A4 нь гөлгөр булчингийн эсийн хөдөлгөөн болон пролиферацийг сайжруулснаар зүрх хамгаалах үйлчилгээтэй

байж болох ба магадгүй интим давхаргын гиперплази, артерийн судас булчинжих, зүрхний миоцит эсийн өсөлт хөгжилт, амьдрах, ялгаран хөгжихийг дэмждэг байж болох юм [38-41].

S100A6

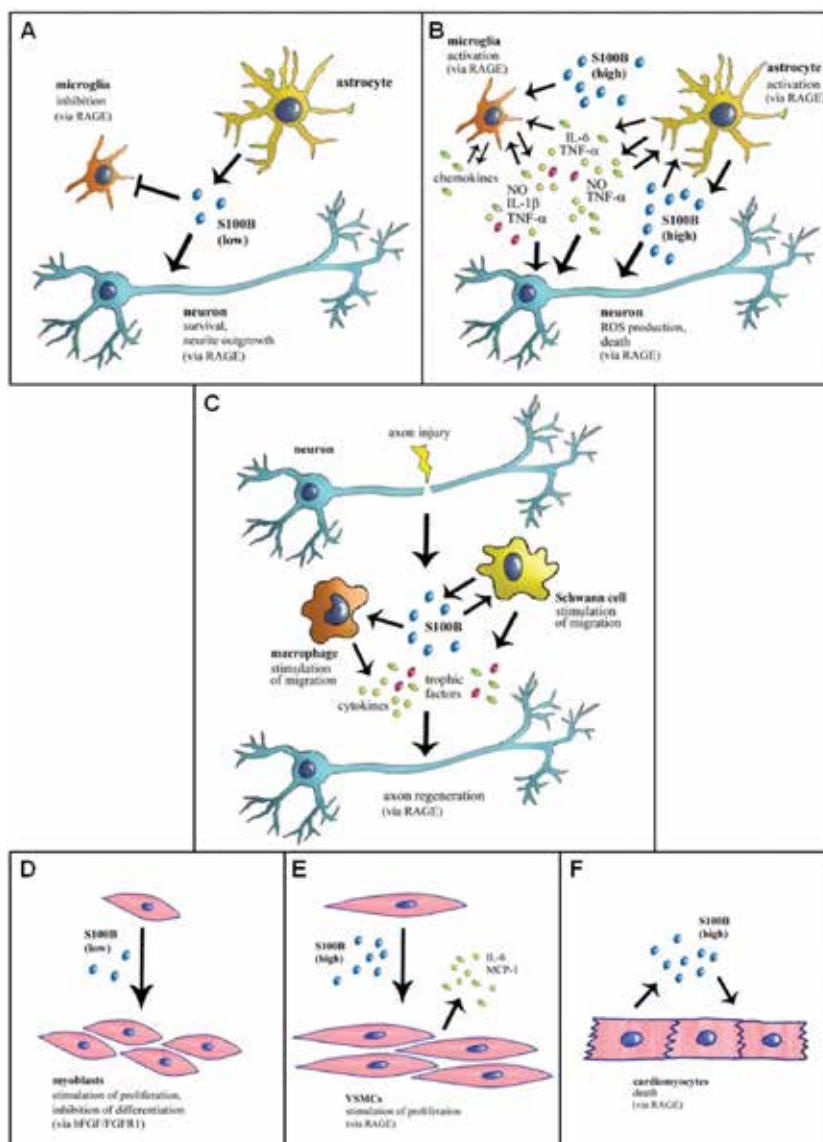
Зарим эсүүдэд шүүрлийн процессыг зохицуулдаг байх ба трофобластаар лактоген II-ийн шүүрлийг идэвхжүүлж, нойр булчирхайн арлын эсүүдээс инсулин ялгарахыг дэмждэг. S100A6 нь шигүү мөхлөгт эсүүдээс ялгардаг гистаминыг дарангуйлснаар харшлын урвалын зохицуулгад оролцоно [42-44].

S100A7

S100A7 (Psoriasin) нь арьсны үрэвсэлт өвчнүүдийн үед их хэмжээгээр илэрдэг. Мөн нянгийн эсрэг үйлдэлтэй [45-47].

S100B

S100B уураг нь бага концентрацитай үед астроцитын пролиферацийг идэвхжүүлж, түвшин ихэссэн бол астроцитын үрэвслийн идэвхийг дэмждэг [48] (Picture 2).



