

N° d'ordre : 2833

Université des Sciences et Technologies de Lille

THESE

présentée par

Sophie DESCAMPS-BAVEYE

pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université

Option : Sciences de la Vie et de la Santé

**Rôles de la lactoferrine dans la défense antibactérienne
et la régulation de la réponse inflammatoire induite par
les lipopolysaccharides et leurs récepteurs**

Soutenue le 19 décembre 2000 devant la commission d'examen :

Président : Docteur Joël MAZURIER

Rapporteurs : Docteur Jean-Marc CAVAILLON

Docteur Jean-Pierre GORVEL

Examineurs : Docteur Elisabeth ELASS-ROCHARD

Docteur David FERNIG

Docteur Philippe LASSALLE

Docteur Dominique LEGRAND

RESUME

La lactoferrine est une glycoprotéine présente dans de nombreux milieux de sécrétion et libérée des granules des neutrophiles durant l'inflammation. Les rôles biologiques décrits pour la lactoferrine sont centrés essentiellement sur la défense antimicrobienne et la réponse inflammatoire de l'organisme.

Dans un premier temps, nos études ont porté sur l'activité bactéricide de la lactoferrine. Dans ce cadre, nous avons étudié les interactions de la lactoferrine avec les porines, protéines ancrées dans la membrane externe des bactéries Gram négatif. Nous montrons que la lactoferrine se fixe sur les porines OmpC et PhoE d'*E. coli* purifiées ou intégrées dans la membrane des bactéries Gram négatif. Des études d'électrophysiologie démontrent que la lactoferrine limite la perméabilité membranaire de la porine OmpC. Par ailleurs, la lactoferrine accélère la lyse de bactéries exprimant OmpC ou PhoE en phase stationnaire. L'ensemble de ces résultats suggère que la lactoferrine interagit avec les porines à la surface des bactéries Gram négatif et exerce ainsi, en partie, son activité bactéricide.

Dans une deuxième étape, nous nous sommes intéressés au rôle de la lactoferrine dans la régulation du processus inflammatoire induit par les lipopolysaccharides (LPS) et leurs récepteurs. Dans ce contexte, nous montrons que la lactoferrine peut interagir avec le CD14 soluble (CD14s), un récepteur spécifique des LPS, qui est impliqué dans l'activation de l'endothélium. La fixation de la lactoferrine sur le CD14s et sur le complexe CD14s-LPS entraîne une inhibition de l'expression de molécules d'adhésion induite par le complexe CD14s-LPS à la surface des cellules endothéliales. Par ailleurs, la lactoferrine inhibe la fixation des LPS sur un autre récepteur, la sélectine L, et diminue ainsi la production de radicaux libres chez les neutrophiles. Ces travaux éclairent certains des mécanismes par lesquels la lactoferrine exerce ses activités anti-inflammatoires.

INTRODUCTION	1
GENERALITES	5
La réponse inflammatoire.....	5
I. Introduction.....	5
II. Le recrutement des cellules immunitaires sur le lieu de l'inflammation	8
II.1 Les sélectines et leurs ligands.....	8
II.1.1 La sélectine L	10
II.1.1.1 Mécanisme de régulation.....	10
II.1.1.2 Ligands	11
II.1.2 La sélectine P	14
II.1.2.1 Mécanisme de régulation.....	14
II.1.2.2 Ligands	14
II.1.3 La sélectine E.....	16
II.1.3.1 Mécanisme de régulation.....	16
II.1.3.2 Ligands	17
II.2 Les intégrines et leurs ligands	19
II.2.1 Les intégrines	19
II.2.1.1 Les principales intégrines impliquées dans le recrutement	19
II.2.1.2 Mécanisme d'activation des intégrines.....	21
II.2.2 Les ligands des intégrines	22
II.3 La diapédèse	24
III. Les molécules bactériennes exogènes pro-inflammatoires.....	25
III.1 Les LPS dans l'inflammation.....	25
III.1.1 Structure des LPS	27
III.1.1.1 L'antigène O.....	27
III.1.1.2 Le noyau ou "core"	27
III.1.1.3 Le lipide A.....	29
III.1.2 Conformation des LPS.....	29

III.1.3 Les récepteurs des LPS	30
III.1.3.1 CD14	30
III.1.3.2 Autres récepteurs.....	33
III.1.4 Les effets biologiques des LPS.....	36
III.1.4.1 Activation des monocytes-macrophages.....	36
III.1.4.2 Activation des neutrophiles.....	38
III.1.4.3 Activation des lymphocytes	40
III.1.4.4 Activation des cellules endothéliales	41
III.2 Les porines dans l'inflammation.....	43
III.2.1 Rôle des porines.....	43
III.2.2 Structure.....	44
III.2.2.1 Structure primaire.....	44
III.2.2.2 Structure tridimensionnelle	44
III.2.2.3 Relations structure-fonction des porines.....	46
III.2.3 Les effets biologiques des porines.....	46
III.3 Les peptidoglycanes et les acides lipotéichoïques	47
III.3.1 Les peptidoglycanes.....	47
III.3.1.1 Structure des peptidoglycanes.....	47
III.3.1.2 Activités biologiques des peptidoglycanes	47
III.3.2 Les acides lipotéichoïques	49
III.3.2.1 Structure des acides lipotéichoïques	49
III.3.2.2 Activités biologiques des acides lipotéichoïques.....	49
IV. Conclusion.....	50
La lactoferrine	51
I. Localisation et biosynthèse de la lactoferrine.....	51
I.1 Localisation.....	51
I.1.1 La lactoferrine des milieux de sécrétion.....	51
I.1.2 La lactoferrine issue des leucocytes	52
I.2 Gène et régulation génique de la lactoferrine	54
I.2.1 Le gène de la lactoferrine	54

I.2.2 Régulation du gène de la lactoferrine.....	54
I.2.2.1 Régulation au cours de la différenciation	54
I.2.2.2 Régulation hormonale.....	55
I.2.2.3 Régulation transcriptionnelle	56
II. Structure de la lactoferrine.....	56
II.1 Structure protéique	56
II.1.1 Structure primaire	56
II.1.2 Structure tridimensionnelle	57
II.1.3 Les sites de fixation du fer	59
II.2 Structure des glycanes	61
II.3 Sites de reconnaissance de la lactoferrine avec ses ligands	61
II.3.1 Zone d'interaction de la lactoferrine avec le récepteur lymphocytaire.....	62
II.3.2 Zone d'interaction de la lactoferrine avec les protéoglycanes	62
II.3.3 Zone d'interaction de la lactoferrine avec le LRP ("lipoprotein receptor-related protein")	64
II.3.4 Zone d'interaction de la lactoferrine avec les LPS	65
III. Les récepteurs de la lactoferrine	66
III.1 Les récepteurs des cellules de mammifères	66
III.1.1 Les hépatocytes.....	66
III.1.1.1 Le LRP	66
III.1.1.2 La sous-unité majeure du récepteur des asialoglycoprotéines	67
III.1.2 Les entérocytes	68
III.1.3 Les cellules épithéliales de la glande mammaire.....	70
III.1.4 Les cellules du sang	71
III.1.4.1 Les neutrophiles	71
III.1.4.2 Les monocytes/macrophages.....	71
III.1.4.3 Les lymphocytes.....	72
III.1.4.4 Les plaquettes/mégacaryocytes	74
III.1.5 Les cellules du système nerveux central.....	74
III.2 Les récepteurs bactériens	76
III.2.1 Interaction avec les porines bactériennes	76
III.2.2 Interaction avec un récepteur spécifique	76

IV. Rôles biologiques de la lactoferrine	77
IV.1 Rôle dans l'absorption intestinale du fer	77
IV.2 Modulation de la prolifération cellulaire	78
IV.3 Régulation de la myélopoïèse	79
IV.4 Implication dans le système immunitaire	80
IV.4.1 Maturation des lymphocytes.....	80
IV.4.2 Modulation de l'activité cytotoxique des cellules mononucléées du sang.	81
IV.4.2.1 Modulation de l'activité cytotoxique des cellules NK.....	81
IV.4.2.2 Modulation de l'activité cytotoxique des monocytes	82
IV.5 Activité antibactérienne de la lactoferrine	82
IV.6 Implication de la lactoferrine dans la réponse inflammatoire.....	83
IV.6.1 Rôle modulateur de la lactoferrine dans la réponse inflammatoire	83
IV.6.1.1 Modulation de la migration des cellules immunitaires sur le	
lieu de l'infection.....	83
IV.6.1.2 Modulation des dommages oxydatifs liés à l'activation des	
cellules phagocytaires.....	84
IV.6.1.3 Modulation de l'activation des monocytes/macrophages	85
IV.6.1.4 Modulation de la production de cytokines	86
IV.6.1.5 Modulation de l'activation du complément	86
IV.6.1.6 Modulation du processus de coagulation	87
IV.6.2 Effets de la lactoferrine sur les activités biologiques induites par les	
LPS	88
IV.6.2.1 Modulation <i>in vitro</i> de l'activation des cellules immunitaires	
par les LPS.....	88
a. Modulation de l'activation des monocytes	88
b. Modulation de l'activation des neutrophiles.....	89
IV.6.2.2 Effets protecteurs de la lactoferrine <i>in vivo</i>	89
 V. Conclusion	 90
 RESULTATS PERSONNELS.....	 92

I. Objectifs	92
II. Etude de l'activité antibactérienne de la lactoferrine en relation avec sa fixation sur les porines	94
II.1 Introduction	94
II.2 Résultats	96
II.2.1 Article 1.....	95
II.2.2 Etude de l'effet de la lactoferrine sur les souches mutantes en phase stationnaire.....	106
II.3 Discussion et conclusion	106
III. Interaction de la lactoferrine avec le CD14s et le complexe CD14s-LPS : inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (sélectine E et ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales	110
III.1 Introduction.....	110
III.2 Résultats	112
III.2.1 Article 2	112
III.2.2 Résultats complémentaires à l'article	122
III.2.2.1 Effet de la lactoferrine sur la fixation du CD14s sur les HUVEC	122
III.2.2.2 Détermination des paramètres de fixation de la lactoferrine sur les HUVEC.....	122
III.3 Discussion et conclusion	122
IV. Effet de la lactoferrine sur la fixation des LPS par la sélectine L présente à la surface des neutrophiles	128
IV.1 Introduction.....	128
IV.2 Résultats : Article 3.....	129
IV.3 Discussion et conclusion.....	134
CONCLUSION GENERALE.....	135