Picture 2. Schematic representation of proposed extracellular effects of S100B on neurons microglia, astrocytes, myoblasts, Vascular smooth muscle cells (VSMC), cardiomyocytes, and peripheral nerves. (A) In normal physiological conditions S100B secreted by astrocytes exerts trophic effects on neurons and modulates microglial activity by engaging receptor for advanced glycation end products (RAGE). (B) When present in the brain extracellular space at high concentrations, S100B activates microglia and astrocytes thus participating in the inflammatory response and is toxic to neurons by excessively stimulating RAGE. (C) In acute peripheral nerve injury S100B released from activated Schwann cells

promotes macrophages and Schwann cell migration and the release of trophic factors via RAGE engagement thereby participating in peripheral nerve regeneration. (D) At subnanomolar-nanomolar doses S100B stimulates myoblast proliferation and inhibits myoblast differentiation by enhancing bFGF/FGFR1 signaling. However, in low-density myoblast cultures and at the very beginning of skeletal muscle regeneration, S100B engages RAGE in activated muscle satellite cells thereby stimulating proliferation and activating the myogenic program. (E) At high doses S100B stimulates VSMC proliferation and secretion of IL-6 and MCP-1 from VSMCs via RAGE engagement thus potentially participating in atherogenesis. (F) At high doses S100B causes cardiomyocyte apoptosis via RAGE engagement [17].

Эсийн гаднах биологийн үүргийн хувьд астроцит эсээс ялгарч глиаль, нейрон, микроглиаль эсүүдэд аутокрин, паракрин нөлөө үзүүлэх ба энэ нь концентрациас хамааралтай, наномоляр түвшинд буюу физиологийн нөхцөлд тэжээлийн нөлөө ('Jekyll side'), концентраци ихэссэн микромоляр түвшинд хортой нөлөө ('Hyde side') үзүүлдэг. Бага концентрацитай буюу наномоляр түвшинд S100B уураг нь мэдрэлийн эсийн хөгжлийг дэмжих, мэдрэлийн эсийг хамгаалах, булчингийн хөгжлийн зохицуулгад оролцдог байна.

S100 УУРАГ НЬ ӨВЧНИЙ МАРКЕР БОЛОХ НЬ

S100A4 нь хавдрын үсэрхийллийг өдөөгч үүрэгтэй, бүдүүн гэдэс, шулуун гэдэс, ходоодны анхдагч хавдар үсэрхийлснийг илэрхийлэх ба өвчтөний амьдрах чадвар буурахтай холбоотой байв.

Сийвэнд S100A8/A9 болон S100A12 түвшин олон төрлийн халдвар, цочмог болон архаг үрэвсэлт өвчнүүд, таргалалт, Альцгеймерийн өвчний үед өндөр байдаг.

Сүүлийн үед ходоод гэдэсний үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн цус ба өтгөнд S100A8/A9, S100A12 хэмжиж байна. Өтгөнд хийх инвазив бус сорил нь ялангуяа хүүхдийн практикт өндөр ач холбогдолтой бөгөөд бүдүүн гэдэсний үрэвсэлт өвчний (IBD) үед ялган оношлох, хянах, эсвэл өвчний дахилтыг тодорхойлох маркер болгон ашиглаж болно. S100A8/S100A9 түвшин нэмэгдэх тусам зүрх судасны өвчлөлийн эрсдэл нэмэгдэж байгааг харуулсан судалгаа бий бөгөөд уг уургийн хамгийн өндөр түвшинтэй өвчтөнүүдэд эрсдэл хоёр дахин нэмэгдсэн байна. Үений үрэвсэлтэй өвчтөнүүдэд S100A8/S100A9-ийн түвшин мөн нэмэгддэг ба хэрлэгийн гаралтай үений үрэвслийн эхний үе шатанд байгаа өвчтөнүүдийн эмчилгээний дараа эмнэлзүйн сайжралыг урьдчилан таамаглаж болох маркер хэмээн үзэж байгаа юм.

S100A12 нь уушгины зарим эмгэгийн үед үр дүнтэй маркер байж болох юм. Цэрэнд тухайн уургийн түвшин ихэссэнээр эозинофилийн гуурсан хоолойн багтраа өвчнийгүнэлэхэд ач холбогдолтой. S100A9-ийн хэт их ихсэлт нь

уушигны хорт хавдартай өвчтөнүүдэд тавилан муутай холбоотой бөгөөд өвчний эхний үе шатанд ч өндөр эрсдэлийг тодорхойлж болно [49].

Нойр булчирхайн аденокарциномын үед S100A11-ийн түвшин өндөр байх нь хавдрын чухал маркер бөгөөд мэс заслын эмчилгээ хийлгэсэн өвчтөнүүдийн хувьд таагүй үр дүнтэйг илэрхийлнэ [50].

Сийвэнгийн S100B түвшин нь тархины цус харвалт, субарахноид цус хуралт зэрэг төв мэдрэлийн тогтолцооны гэмтлийн дараа 2-3 хоногийн дараа дээд цэгтээ хүрч нэмэгддэг ба биеийн байдал, үр дүнтэй шууд хамааралтай байсан. S100B нь астроцит эсэд их хэмжээгээр агуулагддаг ба бага хэмжээгээр мэдрэлийн эсийн тодорхой популяциудад агуулагддаг бөгөөд түүний сийвэнгийн хэмжээ ихсэх нь сэтгэлийн хямрал болон шизофренид эерэг хамааралтай байсан байна. Шизофрени, сэтгэл гутрал/хоёр туйлт эмгэгүүд, таргалалт зэрэг эмгэгүүдийн үед сийвэнгийн S100B түвшин ихсэх ба эдгээр нөхцөлд S100B-ийн эх үүсвэр нь мэдрэлийн эсвэл мэдрэлийн бус эсүүд болох нь тодорхойгүй байна.

Түүнчлэн ургийн төв мэдрэлийн тогтолцооны гажиг, трисоми 21 үед ураг орчмын шингэнд түвшин ихэссэн судалгаануудын дүгнэлт гарчээ. Төгсгөлд нь хэлэхэд, ийлдсийн S100B-ийн агууламж нь арьсны меланома болон хөхний хорт хавдартай өвчтөнүүдэд тавилан тодорхойлох ач холбогдолтой байсан байна [51].

Дүгнэлт

Хэвлэлийн материалаас үзэхэд S100 уургууд нь зарим өвчнийг оношлоход ихээхэн ач холбогдолтой болох нь нотлогдож байгаа бөгөөд энэ нь өвчтөний эмнэлзүйн байдал, үр дүн, амь аврагдах байдлыг дээшлүүлэхэд урьдчилан таамаглах маркер болгон хэрэглэх ба эмчилгээг сайжруулах зорилгоор эмийн бай молекул болгох боломжтой юм. S100B нь глиаль эсээс ялгардаг, кальци холбогч уураг ба

тархины цус харвалт, ишеми, гэмтэл, хордлогын шалтгаант өөрчлөлтийн дараа сийвэнд түвшин нь нэмэгддэг, мэдрэг чанар өндөр биомаркер байж болох юм гэж үзэж байна.