APPENDICE TECHNIQUE 142

I. Matériels 142

I.1 Lactoferrines	142
I.1.1 Préparation de la lactoferrine	142
I.1.2 Préparation de la lactoferrine marquée à la biotine	142
I.1.3 Préparation de la lactoferrine immobilisée sur gel "Ultralink Hydrazide" ..	143
I.1.4 Préparation de la lactoferrine marquée au fer radioactif (⁵⁹ Fe).....	143
I.1.5 Préparation de la lactoferrine marquée à l'iode radioactif (¹²⁵ I)	144
I.1.6 Préparation des protéines dérivées de la lactoferrine	144
I.2 Anticorps anti-lactoferrine marqués à la fluorescéine	145
I.3 Porines	145
I.4 LPS et fragments de LPS	145
I.5 CD14s	145
I.6 Cellules	146
I.6.1 Souches d' <i>E. coli</i> porines déficientes.....	146
I.6.2 Cellules endothéliales.....	146
I.6.3 Neutrophiles	146

II. Méthodes 147

II.1 Fixation de la lactoferrine sur les porines purifiées.....	147
II.1.1 Immobilisation des porines sur membrane de nitrocellulose.....	147
II.1.2 Détermination du pH optimal de fixation	148
II.1.3 Quantification de la lactoferrine fixée sur les différentes porines	148
II.1.4 Analyse des paramètres de fixation par la méthode de Scatchard	148
II.1.5 Etude du domaine de fixation de la lactoferrine sur les porines	149
II.2 Méthodes bactériologiques.....	149
II.2.1 Détermination des paramètres de fixation de la lactoferrine sur les bactéries mutantes.....	149
II.2.1.1 Détermination des constantes de dissociation	149
II.2.1.2 Détermination du nombre de sites de fixation de la lactoferrine par bactérie	150
II.2.2 Détermination de la concentration minimale inhibitrice de la lactoferrine sur les bactéries Ec 1230, Ec 1231, Ec 1233 et Ec 1234.....	150

II.2.3 Etude de l'effet de la lactoferrine sur les bactéries mutantes en phase stationnaire.....	150
II.3 Méthodes électrophysiologiques	151
II.3.1 Préparation des solutions de vésicules d'asolectine.....	151
II.3.2 Préparation du septum.....	151
II.3.3 Injection des porines	153
II.3.4 Préparation des lactoferrines.....	153
II.4 Analyse de la fixation du CD14s sur la lactoferrine.....	153
II.4.1 Etude par la technique du biosenseur.....	153
II.4.2 Etude par chromatographie d'affinité	154
II.5 Etude de l'expression d'ICAM-1 et de la sélectine E sur les HUVEC	155
II.6 Etude de la fixation du CD14s sur les HUVEC	156
II.7 Détermination des paramètres de fixation de la lactoferrine sur les HUVEC.....	157
II.8 Etude de la fixation des LPS sur les neutrophiles	157
II.9 Effet de la lactoferrine sur la production de radicaux oxygène libres induite par les LPS dans les neutrophiles	158

BIBLIOGRAPHIE 159

ANNEXE 200

Article 4

Toute agression contre l'organisme induit une réaction inflammatoire qui va permettre à l'hôte de se défendre. Dans le cas d'une infection bactérienne à Gram négatif, ce phénomène complexe fait intervenir les lipopolysaccharides (LPS), puissants activateurs du système immunitaire et leurs récepteurs. Ces molécules, libérées dans la circulation lors de la lyse des bactéries, sont capables d'activer certaines cellules effectrices de l'immunité. Ce processus se déroule en plusieurs étapes mettant en jeu en particulier la libération de médiateurs pro-inflammatoires ainsi que le recrutement des leucocytes sur le lieu de l'inflammation. Chacune de ces étapes fait l'objet d'une régulation dont les mécanismes sont complexes. Un mauvais contrôle de ces mécanismes entraîne alors des effets néfastes pour l'organisme.

En effet, à haute concentration, les LPS peuvent provoquer une surproduction de médiateurs pro-inflammatoires qui entraîne une inflammation généralisée. Dans ce cas, les symptômes observés sont ceux du choc septique : hypotension, coagulation intravasculaire disséminée et destruction de tissus sains conduisant à la perte de fonction de nombreux organes. Dans 20 à 50 % des cas, ils conduisent à la mort de l'individu. La mortalité liée à ce phénomène constitue un problème clinique majeur.

Certains facteurs libérés des leucocytes polymorphonucléaires peuvent moduler ces mécanismes. Parmi ces facteurs, nous nous sommes intéressés à la lactoferrine, une glycoprotéine fixant le fer. La lactoferrine a été caractérisée dans de nombreux milieux de sécrétion ainsi que dans les granules secondaires des neutrophiles. La lactoferrine leucocytaire est libérée dans la circulation après dégranulation de ces cellules au niveau des sites inflammatoires. Les rôles de la lactoferrine sont mal définis. Cependant, elle est impliquée dans les mécanismes de défense de l'organisme et semble intervenir à chacune des étapes clés du processus inflammatoire.

La lactoferrine joue un rôle antibactérien en séquestrant le fer et en déstabilisant les membranes bactériennes. En effet, la lactoferrine entre en compétition avec les sidérophores bactériens pour la séquestration du fer libre et contribue ainsi à l'inhibition de la croissance des bactéries (Spik & Montreuil, 1983). En plus de cette activité, la lactoferrine déstabilise la membrane des bactéries Gram négatif et provoque la libération des LPS (Ellison *et al.*, 1988). La membrane externe devient alors plus fragile et sensible à l'action de certaines protéines antibiotiques (Ellison & Giehl, 1991). Cependant, les mécanismes de déstabilisation des membranes bactériennes ne sont pas connus. En effet, la lactoferrine se fixe sur le lipide A des LPS (Appelmelk *et al.*, 1994) mais cette région n'est pas accessible lorsque le LPS est ancré dans la membrane externe des bactéries. Cette observation suggère que ce n'est pas par

l'interaction directe de la lactoferrine avec le LPS qui peut expliquer la déstabilisation membranaire. L'équipe de Naidu a montré que les lactoferrines bovine et humaine se fixent sur les porines, protéines présentes dans la membrane externe des bactéries Gram négatif (Erdei *et al.*, 1994 ; Kishore *et al.*, 1991 ; Tigyi *et al.*, 1992). Nous avons émis l'hypothèse que la fixation de la lactoferrine sur les porines pouvait contribuer à ses propriétés antibactériennes. Nous avons donc étudié les caractéristiques de fixation de la lactoferrine sur les porines purifiées natives OmpC, OmpF et PhoE d' *E. coli* ainsi que sur des mutants isogéniques d' *E. coli* K12 déficients en porines. Par ailleurs, nous avons localisé les sites d'interaction de la lactoferrine avec ces molécules. Enfin, nous avons déterminé si la fixation de la lactoferrine sur les porines pouvait entraîner soit une gêne de la diffusion à travers la porine empêchant ainsi le passage de petites biomolécules (collaboration avec le Dr F. Pattus de l'ESB de Strasbourg), soit une déstabilisation plus facile de la membrane externe des bactéries.

Par ailleurs, la lactoferrine possède des propriétés anti-inflammatoires dont certaines pourraient s'expliquer par sa capacité à chélater les LPS. Au cours de l'infection, les LPS libérés des bactéries Gram négatif stimulent les cellules hôtes qui vont produire de larges quantités de médiateurs dont la libération excessive peut conduire au choc septique. Des travaux *in vitro* et *in vivo* ont démontré que la lactoferrine est capable de diminuer la libération de cytokines protégeant ainsi du choc septique. Ces effets ont été expliqués en partie par son interaction avec les LPS. Cependant, une protection optimale des animaux contre une septicémie provoquée nécessite l'injection de la lactoferrine 12 à 24 h avant celle de LPS (Machnicki *et al.*, 1993). Sur la base de cette observation, l'hypothèse d'une interaction directe entre la lactoferrine et certains des récepteurs des LPS a été émise. Le choc septique fait intervenir des récepteurs spécifiques des LPS, en particulier le CD14, mais aussi la sélectine L. Le LPS en se fixant sur le CD14 membranaire (CD14m) présent à la surface des monocytes/macrophages active ces cellules. Il existe également du CD14 soluble (CD14s), présent dans le sérum et capable de stimuler les cellules ne possédant pas de CD14m telles que les cellules endothéliales. L'activation de ces cellules par le LPS conduit à l'expression de molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement des leucocytes telles que la sélectine E et ICAM-1. Dans ce contexte, nous avons cherché à mettre en évidence des interactions d'une part entre la lactoferrine et le CD14s libre et, d'autre part, entre la lactoferrine et le complexe CD14s-LPS par la technique du biosenseur (collaboration avec le Dr D. Fernig de l'université de Liverpool) ainsi que par chromatographie d'affinité. Outre ces

interactions, nous avons déterminé leurs effets sur l'activité du complexe CD14s-LPS vis-à-vis des cellules endothéliales. Pour cela, nous avons introduit dans notre laboratoire la technique d'isolement des cellules endothéliales de cordons ombilicaux humains (HUVEC) apprise lors d'un stage dans le laboratoire du Dr Ph. Lassalle (Institut Pasteur, Lille).

Enfin, la sélectine L présente à la surface des neutrophiles a récemment été décrite comme un récepteur spécifique des LPS pouvant induire un signal de transduction se traduisant par la production de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène (Malhotra *et al.*, 1996a ; Malhotra & Bird, 1997). Il se pourrait que la lactoferrine puisse moduler cette production. Dans cette optique, nous avons étudié par cytofluorimétrie en flux l'effet de la lactoferrine sur la fixation des LPS sur les neutrophiles ainsi que sur la production intracellulaire de radicaux libres oxygénés induite par les LPS dans ces cellules.

L'ensemble des travaux que nous avons mené a fait l'objet des publications et communications suivantes :

Publications

1. Frédéric R. Sallmann, **Sophie Baveye-Descamps**, Franc Pattus, Valérie Salmon, Norica Branza, Geneviève Spik & Dominique Legrand. (1999) Porins OmpC and PhoE of *Escherichia coli* as specific cell-surface targets of human lactoferrin. *J. Biol. Chem.* **274** : 16107-16114.
2. **Sophie Baveye**, Elisabeth Ellass, Joël Mazurier, Geneviève Spik & Dominique Legrand. (1999) Lactoferrin : a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* **37** : 281-286.
3. **Sophie Baveye**, Elisabeth Ellass, Joël Mazurier & Dominique Legrand. (2000) Lactoferrin inhibits the binding of lipopolysaccharides to L-selectin and subsequent production of reactive oxygen species by neutrophils. *FEBS Lett.* **469** : 5-8.
4. **Sophie Baveye**, Elisabeth Ellass, Dave G. Fernig, Christophe Blanquart, Joël Mazurier & Dominique Legrand. (2000) Human lactoferrin interacts with soluble CD14 and inhibits the expression of endothelial adhesion molecules, E-selectin and ICAM-1, induced by the CD14-lipopolysaccharide complex. *Infect. Immun.* **68** : 6519-6525.