Ном зүй

- Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;19(6):739-744. doi:10.1016/0006-291X(65)90320-7
- ISOBE T, OKUYAMA T. The Amino-Acid Sequence of the α Subunit in Bovine Brain S-100a Protein. *Eur J Biochem.* 1981;116(1):79-86. doi:10.1111/j.1432-1033.1981.tb05303.x
- Kozlyuk N, Monteith AJ, Garcia V, Damo SM, Skaar EP, Chazin WJ. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens BT - Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily: From Basics to Medical Applications. In: Heizmann CW, ed. Springer New York; 2019:275-290. doi:10.1007/978-1-4939-9030-6_18
- Fritz G, Botelho HM, Morozova-Roche LA, Gomes CM. Natural and amyloid self-assembly of S100 proteins: Structural basis of functional diversity. *FEBS J.* 2010;277(22):4578-4590. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07887.x
- Heizmann CW, Fritz G, Schdfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci.* 2002;7(June). doi:10.2741/a846
- Donato R, Cannon B, Sorci G, et al. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med.* 2012;13(1):24-57. doi:10.2174/156652413804486214
- Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;322(4):1111-1122. doi:10.1016/J.BBRC.2004.07.096
- Ritterhoff J, Most P. Targeting S100A1 in heart failure. *Gene Ther.* 2012;19(6):613-621. doi:10.1038/gt.2012.8
- Wolf S, Haase-Kohn C, Pietzsch J. S100A2 in cancerogenesis: A friend or a foe? *Amino Acids.* 2011;41(4):849-861. doi:10.1007/s00726-010-0623-2
- Liu B, Sun WY, Zhi CY, et al. Role of S100A3 in human colorectal cancer and the anticancer effect of cantharidinate. *Exp Ther Med.* 2013;6(6):1499-1503. doi:10.3892/etm.2013.1344
- Gay S. Concise report The metastasis-associated protein S100A4 promotes the inflammatory response of mononuclear cells via the TLR4 signalling pathway in rheumatoid arthritis. 2017;(June). doi:10.1093/rheumatology/keu031
- Yao R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Montironi R, Eble JN, Cheng L. Expression of S100 protein family members in the pathogenesis of bladder tumors. *Anticancer Res.* 2007;27(5 A):3051-3058.
- Kondo T, Oka T, Sato H, Shinnou Y, Washio K. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by *Helicobacter pylori* infection promotes development. *Int J Oncol.* 2009;35(April 2014):547-557. doi:10.3892/ijo
- Leśniak W, Słomnicki ŁP, Kuźnicki J. Epigenetic control of the S100A6 (calcylin) gene expression. *J Invest Dermatol.* 2007;127(10):2307-2314. doi:10.1038/sj.jid.5700879
- Emberley ED, Niu Y, Curtis L, et al. The S100A7-c-Jun Activation Domain Binding Protein 1 Pathway Enhances Prosurvival Pathways in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2005;65(13):5696-5702. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3927
- Lim SY, Yuzhalin AE, Gordon-Weeks AN, Muschel RJ. Tumor-infiltrating monocytes/macrophages promote tumor invasion and migration by upregulating S100A8 and S100A9 expression in cancer cells. *Oncogene.* 2016;35(44):5735-5745. doi:10.1038/onc.2016.107
- Rezvanpour A, Santamaria-Kisiel L, Shaw GS. The S100A10-annexin A2 complex provides a novel asymmetric platform for membrane repair. *J Biol Chem.* 2011;286(46):40174-40183. doi:10.1074/jbc.M111.244038
- Warner-Schmidt JL, Chen EY, Zhang X, et al. A role for p11 in the antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor. *Biol Psychiatry.* 2010;68(6):528-535. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.029
- Murzik U, Hemmerich P, Weidtkamp-Peters S, et al. Rad54B Targeting to DNA Double-Strand Break Repair Sites Requires Complex Formation with S100A11. *Mol Biol Cell.* 2008;19:2926-2935. doi:10.1091/mbc.E07-11-1167

20. Bowman MH, Wilk J, Heydemann A, et al. S100A12 mediates aortic wall remodeling and aortic aneurysm. *Circ Res.* 2010;106(1):145-154. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.209486
21. Mohan SK, Rani SG, Kumar SM, Yu C. S100A13-C2A binary complex structure—a key component in the acidic fibroblast growth factor for the non-classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;380(3):514-519. doi:10.1016/J.BBRC.2009.01.143
22. Chen H, Yu D, Luo A, et al. Functional role of S100A14 genetic variants and their association with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69(8):3451-3457. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4231
23. Murray JI, Tonkin ML, Whiting AL, et al. Structural characterization of S100A15 reveals a novel zinc coordination site among S100 proteins and altered surface chemistry with functional implications for receptor binding. *BMC Struct Biol.* 2012;12(1):1. doi:10.1186/1472-6807-12-16
24. Liu Y, Zhang R, Xin J, et al. Identification of S100A16 as a novel adipogenesis promoting factor in 3T3-L1 cells. *Endocrinology.* 2011;152(3):903-911. doi:10.1210/en.2010-1059
25. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, et al. The S100B protein in biological fluids: More than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012;120(5):644-659. doi:10.1111/j.1471-4159.2011.07612.x
26. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2009;1793(6):1008-1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009
27. Tubaro C, Arcuri C, Giambanco I, Donato R. S100B in myoblasts regulates the transition from activation to quiescence and from quiescence to activation and reduces apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1813:1092-1104. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.11.015
28. Nguyen T-A, Menendez D, Resnick MA, Anderson CW. Mutant TP53 Posttranslational Modifications: Challenges and Opportunities. *Off J.* Published online 2014. doi:10.1002/humu.22506
29. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung U II, Kawaguchi H. S100A1 and S100B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep.* 2007;8(5):504-509. doi:10.1038/sj.embor.7400934
30. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K. Mood Disorders Are Glial Disorders: Evidence from In Vivo Studies. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010;2010. doi:10.1155/2010/780645
31. Rothermundt M, Ahn JN, Jürgens S. S100B in schizophrenia: An update. *Gen Physiol Biophys.* 2009;28:76-81.
32. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis. doi:10.1002/ijc.23794
33. McIlroy M, McCartan D, Early S, et al. Interaction of developmental transcription factor HOX11 with steroid receptor coactivator SRC-1 mediates resistance to endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70(4):1585-1594. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3713
34. Yates D. Serum levels of GFAP and S100B predict outcomes in TBI. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(2):63-63. doi:10.1038/NRNEUROL.2010.207
35. Malmendal A, Vander Kooi CW, Nielsen NC, Chazin WJ. Calcium-modulated S100 protein-phospholipid interactions. An NMR study of calbindin D9k and DPC. *Biochemistry.* 2005;44(17):6502-6512. doi:10.1021/bi050088z
36. Austermann J, Nazmi AR, Möller-Tidow C, Gerke V. Characterization of the Ca²⁺-regulated ezrin-S100P interaction and its role in tumor cell migration. *J Biol Chem.* 2008;283(43):29331-29340. doi:10.1074/jbc.M806145200
37. Gribenko A V., Hopper JE, Makhatadze GI. Molecular characterization and tissue distribution of a novel member of the S100 family of EF-hand proteins. *Biochemistry.* 2001;40(51):15538-15548. doi:10.1021/BI0114731
38. Reppel M, Sasse P, Piekorz R, et al. S100A1 enhances the L-type Ca²⁺ current in embryonic mouse and neonatal rat ventricular cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2005;280(43):36019-36028. doi:10.1074/jbc.M504750200