Communications orales

1. **Sophie Baveye-Descamps**, Frédéric Sallmann, Franc Pattus, Geneviève Spik & Dominique Legrand.
OmpC and PhoE porins of Escherichia coli as specific cell-surface targets of human lactoferrin. Binding characteristics and biological effects.
5^{ème} congrès de la Société Française de Microbiologie. 27-29 avril 1998. Lille (France).
2. Elisabeth Ellass-Rochard, Sophie Baveye-Descamps, Dominique Legrand & **Geneviève Spik**.
Lactoferrin : a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process.
Second international conference « Progression Intensive Care Medicine ». 28-30 mai 1998. Wroclaw (Pologne).
3. **Sophie Baveye**, Elisabeth Ellass, Joël Mazurier, Geneviève Spik & Dominique Legrand.
Lactoferrin : a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process.
IFCC/Beckman conference on inflammatory diseases and satellite conference on the diagnosis and therapy of the sepsis syndrome. 17-19 septembre 1998. Université de Regensburg (Allemagne).
4. Frédéric R. Sallmann, Sophie Baveye-Descamps, Franc Pattus, Valérie Salmon, Norica Branza, Geneviève Spik & **Dominique Legrand**.
Binding of human lactoferrin to E. coli porins : a biochemical study.
The 4th International Conference on Lactoferrin : structure, function and applications. 18-22 mai 1999. Hokkaido University Conference Hall, Sapporo (Japon).
5. **Sophie Baveye**, Elisabeth Ellass, Dave Fernig, Christophe Blanquart, Joël Mazurier & Dominique Legrand.
La lactoferrine interagit avec le complexe LPS-CD14 et inhibe l'expression de la sélectine E sur les cellules endothéliales.

Congrès annuel de la Société Française d'Immunologie. 24-26 novembre 1999. Lille (France).

La lactoferrine libérée des granules secondaires des leucocytes neutrophiles au niveau des sites inflammatoires est impliquée dans les mécanismes de défense de l'organisme et semble intervenir à chacune des étapes clés du processus inflammatoire. En particulier, elle joue un rôle antibactérien et module la réponse inflammatoire induite par les LPS. Ces effets s'expliquent en partie par la capacité de la lactoferrine à chélater les LPS (Elass-Rochard *et al.*, 1995 ; Van Berkel *et al.*, 1997) mais des mécanismes complémentaires interviennent également. En effet, la lactoferrine est capable de déstabiliser la membrane des bactéries Gram négatif en provoquant la libération des LPS (Ellison *et al.*, 1988). Il est peu probable que cet effet soit dû à une interaction directe de la lactoferrine avec les LPS puisqu'elle se fixe sur le lipide A des LPS (Appelmelk *et al.*, 1994) inaccessible au sein de la membrane bactérienne. Par ailleurs, la lactoferrine protège contre le choc septique quand elle est administrée avant les LPS, suggérant qu'elle puisse interagir avec d'autres molécules impliquées dans la réponse inflammatoire.

Afin d'élargir nos connaissances sur ces mécanismes, nous avons étudié l'activité antibactérienne de la lactoferrine en relation avec sa fixation sur les porines ainsi que son activité anti-inflammatoire sur les cellules endothéliales et sur les neutrophiles liée à son interaction avec les LPS et leurs récepteurs. Les conclusions que nous pouvons déduire de nos travaux sont les suivantes :

- **La lactoferrine se fixe sur les porines OmpC et PhoE d'*E. coli***

L'utilisation des porines purifiées non dénaturées, donc trimériques, nous a permis de montrer que la lactoferrine se fixe avec une forte affinité sur les porines OmpC et PhoE mais pas sur OmpF. Ces résultats confirment en partie et précisent ceux obtenus par Naidu et coll. (Erdei *et al.*, 1994 ; Kishore *et al.*, 1991 ; Tigyi *et al.*, 1992) qui mettaient en évidence une fixation de la lactoferrine sur des monomères dénaturés de OmpC et OmpF.

Le domaine de fixation de la lactoferrine impliqué dans les interactions avec les porines OmpC et PhoE se situe dans la région N-terminale et plus particulièrement au niveau des résidus d'acides aminés 3-5, 28-34 et, dans une moindre mesure, 39-42. Ces acides aminés sont contenus dans un peptide de la lactoferrine appelé lactoferricine possédant par lui-même une activité bactéricide.

Enfin, des études réalisées sur des souches isogéniques mutantes d'*E. coli* K12 provenant du laboratoire du Dr J. Tommassen (Utrecht, Pays-Bas) montrent une fixation

préférentielle de la lactoferrine sur les souches exprimant les porines OmpC et PhoE à leur surface.

- **La lactoferrine diminue la conductance de la porine OmpC**

Dans le cadre de deux stages dans le laboratoire du Dr F. Pattus (ESB, Strasbourg), nous avons étudié la conductance de membranes dans lesquelles les porines OmpC ou PhoE ont été intégrées, en présence ou en absence de lactoferrine. En effet, les porines sont traditionnellement décrites comme des pores ouverts de façon permanente (Benz, 1988). Cependant, des polyamines telles que la cadavérine, qui est normalement associée à la membrane externe d'*E. coli*, permettent la fermeture des pores et pourraient donc être des régulateurs de l'activité des porines *in vivo* (Delavega & Delacour, 1995). Nous montrons que la lactoferrine, d'une manière similaire, induit des transitions ouverture/fermeture des pores de OmpC et gêne donc le passage des ions à travers la membrane. Cet effet est plus prononcé avec la lactoferrine humaine qu'avec la lactoferrine bovine. Les études de conductance n'ont pas mis en évidence une fixation de la lactoferrine sur PhoE. Cette contradiction apparente avec les études de fixation directe peut être expliquée par le fait que PhoE est sélectif pour les anions tandis que OmpC est sélectif pour les cations. Le canal de PhoE contient un résidu de lysine supplémentaire (Tucker *et al.*, 1991) par rapport aux autres porines, OmpC en particulier, qui pourrait empêcher l'interaction directe de la lactoferrine avec la zone de constriction du pore.

- **La lactoferrine exerce un effet antibactérien via les porines**

L'étude de la croissance des différentes souches mutantes d'*E. coli* en présence ou en absence de lactoferrine nous a permis de montrer que seule la croissance de la souche exprimant PhoE comme porine principale est totalement inhibée par la lactoferrine. Par ailleurs, la lactoferrine accélère la lyse des bactéries mutantes en phase stationnaire exprimant OmpC ou PhoE. Il est intéressant de constater que ces deux porines sont celles sur lesquelles la lactoferrine semble se fixer préférentiellement, qu'elles soient isolées ou présentes à la surface des bactéries.

Nous pouvons donc conclure que l'activité bactéricide de la lactoferrine s'exerce, au moins en partie, grâce à sa fixation sur les porines OmpC et PhoE d'*E. coli*. Des interactions étroites entre la lactoferrine et OmpC limitent les flux d'ions et de nutriments à travers la

membrane mais ne conduisent pas à une inhibition marquée de la croissance. Au contraire, l'affinité de la lactoferrine pour la porine PhoE est sensiblement plus faible que celle pour OmpC. Cette différence d'affinité pourrait expliquer l'incapacité de cette protéine à diminuer la perméabilité membranaire à travers PhoE. Néanmoins, la lactoferrine garderait la possibilité de se déplacer vers le lipide A de la membrane externe, favorisant ainsi la déstabilisation membranaire et la libération des LPS (Ellison *et al.*, 1988). Pour étayer cette hypothèse, il serait intéressant de doser les lipopolysaccharides libérés dans le milieu lors de l'incubation des souches mutantes en présence de concentrations croissantes en lactoferrine. Par ailleurs, nous avons effectué notre étude sur des bactéries mutantes possédant des LPS de type rugueux, c'est-à-dire ne possédant pas d'antigène O. Il faudrait élargir notre étude à des bactéries exprimant des LPS de type lisse afin de déterminer si, dans ce cas, la lactoferrine est encore capable d'interagir avec les porines. En effet, des travaux ont montré que des bactéries de type lisse fixent moins la lactoferrine et sont moins sensibles à son activité bactéricide que des bactéries de type rugueux (Tigyi *et al.*, 1992 ; Naidu *et al.*, 1993). Ainsi, la présence de l'antigène O sur les LPS pourrait gêner l'accessibilité des porines pour la lactoferrine.

- **La lactoferrine interagit avec le CD14s et avec le complexe CD14s-LPS**

Grâce à la technique du biosenseur et en collaboration avec le Dr D. Fernig (Université de Liverpool, Royaume-Uni), nous démontrons que la lactoferrine se fixe avec une haute affinité et spécifiquement au CD14s. Plusieurs travaux décrivent l'importance des 150 acides aminés N-terminaux du CD14 dans les interactions avec les LPS et dans la signalisation cellulaire (Viriyakosol & Kirkland, 1995 ; Juan *et al.*, 1995 a,b ; Stelter *et al.*, 1999). Cette partie de la molécule présente une concentration de charges négatives importante. Par ailleurs, la lactoferrine possède des séquences basiques qui lui permettent d'interagir avec différentes molécules anioniques telles les protéoglycanes et les LPS (Legrand *et al.*, 1997 ; Ellass-Rochard *et al.*, 1995 ; Van Berkel *et al.*, 1997). Ces différentes séquences sont probablement impliquées dans les interactions de haute affinité entre la lactoferrine et le CD14s conduisant à la formation d'un complexe stable entre ces deux glycoprotéines.

Par chromatographie d'affinité, nous démontrons que le complexe CD14s-LPS se fixe également à la lactoferrine mais que cette interaction est plus labile que celle détectée, en absence de LPS, entre le CD14s et la lactoferrine. De plus, la taille et la nature des LPS altèrent les caractéristiques de fixation du CD14s sur la lactoferrine, le lipide A-KDO-heptose étant la plus petite sous-unité des LPS modifiant de manière significative la force des

interactions entre la lactoferrine et le CD14s. En présence de LPS, la lactoferrine pourrait soit se fixer sur une séquence acide du CD14s laissée libre par les LPS dans le complexe CD14s-LPS, conduisant ainsi à la formation d'un complexe lactoferrine-CD14s-LPS, soit sur le lipide A des LPS, le CD14s interagissant grâce à son activité lectinique avec les KDO et les glycannes acylés des LPS (Cavaillon *et al.*, 1996 ; Dziarski *et al.*, 1998). Cette deuxième hypothèse signifierait la formation d'un complexe CD14s-LPS-lactoferrine.

- **La lactoferrine inhibe l'expression, induite par le complexe CD14s-LPS, de la sélectine E et d'ICAM-1 à la surface des HUVEC**

Ayant mis en évidence des interactions de haute affinité entre la lactoferrine et le CD14s, nous avons étudié leurs effets sur l'activité biologique du complexe CD14s-LPS. ICAM-1 et la sélectine E sont deux molécules d'adhésion dont l'expression est induite par les LPS en présence de CD14s. Nos résultats montrent que l'expression de ces molécules d'adhésion est inhibée par la lactoferrine, quel que soit l'ordre de présentation de cette glycoprotéine au CD14s et aux LPS. Ainsi, la fixation de la lactoferrine au CD14s conduit à la formation de complexes qui sont incapables d'activer les cellules endothéliales. Afin d'expliquer ce phénomène, l'interaction du CD14s avec les HUVEC a été étudiée en présence ou en absence de LPS et de lactoferrine. Nous démontrons que la lactoferrine n'influence pas la fixation du CD14s sur les cellules en présence de LPS. Ce résultat indique que l'inhibition de l'activation des cellules observée avec la lactoferrine n'est pas due à une diminution de la fixation du complexe CD14s-LPS sur les HUVEC. Par ailleurs, la lactoferrine permet la fixation du CD14s sur les cellules endothéliales en absence de LPS. Ce résultat est inattendu puisque le CD14s libre ne se lie pas avec les cellules endothéliales. Ainsi, en présence de lactoferrine, le CD14s et le complexe CD14s-LPS interagissent avec les HUVEC. Une explication à cette observation serait que le CD14s et le complexe CD14s-LPS sont dirigés vers les sites de fixation de la lactoferrine que nous avons mis en évidence en nombre important sur les HUVEC. Ces sites sont certainement représentés par des protéoglycanes. En effet, différentes études ont montré que la lactoferrine était capable de se fixer sur les protéoglycanes, en particulier sur les héparanes sulfates et les chondroïtines sulfates (Zou *et al.*, 1992 ; Legrand *et al.*, 1997 ; Damiens *et al.*, 1998a). Ces protéoglycanes sont présents à la surface des HUVEC (Hoogewerf *et al.*, 1997 ; Kuschert *et al.*, 1999). Cette hypothèse pourrait être vérifiée en analysant la fixation de la lactoferrine sur des cellules traitées avec différentes enzymes de dégradation des protéoglycanes. Par ailleurs, il n'est pas exclu qu'un

deuxième site de plus haute affinité intervienne dans l'interaction de la lactoferrine avec les HUVEC. En effet, Fillebeen et coll. (1999a) ont démontré que les cellules endothéliales de capillaire cérébral bovin possèdent deux sites de fixation pour la lactoferrine : le LRP et les protéoglycanes. L'effet neutralisant de la lactoferrine sur l'activité du complexe CD14s-LPS pourrait également s'expliquer par une interaction de la lactoferrine avec une région du CD14s impliquée dans la transmission du signal à la cellule. Cette interaction permettrait au CD14s de se fixer sur sa molécule cible mais rendrait l'activation cellulaire impossible. Cette molécule transmembranaire pourrait être le "toll-like receptor 4" (TLR4) qui a été décrit récemment comme la molécule signal des LPS dans les cellules endothéliales (Faure *et al.*, 2000). Afin de vérifier l'une ou l'autre de ces hypothèses, il serait intéressant de réaliser des expériences d'inhibition de la fixation du complexe sur les cellules avec des anticorps dirigés contre les molécules cibles de la lactoferrine, en particulier le LRP, ou contre celles du CD14s telles que le TLR4.

La capacité de la lactoferrine à protéger l'animal contre le choc septique pourrait être due, au moins en partie, à son interaction avec le CD14s. En effet, l'administration de la lactoferrine avant des doses léthales de LPS permettrait la neutralisation du pool de CD14 soluble et réduirait notablement le choc septique. Ainsi, le rôle de la lactoferrine dans la modulation du processus inflammatoire peut être attribué à sa capacité à chélater les LPS et à interagir avec le CD14s. Lors du choc septique, un recrutement trop important des leucocytes sur le lieu de l'inflammation conduit à des lésions des tissus sains et des organes. Nous avons montré que, dans ce contexte, la lactoferrine inhibe l'expression de la sélectine E qui intervient dans l'initiation des contacts cellulaires entre les leucocytes et les cellules endothéliales et d'ICAM-1, un ligand des intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 qui est impliqué dans l'adhésion ferme des leucocytes aux cellules endothéliales. Par ces mécanismes, la lactoferrine limiterait la marginalisation des leucocytes. Par ailleurs, le CD14s jouant un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire induite par les LPS, il est possible que la lactoferrine interfère avec l'expression et/ou l'activation d'autres molécules impliquées dans le recrutement des leucocytes telles que VCAM-1 (un ligand des intégrines VLA-4 et LPAM-1), les intégrines (en particulier CD11b/CD18) et les chimiokines (notamment l'IL-8). Les interactions de la lactoferrine avec le CD14 pourraient aussi expliquer l'effet modulateur de la lactoferrine sur la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6) (Mattsby-Baltzer *et al.*, 1996 ; Choe & Lee, 1999). Ainsi, nos résultats permettent d'expliquer les mécanismes par lesquels la lactoferrine, libérée des neutrophiles ou administrée comme

agent thérapeutique, module le recrutement des cellules immunitaires sur le lieu de l'inflammation.

Enfin, le CD14 est également impliqué dans la reconnaissance des peptidoglycanes (Weidemann *et al.*, 1997 ; Dziarski *et al.*, 1998) et de l'acide lipotéichoïque (Kusunoki *et al.*, 1995 ; Cleveland *et al.*, 1996) des bactéries Gram positif. La lactoferrine, en interagissant avec le CD14, pourrait donc également moduler le processus inflammatoire induit par ces bactéries.

- **La lactoferrine inhibe la fixation des LPS sur la sélectine L présente à la surface des neutrophiles**

Nos résultats confirment ceux obtenus par Malhotra (1996a) montrant que la sélectine L est capable de fixer les LPS et d'induire un signal cellulaire conduisant à la libération de radicaux libres oxygénés. Nous démontrons que la lactoferrine entre en compétition avec la sélectine L pour fixer les LPS et module ainsi la production d'hydrogène peroxyde par les neutrophiles induite en présence de concentrations élevées en LPS. Par ce mécanisme, la lactoferrine pourrait réguler en partie le stress oxydatif et éviter ainsi ses effets néfastes pour l'organisme au niveau des tissus.

Par ailleurs, une étude a montré que, par sa capacité à interagir avec les LPS, la lactoferrine bloque le mécanisme d'activation des neutrophiles dépendant du CD14m et de la LBP (Wang *et al.*, 1995). La lactoferrine est donc capable de neutraliser les LPS et d'empêcher ainsi la libération de radicaux libres par les neutrophiles en présence d'autres molécules biologiques comme la LBP.

L'ensemble de ces travaux a donc permis de montrer que :

- la lactoferrine exerce son activité antibactérienne, au moins en partie, via sa fixation sur les porines OmpC et PhoE d'*E. coli* ;
- la lactoferrine module la réponse inflammatoire, d'une part, en se fixant sur le CD14s et sur le complexe CD14s-LPS, ce qui entraîne une diminution de l'expression de molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement des leucocytes et, d'autre part, en inhibant la fixation des LPS sur la sélectine L, ce qui a pour conséquence de diminuer le stress oxydatif des neutrophiles.

Afin d'approfondir ces travaux, il serait intéressant d'étudier :

- l'effet modulateur de la lactoferrine dans les processus inflammatoires où les porines sont impliquées ;
- les mécanismes conduisant à la neutralisation de l'activité du complexe CD14s-LPS, notamment :
 - la nature des sites de fixation du complexe lactoferrine-LPS-CD14s à la surface des HUVEC ;
 - le devenir de ce complexe sur les cellules ;
- l'action régulatrice de la lactoferrine dans d'autres mécanismes du processus inflammatoire, en particulier sur :
 - la production induite par les LPS de l'IL-8, une chimiokine impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes sur le lieu d'infection ;
 - l'activation des intégrines $\beta 2$ leucocytaires par le complexe CD14s-LPS.

Par ailleurs, ces dernières années, une recrudescence du nombre de chocs septiques dus à des bactéries Gram positif a été observé. De nombreux travaux indiquent que les peptidoglycanes et l'acide lipotéichoïque, deux constituants de la paroi des bactéries Gram positif, sont les principaux responsables de la réponse inflammatoire induite par ces bactéries. Il serait donc intéressant d'étudier si la lactoferrine peut également interagir avec ces molécules toxiques et perturber ainsi leurs effets néfastes.

Ces différents travaux auront pour but de préciser à l'échelle moléculaire et cellulaire les propriétés anti-inflammatoires de la lactoferrine, ce qui permettrait d'envisager son utilisation, à terme, dans la thérapie contre le choc septique.