39. Botelho HM, Koch M, nter Fritz G, udio Gomes CM. Metal ions modulate the folding and stability of the tumor suppressor protein S100A2. *Authors J Compil a.* 2009;276:1776-1786. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.06912.x
40. Schmidt-Hansen B, Lrnes D, Grigorian M, et al. Extracellular S100A4(mts1) stimulates invasive growth of mouse endothelial cells and modulates MMP-13 matrix metalloproteinase activity. *Oncogene.* 2004;23(32):5487-5495. doi:10.1038/SJ.ONC.1207720
41. Semov A, Moreno MJ, Onichtchenko A, et al. Metastasis-associated protein S100A4 induces angiogenesis through interaction with Annexin II and accelerated plasmin formation. *J Biol Chem.* 2005;280(21):20833-20841. doi:10.1074/JBC.M412653200
42. Grum-Schwensen B, Klingelhufer J, Grigorian M, et al. Lung metastasis fails in MMTV-PyMT oncomice lacking S100A4 due to a T-cell deficiency in primary tumors. *Cancer Res.* 2010;70(3):936-947. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3220
43. Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP. S100A4: a common mediator of epithelial-mesenchymal transition, fibrosis and regeneration in diseases? *J Mol Med (Berl).* 2008;86(5):507-522. doi:10.1007/S00109-007-0301-3
44. Leśniak W, Słomnicki ŁP, Filipek A. S100A6 - new facts and features. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(4):1087-1092. doi:10.1016/J.BBRC.2009.10.150
45. Abtin A, Eckhart L, Mildner M, Gruber F, Schröder J-M, Tschachler E. Flagellin is the principal inducer of the antimicrobial peptide S100A7c (psoriasin) in human epidermal keratinocytes exposed to *Escherichia coli*. *FASEB J.* 2008;22(7):2168-2176. doi:10.1096/FJ.07-104117
46. Lee KC, Eckert RL. S100A7 (Psoriasin)--mechanism of antibacterial action in wounds. *J Invest Dermatol.* 2007;127(4):945-957. doi:10.1038/SJ.JID.5700663
47. Qin W, Ho L, Wang J, Peskind E, Pasinetti GM. S100A7, a novel Alzheimer's disease biomarker with non-amyloidogenic alpha-secretase activity acts via selective promotion of ADAM-10. *PLoS One.* 2009;4(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0004183
48. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *J Biol Chem.* 2000;275(51):40096-40105. doi:10.1074/JBC.M006993200
49. Kawai H, Minamiya Y, Takahashi N. Prognostic impact of S100A9 overexpression in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2011;32(4):641-646. doi:10.1007/S13277-011-0163-8
50. Xiao MB, Jiang F, Ni WK, et al. High expression of S100A11 in pancreatic adenocarcinoma is an unfavorable prognostic marker. *Med Oncol.* 2012;29(3):1886-1891. doi:10.1007/S12032-011-0058-Y
51. McIlroy M, McCartan D, Early S, et al. Interaction of developmental transcription factor HOXC11 with steroid receptor coactivator SRC-1 mediates resistance to endocrine therapy in breast cancer [corrected]. *Cancer Res.* 2010;70(4):1585-1594. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3713