A

- Aderem A. and Ulevitch R.J. (2000) Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* **406** : 782-787.
- Aida Y. and Pabst M.J. (1990) Priming of neutrophils by lipopolysaccharide for enhanced release of superoxide. Requirement for plasma but not for tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.* **145** : 3017-3025.
- Aigner S., Ruppert M., Hubbe M., Sammar M., Stoeber Z., Butcher E.C., Vestweber D. and Altevogt P. (1995) Heat stable antigen (mouse CD24) supports myeloid cell binding to endothelial and platelet P-selectin. *Int. Immunol.* **7** : 1557-1565.
- Aigner S., Stoeber Z.M., Fogel M., Weber E., Zarn J., Ruppert M., Zeller Y., Vestweber D., Stahel R., Sammar M. and Altevogt P. (1997) CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood* **89** : 3385-3395.
- Aisen P. and Listowsky I. (1980) Iron transport and storage protein. *Ann. Rev. Biochem.* **49** : 357-393.
- Aisen P. and Liebman A. (1972) Lactoferrin and transferrin : a comparative study. *Biochim. Biophys. Acta* **257** : 314-323.
- Alexander L.J., Levine W.B., Teng C.T. and Beattie C.W. (1992) Cloning and sequencing of the porcine lactoferrin cDNA. *Anim. Genet.* **23** : 251-256.
- Ambruso D.R. and Johnston R.B. Jr (1981) Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate fractions, and an enzymatic generating system. *J. Clin. Invest.* **67** : 352-360.
- Amouric M., Marvaldi J., Pichon J., Bellot F. and Figarella C. (1984) Effect of lactoferrin on the growth of a human colon adenocarcinoma cell line--comparison with transferrin. *In Vitro* **20** : 543-548.
- Andersson J., Melchers F., Galanos C. and Luderitz O. (1973) The mitogenic effect of lipopolysaccharide on bone marrow-derived mouse lymphocytes. Lipid A as the mitogenic part of the molecule. *J. Exp. Med.* **137** : 943-953.
- Anderson B.F., Baker H.M., Dodson E.J., Norris G.E., Rumball S.V., Waters J.M. and Baker E.N. (1987) Structure of human lactoferrin at 3.2 Å resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** : 1769-1773.
- Anderson B.F., Baker H.M., Norris G.E., Rice D.W. and Baker E.N. (1989) Structure of human lactoferrin: crystallographic structure analysis and refinement at 2.8 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **209** : 711-734.
- Anderson B.F., Baker H.M., Norris G.E., Rumball S.V. and Baker E.N. (1990) Apolactoferrin structure demonstrates ligand-induced conformational change in transferrins. *Nature* **344** : 784-787.
- Anderson B.F., Norris G.E., Rumball S.V., Thomas D.H. and Baker E.N. (1994) A comparison of the three-dimensional structures of human lactoferrin in its iron free and iron saturated forms. *Adv. Exp. Med. Biol.* **357** : 227-230.

- Antonsen S., Wiggers P., Dalhoj J. and Blaabjerg O. (1993) An enzyme-linked immunosorbent assay for plasma-lactoferrin. Concentrations in 362 healthy, adult blood donors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **53** : 133-144.
- Appelmelk B.J., An Y.Q., Geerts M., Thijs B.G., de Boer H.A., MacLaren D.M., de Graaff J. and Nuijens J.H. (1994) Lactoferrin is a lipid A-binding protein. *Infect. Immun.* **62** : 2628-2632.
- Arditi M., Zhou J., Dorio R., Rong G.W., Goyert S.M. and Kim K.S. (1993) Endotoxin-mediated endothelial cell injury and activation: role of soluble CD14. *Infect. Immun.* **61** : 3149-3156.
- Arnold R.R., Cole M.F. and McGhee J.R. (1977) A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science* **197** : 263-265.
- Aruoma O.I. and Halliwell B. (1987) Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Are lactoferrin and transferrin promoters of hydroxyl-radical generation? *Biochem. J.* **241** : 273-278.
- Azuma I., Sugimura K., Taniyama T., Yamawaki M. and Yamamura Y. (1976) Adjuvant activity of mycobacterial fractions: adjuvant activity of synthetic N-acetylmuramyl-dipeptide and the related compounds. *Infect. Immun.* **14** : 18-27.
- Azuma N., Mori H., Kaminogawa S. and Yamauchi K. (1989) Stimulatory effect of human lactoferrin on DNA synthesis in BALB/c 3T3 cells. *Agric. Biol. Chem.* **53** : 31-35.

B

- Bagby G.C. Jr, Rigas V.D., Bennett R.M., Vandenbark A.A. and Garewal H.S. (1981) Interaction of lactoferrin, monocytes, and T lymphocyte subsets in the regulation of steady-state granulopoiesis in vitro. *J. Clin. Invest.* **68** : 56-63.
- Bagby G.C. Jr, McCall E. and Layman D.L. (1983a) Regulation of colony-stimulating activity production. Interactions of fibroblasts, mononuclear phagocytes, and lactoferrin. *J. Clin. Invest.* **71** : 340-344.
- Bagby G.C. Jr, McCall E., Bergstrom K.A. and Burger D. (1983b) A monokine regulates colony-stimulating activity production by vascular endothelial cells. *Blood* **62** : 663-668.
- Baggiolini M., Dewald B. and Moser B. (1997) Human chemokines: an update. *Annu. Rev. Immunol.* **15** : 675-705.
- Baker E.N., Rumball S.V. and Anderson B.F. (1987) Transferrins: insights into structure and function from studies on lactoferrin. *TIPS* **12** : 350-353.
- Baker E.N., Anderson B.F., Baker H.M., Haridas M., Jameson G.B., Norris G.E., Rumball S.V. and Smith C.A. (1991) Structure, function and flexibility of human lactoferrin. *Int. J. Biol. Macromol.* **13** : 122-129.
- Baker E.N., Anderson B.F., Baker H.M., Day C.L., Haridas M., Norris G.E., Rumball S.V., Smith C.A. and Thomas D.H. (1994) Three-dimensional structure of lactoferrin in various functional states. *Adv. Exp. Med. Biol.* **357** : 1-12.
- Baker E.N., Anderson B.F., Baker H.M., MacGillivray R.T., Moore S.A., Peterson N.A., Shewry

- S.C. and Tweedie J.W. (1998) Three-dimensional structure of lactoferrin. Implications for function, including comparisons with transferrin. *Adv. Exp. Med. Biol.* **443** : 1-14.
- Bargatze R.F., Jutila M.A. and Butcher E.C. (1995) Distinct roles of L-selectin and integrins alpha 4 beta 7 and LFA-1 in lymphocyte homing to Peyer's patch-HEV in situ: the multistep model confirmed and refined. *Immunity* **3** : 99-108.
- Bartal L., Padeh S. and Passwell J.H. (1987) Lactoferrin inhibits prostaglandin E2 secretion by breast milk macrophages. *Pediatr. Res.* **21** : 54-57.
- Barton J.C., Parmley R.T., Butler T.W., Williamson S., MacKenzie S., Chandler D.B., Blackburn W. and Heck L.W. Jr (1988) Neutrophil lactoferrin content: variation among mammals. *Anat. Rec.* **221** : 567-575.
- Bauer K., Struyve M., Bosch D., Benz R. and Tommassen J. (1989) One single lysine residue is responsible for the special interaction between polyphosphate and the outer membrane porin PhoE of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* **264** : 16393-16398.
- Baumhuter S., Singer M.S., Henzel W., Hemmerich S., Renz M., Rosen S.D. and Lasky L.A. (1993) Binding of L-selectin to the vascular sialomucin CD34. *Science* **262** : 436-438.
- Baumhueter S., Dybdal N., Kyle C. and Lasky L.A. (1994) Global vascular expression of murine CD34, a sialomucin-like endothelial ligand for L-selectin. *Blood* **84** : 2554-2565.
- Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Spik G. and Legrand D. (1999) Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* **37** : 281-286.
- Baynes R., Bezwoda W., Bothwell T., Khan Q. and Mansoor N. (1986) The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **46** : 695-704.
- Bazzoni G. and Hemler M.E. (1998) Are changes in integrin affinity and conformation overemphasized? *Trends Biochem. Sci.* **23** : 30-34.
- Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K. and Tomita M. (1992a) Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta* **1121** : 130-136.
- Bellamy W., Takase M., Wakabayashi H., Kawase K. and Tomita M. (1992b) Antibacterial spectrum of lactoferricin B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *J. Appl. Bacteriol.* **73** : 472-479.
- Bengtsson T., Dahlgren C., Stendahl O. and Andersson T. (1991) Actin assembly and regulation of neutrophil function: effects of cytochalasin B and tetracaine on chemotactic peptide-induced O₂- production and degranulation. *J. Leukoc. Biol.* **49** : 236-244.
- Bennatt D.J. and McAbee D.D. (1997) Identification and isolation of a 45-kDa calcium-dependent lactoferrin receptor from rat hepatocytes. *Biochemistry* **36** : 8359-8366.
- Bennatt D.J., Ling Y.Y. and McAbee D.D. (1997) Isolated rat hepatocytes bind lactoferrins by the RHL-1 subunit of the asialoglycoprotein receptor in a galactose-independent manner. *Biochemistry* **36** : 8367-8376.

- Bennett J.S. (1985) In *Platelet membrane glycoproteins* (George J.N., Nurden A.T. & Philipps D.R. Eds.). Plenum Press, New York and London. pp 193-210.
- Bennett R.M. and Davis J. (1981) Lactoferrin binding to human peripheral blood cells: an interaction with a B-enriched population of lymphocytes and a subpopulation of adherent mononuclear cells. *J. Immunol.* **127** : 1211-1216.
- Bennett R.M. and Kokocinski T. (1979) Lactoferrin turnover in man. *Clin. Sci.* **57** : 453-460.
- Bennett R.M. and Mohla C. (1976) A solid-phase radioimmunoassay for the measurement of lactoferrin in human plasma: variations with age, sex, and disease. *J. Lab. Clin. Med.* **88** : 156-166.
- Bennett R.M., Eddie-Quartey A.C. and Holt P.J. (1973) Lactoferrin : an iron-binding protein in synovial fluid. *Arthritis Rheum.* **16** : 186-190.
- Bennett R.M., Davis J., Campbell S. and Portnoff S. (1983) Lactoferrin binds to cell membrane DNA. Association of surface DNA with an enriched population of B cells and monocytes. *J. Clin. Invest.* **71** : 611-618.
- Benz R. (1988) Structure and function of porins from gram-negative bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **42** : 359-393.
- Benz R. and Bauer K. (1988) Permeation of hydrophilic molecules through the outer membrane of gram-negative bacteria. Review on bacterial porins. *Eur. J. Biochem.* **176** : 1-19.
- Berg E.L., Robinson M.K., Mansson O., Butcher E.C. and Magnani J.L. (1991) A carbohydrate domain common to both sialyl Le(a) and sialyl Le(x) is recognized by the endothelial cell leukocyte adhesion molecule ELAM-1. *J. Biol. Chem.* **266** : 14869-14872.
- Berg E.L., McEvoy L.M., Berlin C., Bargatze R.F. and Butcher E.C. (1993) L-selectin-mediated lymphocyte rolling on MAdCAM-1. *Nature* **366** : 695-698.
- Berlin C., Berg E.L., Briskin M.J., Andrew D.P., Kilshaw P.J., Holzmann B., Weissman I.L., Hamann A. and Butcher E.C. (1993) Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* **74** : 185-185.
- Berlin C., Bargatze R.F., Campbell J.J., Von Andrian U.H., Szabo M.C., Hasslen S.R., Nelson R.D., Berg E.L., Erlandsen S.L. and Butcher E.C. (1995) Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* **80** : 413-422.
- Berman C.L., Yeo E.L., Wencel-Drake J.D., Furie B.C., Ginsberg M.H. and Furie B. (1986) A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. *J. Clin. Invest.* **78** : 130-137.
- Beutler B. (2000) Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr. Opin. Immunol.* **12** : 20-26.
- Beutler B., Milsark I.W. and Cerami A.C. (1985) Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* **229** : 869-871.
- Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L., Cotran R.S. and Gimbrone M.A. (1987) Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA **84** : 9238-9242.

- Bevilacqua M.P., Stengelin S., Gimbrone Ma J.R. and Seed B. (1989) Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 : an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* **243** : 1160-1165.
- Bezault J., Bhimani R., Wiprovnick J. and Furmanski P. (1994) Human lactoferrin inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice. *Cancer Res.* **54** : 2310-2312.
- Bezwoda W.R., Baynes R.D., Khan Q. and Mansoor N. (1985) Enzyme linked immunosorbent assay for lactoferrin. Plasma and tissue measurements. *Clin. Chim. Acta* **151** : 61-69.
- Bi B.Y., Leveugle B., Liu J.L., Collard A., Coppe P., Roche A.C., Nillesse N., Capron M., Spik G. and Mazurier J. (1994) Immunolocalization of the lactotransferrin receptor on the human T lymphoblastic cell line Jurkat. *Eur. J. Cell Biol.* **65** : 164-171.
- Bi B.Y., Liu J.L., Legrand D., Roche A.C., Capron M., Spik G. and Mazurier J. (1996) Internalization of human lactoferrin by the Jurkat human lymphoblastic T-cell line. *Eur. J. Cell Biol.* **69** : 288-296.
- Bi B.Y., Lefebvre A.M., Dus D., Spik G. and Mazurier J. (1997) Effect of lactoferrin on proliferation and differentiation of the Jurkat human lymphoblastic T cell line. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **45** : 315-320.
- Birgens H.S., Hansen N.E., Karle H. and Kristensen L.O. (1983) Receptor binding of lactoferrin by human monocytes. *Br. J. Haematol.* **54** : 383-391.
- Birgens H.S., Karle H., Hansen N.E. and Ostergaard Kristensen L. (1984) Lactoferrin receptors in normal and leukaemic human blood cells. *Scand. J. Haematol.* **33** : 275-280.
- Birgens H.S., Kristensen L.O., Borregaard N., Karle H. and Hansen N.E. (1988) Lactoferrin-mediated transfer of iron to intracellular ferritin in human monocytes. *Eur. J. Haematol.* **41** : 52-57.
- Blackberg L. and Hernell O. (1980) Isolation of lactoferrin from human whey by a single chromatographic step. *FEBS Lett.* **109** : 180-183.
- Blease K., Chen Y., Hellewell P.G. and Burke-Gaffney A. (1999) Lipoteichoic acid inhibits lipopolysaccharide-induced adhesion molecule expression and IL-8 release in human lung microvascular endothelial cells. *J. Immunol.* **163** : 6139-6147.
- Bonnah R.A., Yu R. and Schryvers A.B. (1995) Biochemical analysis of lactoferrin receptors in the Neisseriaceae: identification of a second bacterial lactoferrin receptor protein. *Microb. Pathog.* **19** : 285-297.
- Borges E., Eytner R., Moll T., Stegmaier M., Campbell M.A., Ley K., Mossmann H. and Vestweber D. (1997) The P-selectin glycoprotein ligand-1 is important for recruitment of neutrophils into inflamed mouse peritoneum. *Blood* **90** : 1934-1942.
- Borregaard N. and Cowland J.B. (1997) Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* **89** : 3503-3521.
- Bosse R. and Vestweber D. (1994) Only simultaneous blocking of the L- and P-selectin

completely inhibits neutrophil migration into mouse peritoneum. *Eur. J. Immunol.* **24** : 3019-3024.

Boxer L.A., Bjorksten B., Bjork J., Yang H.H., Allen J.M. and Baehner R.L. (1982a) Neutropenia induced by systemic infusion of lactoferrin. *J. Lab. Clin. Med.* **99** : 866-872.

Boxer L.A., Haak R.A., Yang H.H., Wolach J.B., Whitcomb J.A., Butterick C.J. and Baehner R.L. (1982b) Membrane-bound lactoferrin alters the surface properties of polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Invest.* **70** : 1049-1057.

Brade L., Bessler W.G. and Brade H. (1988) Mitogenic activities of synthetic *Escherichia coli* lipid A and a synthetic partial structure (tripalmitoyl pentapeptide) of *E. coli* lipoprotein. *Infect. Immun.* **56** : 1382-1384.

Brady H.R., Spertini O., Jimenez W., Brenner B.M., Marsden P.A. and Tedder T.F. (1992) Neutrophils, monocytes, and lymphocytes bind to cytokine-activated kidney glomerular endothelial cells through L-selectin (LAM-1) in vitro. *J. Immunol.* **149** : 2437-2444.

Brandenburg K., Mayer H., Koch M.H., Weckesser J., Rietschel E.T. and Seydel U. (1993) Influence of the supramolecular structure of free lipid A on its biological activity. *Eur. J. Biochem.* **218** : 555-563.

Brandenburg K., Seydel U., Schromm A.B., Loppnow H., Koch M.H.J. and Rietschel E.T. (1996) Conformation of lipid A, the endotoxic center of bacterial lipopolysaccharide. *J. Endotoxin Res.* **3** : 173-178.

Breitman T.R., Selonick S.E., Collins S.J. (1980) Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** : 2936-2940.

Breitman T.R., Collins S.J., Keene B.R. (1981) Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* **57** : 1000-1004.

Britigan B.E., Serody J.S., Hayek M.B., Charniga L.M. and Cohen M.S. (1991) Uptake of lactoferrin by mononuclear phagocytes inhibits their ability to form hydroxyl radical and protects them from membrane autoperoxidation. *J. Immunol.* **147** : 4271-4277.

Britigan B.E., Serody J.S. and Cohen M.S. (1994) The role of lactoferrin as an anti-inflammatory molecule. *Adv. Exp. Med. Biol.* **357** : 143-156.

Brizzi M.F., Garbarino G., Rossi P.R., Pagliardi G.L., Arduino C., Avanzi G.C. and Pegoraro L. (1993) Interleukin 3 stimulates proliferation and triggers endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 gene activation of human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* **91** : 2887-2892.

Brown J.P., Hewick R.M., Hellstrom I., Hellstrom K.E., Doolittle R.F. and Dreyer W.J. (1982) Human melanoma-associated antigen p97 is structurally and functionally related to transferrin. *Nature* **296** : 171-173.

Brown M.S., Herz J., Kowal R.C. and Goldstein L. (1991) The low density lipoprotein receptor-related protein : double agent or decoy? *Curr. Opin. Lipidol.* **2** : 67-72.

Broxmeyer H.E., Smithyman A., Eger R.R., Meyers P.A. and de Sousa M. (1978) Identification of lactoferrin as the granulocyte-derived inhibitor of colony-stimulating activity production. *J.*

Exp. Med. **148** : 1052-1067.

- Broxmeyer H.E., Gentile P., Bognacki J. and Ralph P. (1983) Lactoferrin, transferrin and acidic isoferritins: regulatory molecules with potential therapeutic value in leukemia. *Blood Cells* **9** : 83-105.
- Broxmeyer H.E., Juliano L., Waheed A. and Shadduck R.K. (1985) Release from mouse macrophages of acidic isoferritins that suppress hematopoietic progenitor cells is induced by purified L cell colony stimulating factor and suppressed by human lactoferrin. *J. Immunol.* **135** : 3224-3231.
- Broxmeyer H.E., Williams D.E., Boswell H.S., Cooper S., Shadduck R.K., Gillis S., Waheed A. and Urdal D.L. (1986) The effects in vivo of purified preparations of murine macrophage colony stimulating factor-1, recombinant murine granulocyte-macrophage colony stimulating factor and natural and recombinant murine interleukin 3 without and with pretreatment of mice with purified iron-saturated human lactoferrin. *Immunobiology* **172** : 168-174.
- Broxmeyer H.E., Williams D.E., Hagog G., Cooper S., Gentile P., Shen R.N., Ralph P., Gillis S. and Bicknell D.C. (1987) The opposing actions in vivo on murine myelopoiesis of purified preparations of lactoferrin and the colony stimulating factors. *Blood Cells* **13** : 31-48.
- Bu G. and Rennke S. (1996) Receptor-associated protein is a folding chaperone for low density lipoprotein receptor-related protein. *J. Biol. Chem.* **271** : 22218-22224.
- Bu G., Maksymovitch E.A., Nerbonne J.M. and Schwartz A.L. (1994) Expression and function of the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in mammalian central neurons. *J. Biol. Chem.* **269** : 18521-18528.
- Bu G., Geuze H.J., Strous G.J. and Schwartz A.L. (1995) 39 kDa receptor-associated protein is an ER resident protein and molecular chaperone for LDL receptor-related protein. *Embo J.* **14** : 2269-2280.
- Bullen J.J. (1981) The significance of iron in infection. *Rev. Infect. Dis.* **3** : 1127-1138.
- Butcher E.C. (1991) Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* **67** : 1033-1036.
- Butler T.W., Grossi C.E., Canessa A., Pistoia V. and Barton J.C. (1990) Immunoreactive lactoferrin in resting, activated, and neoplastic lymphocytes. *Leuk. Res.* **14** : 441-447.
- Byatt J.C., Schmuke J.J., Comens P.G., Johnson D.A. and Collier R.J. (1990) The effect of bovine lactoferrin on muscle growth in vivo and in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **173** : 548-553.

C

- Caccavo D., Afeltra A., Pece S., Giuliani G., Freudenberg M., Galanos C. and Jirillo E. (1999) Lactoferrin-lipid A-lipopolysaccharide interaction: inhibition by anti-human lactoferrin monoclonal antibody AGM 10.14. *Infect. Immun.* **67** : 4668-4672.
- Campbell E.J. (1982) Human leukocyte elastase, cathepsin G, and lactoferrin: family of

- neutrophil granule glycoproteins that bind to an alveolar macrophage receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79** : 6941-6945.
- Campbell T., Skilton R.A., Coombes R.C., Shousha S., Graham M.D. and Luqmani Y.A. (1992) Isolation of a lactoferrin cDNA clone and its expression in human breast cancer. *Br. J. Cancer* **65** : 19-26.
- Camussi G., Mariano F., Biancone L., de Martino A., Bussolati B., Montrucchio G. and Tobias P.S. (1995) Lipopolysaccharide binding protein and CD14 modulate the synthesis of platelet-activating factor by human monocytes and mesangial and endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J. Immunol.* **155** : 316-324.
- Cassatella M.A., Meda L., Gasperini S., Calzetti F. and Bonora S. (1994) Interleukin-10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leucocytes by delaying mRNA degradation. *J. Exp. Med.* **179** : 1695-1699.
- Cavaillon J.M. and Haeffner-Cavaillon N. (1990) Signals involved in interleukin 1 synthesis and release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes/macrophages. *Cytokine* **2** : 313-329.
- Cavaillon J.M., Marie C., Ledur A., Godard I., Poulain D., Fitting C. and Haeffner-Cavaillon N. (1996) CD14/LPS receptor exhibits lectin-like properties. *J. Endotoxin Res.* **3** : 471-480.
- Chapple D.S., Mason D.J., Joannou C.L., Odell E.W., Gant V. and Evans R.W. (1998) Structure-function relationship of antibacterial synthetic peptides homologous to a helical surface region on human lactoferrin against *Escherichia coli* serotype o111. *Infect. Immun.* **66** : 2434-2440.
- Chen R., Kramer C., Schmidmayr W., Chen-Schmeisser U. and Henning U. (1982) Primary structure of major outer-membrane protein I (ompF protein, porin) of *Escherichia coli* B/r. *Biochem. J.* **203** : 33-43.
- Chéron A., Mazurier J. and Fournet B. (1977) Chromatographic fractionation and studies on microheterogeneity of cow lactotransferrin prepared by an original procedure. *C. R. Acad. Sci.* **284** : 585-588
- Choe Y.H. and Lee S.W. (1999) Effect of lactoferrin on the production of tumor necrosis factor- α and nitric oxide. *J. Cell. Biochem.* **76** : 30-36.
- Clark R.A. (1990) The human neutrophil respiratory burst oxidase. *J. Infect. Dis.* **161** : 1140-1147.
- Cleveland M.G., Gorham J.D., Murphy T.L., Tuomanen E. and Murphy K.M. (1996) Lipoteichoic acid preparations of gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway. *Infect. Immun.* **64** : 1906-1912.
- Cohen M.S., Mao J., Rasmussen G.T., Serody J.S. and Britigan B.E. (1992) Interaction of lactoferrin and lipopolysaccharide (LPS): effects on the antioxidant property of lactoferrin and the ability of LPS to prime human neutrophils for enhanced superoxide formation. *J. Infect. Dis.* **166** : 1375-1378.
- Cotran R.S. and Mayadas-Norton T. (1998) Endothelial adhesion molecules in health and disease. *Pathol. Biol.* **46** : 164-170.
- Couturier C., Haeffner-Cavaillon N., Caroff M. and Kazatchkine M.D. (1991) Binding sites for

endotoxins (lipopolysaccharides) on human monocytes. *J. Immunol.* **147** : 1899-1904.

Cowan S.W., Schirmer T., Rummel G., Steiert M., Ghosh R., Pauptit R.A., Jansonius J.N. and Rosenbusch J.P. (1992) Crystal structures explain functional properties of two *E. coli* porins. *Nature* **358** : 727-733.

Cox T.M., Mazurier J., Spik G., Montreuil J. and Peters T.J. (1979) Iron binding proteins and influx of iron across the duodenal brush border. Evidence for specific lactoferrin receptors in the human intestine. *Biochim. Biophys. Acta* **588** : 120-128.

Crawford S.E. and Borensztajn J. (1999) Plasma clearance and liver uptake of chylomicron remnants generated by hepatic lipase lipolysis, evidence for a lactoferrin-sensitive and apolipoprotein E-independent pathway. *J. Lipid. Res.* **40** : 797-805.

Crouch S.P., Slater K.J. and Fletcher J. (1992) Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood* **80** : 235-240.

Cumberbatch M., Dearman R.J., Uribe-Luna S., Headon D.R., Ward P.P., Conneely O.M. and Kimber I. (2000) Regulation of epidermal Langerhans cell migration by lactoferrin. *Immunology* **100** : 21-28.

Cusumano V., Tufano M.A., Mancuso G., Carbone M., Rossano F., Fera M.T., Ciliberti F.A., Ruocco E., Merendino R.A. and Teti G. (1997) Porins of *Pseudomonas aeruginosa* induce release of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human leukocytes. *Infect. Immun.* **65** : 1683-1687.

D

Damiens E., El Yazidi I., Mazurier J., Ellass-Rochard E., Duthille I., Spik G. and Boilly-Marer Y. (1998a) Role of heparan sulphate proteoglycans in the regulation of human lactoferrin binding and activity in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Eur. J. Cell. Biol.* **77** : 344-351.

Damiens E., Mazurier J., El Yazidi I., Masson M., Duthille I., Spik G. and Boilly-Marer Y. (1998b) Effects of human lactoferrin on NK cell cytotoxicity against haematopoietic and epithelial tumour cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1402** : 277-287.

Damiens E., El Yazidi I., Mazurier J., Duthille I., Spik G. and Boilly-Marer Y. (1999) Lactoferrin inhibits G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of human breast carcinoma cells. *J. Cell. Biochem.* **74** : 486-498.

Davidson L.A. and Lönnerdal B. (1988) Specific binding of lactoferrin to brush-border membrane: ontogeny and effect of glycan chain. *Am. J. Physiol.* **254** : G580-G585.

Davidson L.A., Litov R.E. and Lönnerdal B. (1990) Iron retention from lactoferrin-supplemented formulas in infant rhesus monkeys. *Pediatr. Res.* **27** : 176-180.

Debanne M.T., Regoeczi E., Sweeney G.D. and Krestynski F. (1985) Interaction of human lactoferrin with the rat liver. *Am. J. Physiol.* **248** : G463-G469.

De Fougerolles A.R. and Springer T.A. (1992) Intercellular adhesion molecule 3, a third adhesion counter-receptor for lymphocyte function-associated molecule 1 on resting lymphocytes. *J.*

Exp. Med. **175** : 185-190.

Delavega A.L. and Delcour A.H. (1995) Cadaverine induces closing of *E. coli* porins. *Embo J.* **14** : 6058-6065.

Deleo F.R., Renee J., McCormick S., Nakamura M., Apicella M., Weiss J.P. and Nauseef W.M. (1998) Neutrophils exposed to bacterial lipopolysaccharide upregulate NADPH oxidase assembly. *J. Clin. Invest.* **101** : 455-463.

De Lisser H.M., Newman P.J. and Albelda S.M. (1994) Molecular and functional aspects of PECAM-1/CD31. *Immunol. Today* **15** : 490-495.

Dentener M.A., Bazil V., Von Asmuth E.J., Ceska M. and Buurman W.A. (1993) Involvement of CD14 in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages. *J. Immunol.* **150** : 2885-2891.

Derisbourg P., Wieruszeski J.M., Montreuil J. and Spik G. (1990) Primary structure of glycans isolated from human leucocyte lactotransferrin. Absence of fucose residues questions the proposed mechanism of hyposideraemia. *Biochem. J.* **269** : 821-825.

Detmers P.A., Zhou D. and Powell D.E. (1994) Different signaling pathways for CD18-mediated adhesion and Fc-mediated phagocytosis. Response of neutrophils to LPS. *J. Immunol.* **153** : 2137-2145.

Devitt A., Moffatt O.D., Raykundalia C., Capra J.D., Simmons D.L. and Gregory C.D. (1998) Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature* **392** : 505-509.

Dhaenens L., Szczebara F. and Husson M.O. (1997) Identification, characterization, and immunogenicity of the lactoferrin-binding protein from *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.* **65** : 514-518.

Dhennin-Duthille I., Masson M., Damiens E., Fillebeen C., Spik G. and Mazurier J. (2000) Lactoferrin upregulates the expression of CD4 antigen through the stimulation of the mitogen-activated protein kinase in the lymphoblastic T Jurkat cell line. *J. Cell. Biochem.* **79** : 583-593.

Dokter W.H., Dijkstra A.J., Koopmans S.B., Stulp B.K., Keck W., Halie M.R. and Vellenga E. (1994) G(Anh)MTetra, a natural bacterial cell wall breakdown product, induces interleukin-1 beta and interleukin-6 expression in human monocytes. A study of the molecular mechanisms involved in inflammatory cytokine expression. *J. Biol. Chem.* **269** : 4201-4206.

Doussis-Anagnostopoulou I., Kaklamanis L., Cordell J., Jones M., Turley H., Pulford K., Simmons D., Mason D. and Gatter K. (1993) ICAM-3 expression on endothelium in lymphoid malignancy. *Am. J. Pathol.* **143** : 1040-1043.

Drickamer K. (1988) Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. *J. Biol. Chem.* **263** : 9557-9560.

Drouet L., Bal Dit Sollier C., Cisse M., Pignaud G., Mazoyer E., Fiat A.M., Jolles P. and Caen J.P. (1990) The antithrombotic effect of KRDS, a lactotransferrin peptide, compared with RGDS. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* **32** : 59-62.

Dubravec D.B., Spriggs D.R., Mannick J.A. and Rodrick M.L. (1990) Circulating human peripheral blood granulocytes synthesize and secrete tumor necrosis factor alpha. *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA **87** : 6758-6761.

Duncan B., Schifman R.B., Corrigan J.J. Jr and Schaefer C. (1985) Iron and the exclusively breast-fed infant from birth to six months. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **4** : 421-425.

Durum S.K., Higuchi C. and Ron Y. (1984) Accessory cells and T cell activation. The relationship between two components of macrophage accessory cell function: I-A and IL1. *Immunobiology* **168** : 213-231.

Dziarski R., Jin Y.P. and Gupta D. (1996) Differential activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1, ERK2, p38, and c-Jun NH2-terminal kinase mitogen-activated protein kinases by bacterial peptidoglycan. *J. Infect. Dis.* **174** : 777-785.

Dziarski R., Tapping R.I. and Tobias P.S. (1998) Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. *J. Biol. Chem.* **273** : 8680-8690.

E

Eda S., Kikugawa K. and Beppu M. (1996) Binding characteristics of human lactoferrin to the human monocytic leukemia cell line THP-1 differentiated into macrophages. *Biol. Pharm. Bull.* **19** : 167-175.

Eda S., Kikugawa K. and Beppu M. (1997) Characterization of lactoferrin-binding proteins of human macrophage membrane: multiple species of lactoferrin-binding proteins with polylectosamine-binding ability. *Biol. Pharm. Bull.* **20** : 127-133.

Elass A., Vergoten G., Legrand D., Mazurier J., Elass-Rochard E. and Spik G. (1996a) Processes underlying interactions of human lactoferrin with the Jurkat human lymphoblastic T-cell line receptor I- Quantitative structure-affinity relationships studies. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **15** : 94-101.

Elass A., Vergoten G., Legrand D., Mazurier J., Elass-Rochard E. and Spik G. (1996b) Processes underlying interactions of human lactoferrin with the Jurkat human lymphoblastic T-cell line receptor II- Comparative molecular field analysis. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **15** : 102-107.

Elass-Rochard E., Roseanu A., Legrand D., Trif M., Salmon V., Motas C., Montreuil J. and Spik G. (1995) Lactoferrin-lipopolysaccharide interaction: involvement of the 28-34 loop region of human lactoferrin in the high-affinity binding to *Escherichia coli* 055:B5 lipopolysaccharide. *Biochem. J.* **312** : 839-845.

Elass-Rochard E., Legrand D., Salmon V., Roseanu A., Trif M., Tobias P.S., Mazurier J. and Spik G. (1998) Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein. *Infect. Immun.* **66** : 486-491.

Ellison R.T. 3D and Giehl T.J. (1991) Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J. Clin. Invest.* **88** : 1080-1091.

Ellison R.T. 3D, Giehl T.J. and Laforce F.M. (1988) Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect. Immun.* **56** : 2774-2781.

El-Samalouti V.T., Schletter J., Brade H., Brade L., Kusumoto S., Rietschel E.T., Flad H.D. and

Ulmer A.J. (1997) Detection of lipopolysaccharide (LPS)-binding membrane proteins by immuno-coprecipitation with LPS and anti-LPS antibodies. *Eur. J. Biochem.* **250** : 418-424.

El-Samalouti V.T., Schletter J., Chyla I., Lentschat A., Mamat U., Brade L., Flad H.D., Ulmer A.J. and Hamann L. (1999) Identification of the 80-kDa LPS-binding protein (LMP80) as decay-accelerating factor (DAF, CD55). *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **23** : 259-269.

Elsbach P., Weiss J. and Levy O. (1999) Oxygen independent antimicrobial systems of phagocytes. In : *Inflammation: basic principles and clinical correlate*. (JI Gallin et R Snyderman, eds). pp 807-817.

Engel A., Massalski A., Schindler H., Dorset D.L. and Rosenbusch J.P. (1985) Porin channel triplets merge into single outlets in *Escherichia coli* outer membranes. *Nature* **317** : 643-645.

Erdei J., Forsgren A. and Naidu A.S. (1994) Lactoferrin binds to porins OmpF and OmpC in *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* **62** : 1236-1240.

F

Farley J., Loup D., Nelson M., Mitchell A., Esplund G., MacRi C., Harrison C. and Gray K. (1997) Neoplastic transformation of the endocervix associated with downregulation of lactoferrin expression. *Mol. Carcinog.* **20** : 240-250.

Faucheux B.A., Nillesse N., Damier P., Spik G., Mouatt-Prigent A., Pierce A., Leveugle B., Kubis N., Hauw J.J., Agid Y. and Hirsch E.C. (1995) Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** : 9603-9607.

Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J., Polentarutti N., Muzio M. and Arditi M. (2000) Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* **275** : 11058-11063.

Fawcett J., Holness C.L., Needham L.A., Turley H., Gatter K.C., Mason D.Y. and Simmons D.L. (1992) Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leukocytes. *Nature* **360** : 481-484.

Fillebeen C., Descamps L., Dehouck M.P., Fenart L., Benaïssa M., Spik G., Cecchelli R. and Pierce A. (1999a) Receptor-mediated transcytosis of lactoferrin through the blood-brain barrier. *J. Biol. Chem.* **274** : 7011-7017.

Fillebeen C., Dehouck B., Benaïssa M., Dhennin-Duthille I., Cecchelli R. and Pierce A. (1999b) Tumor necrosis factor-alpha increases lactoferrin transcytosis through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **73** : 2491-2500.

Fleming J.C., Berger G., Guichard J., Cramer E.M. and Wagner D.D. (1998) The transmembrane domain enhances granular targeting of P-selectin. *Eur. J. Cell. Biol.* **75** : 331-343.

Foxall C., Watson S.R., Dowbenko D., Fennie C., Lasky L.A., Kiso M., Hasegawa A., Asa D. and Brandley B.K. (1992) The three members of the selectin receptor family recognize a common carbohydrate epitope, the sialyl Lewis(x) oligosaccharide. *J. Cell Biol.* **117** : 895-902.

Fransson G.B. and Lönnnerdal B. (1980) Iron in human milk. *J. Pediatr.* **96** : 380-384.

Frey E.A., Miller D.S., Jahr T.G., Sundan A., Bazil V., Espevik T., Finlay B.B. and Wright S.D. (1992) Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* **176** : 1665-1671.

G

Gahmberg C.G., Tolvanen M. and Kotovuori P. (1997) Leukocyte adhesion--structure and function of human leukocyte beta2-integrins and their cellular ligands. *Eur. J. Biochem.* **245** : 215-232.

Gahr M., Speer C.P., Damerau B. and Sawatzki G. (1991) Influence of lactoferrin on the function of human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Leukoc. Biol.* **49** : 427-433.

Galanos C., Luderitz O., Rietschel E.T., Westphal O., Brade H., Brade L., Freudenberg M., Schade U., Imoto M. and Yoshimura H. (1985) Synthetic and natural *Escherichia coli* free lipid A express identical endotoxic activities. *Eur. J. Biochem.* **148** : 1-5.

Galdiero M., Folgore A., Moliterno M. and Greco R. (1999) Porins and lipopolysaccharide (LPS) from *Salmonella typhimurium* induce leucocyte transmigration through human endothelial cells in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* **116** : 453-461.

Garavito R.M. and Rosenbusch J.P. (1986) Isolation and crystallization of bacterial porin. *Methods Enzymol.* **125** : 309-328.

Garavito R.M., Jenkins J., Jansonius J.N., Karlsson R. and Rosenbusch J.P. (1983) X-ray diffraction analysis of matrix porin, an integral membrane protein from *Escherichia coli* outer membranes. *J. Mol. Biol.* **164** : 313-327.

Giblin P.A., Hwang S.T., Katsumoto T.R. and Rosen S.D. (1997) Ligation of L-selectin on T lymphocytes activates beta1 integrins and promotes adhesion to fibronectin. *J. Immunol.* **159** : 3498-3507.

Gnezditskaya E.V., Bukhova V.P., Zakharova N.A. and Malkina L.A. (1987) Lactoferrin induced stimulation of Fc-mu and Fc-gamma receptor expression on the surface of human thymus lymphocytes in vitro. *Bull. Exp. Biol. Med.* **4** : 447-449.

Goavec M., Mazurier J., Montreuil J. and Spik G. (1985) Role of glycans in the binding of human serotransferrin and lactotransferrin to human alveolar macrophages. *C.R. Acad. Sci.* **301** : 689-694.

Goetz D.J., Greif D.M., Ding H., Camphausen R.T., Howes S., Comess K.M., Snapp K.R., Kansas G.S. and Luscinikas F.W. (1997) Isolated P-selectin glycoprotein ligand-1 dynamic adhesion to P- and E- selectin. *J. Cell. Biol.* **137** : 509-519.

Goodman R.E. and Schanbacher F.L. (1991) Bovine lactoferrin mRNA: sequence, analysis, and expression in the mammary gland. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **180** : 75-84.

Goretzki L. and Mueller B.M. (1998) Low-density-lipoprotein-receptor-related protein (LRP) interacts with a GTP-binding protein. *Biochem. J.* **336** : 381-386.

- Goyert S.M., Ferrero E.M., Seremetis S.V., Winchester R.J., Silver J. and Mattison A.C. (1986) Biochemistry and expression of myelomonocytic antigens. *J. Immunol.* **137** : 3909-3914.
- Green M.R. and Pastewka J.V. (1978) Lactoferrin is a marker for prolactin response in mouse mammary explants. *Endocrinology* **103** : 151-103.
- Green S.A., Setiadi H., McEver R.P. and Kelly R.B. (1994) The cytoplasmic domain of P-selectin contains a sorting determinant that mediates rapid degradation in lysosomes. *J. Cell. Biol.* **124** : 435-448.
- Griffin J.D., Spertini O., Ernst T.J., Belvin M.P., Levine H.B., Kanakura Y. and Tedder T.F. (1990) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines regulate surface expression of the leukocyte adhesion molecule-1 on human neutrophils, monocytes, and their precursors. *J. Immunol.* **145** : 576-584.
- Guérinot M.L. (1994) Microbial iron transport. *Annu. Rev. Microbiol.* **48** : 743-772.
- Gupta D., Kirkland T.N., Viriyakosol S. and Dziarski R. (1996) CD14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. *J. Biol. Chem.* **271** : 23310-23316.
- Gutteberg T.J., Osterud B., Volden G. and Jorgensen T. (1990) The production of tumour necrosis factor, tissue thromboplastin, lactoferrin and cathepsin C during lipopolysaccharide stimulation in whole blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **50** : 421-427.
- Gutteridge J.M., Paterson S.K., Segal A.W. and Halliwell B. (1981) Inhibition of lipid peroxidation by the iron-binding protein lactoferrin. *Biochem. J.* **199** : 259-261.

H

- Haber F. and Weiss J. (1934) The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Soc.* **147** : 332-351.
- Hafezi-Moghadam A. and Ley K. (1999) Relevance of L-selectin shedding for leukocyte rolling in vivo. *J. Exp. Med.* **189** : 939-948.
- Hagiwara T., Shinoda I., Fukuwatari Y. and Shimamura S. (1995) Effects of lactoferrin and its peptides on proliferation of rat intestinal epithelial cell line, IEC-18, in the presence of epidermal growth factor. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **59** : 1875-1881.
- Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M., Miller D.S., Johnson D.A., Kelley M., Busse L.A., Zukowski M.M. and Wright S.D. (1994) Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J. Exp. Med.* **179** : 269-277.
- Hailman E., Vasselon T., Kelley M., Busse L.A., Hu M.C., Lichenstein H.S., Detmers P.A. and Wright S.D. (1996) Stimulation of macrophages and neutrophils by complexes of lipopolysaccharide and soluble CD14. *J. Immunol.* **156** : 4384-4390.
- Hammarström M.L., Mincheva-Nilsson L. and Hammarström S. (1995) Functional lactoferrin receptors on activated human lymphocytes. *Adv. Exp. Med. Biol.* **371A** : 47-53.
- Hangoc G., Falkenburg J.H. and Broxmeyer H.E. (1991) Influence of T-lymphocytes and lactoferrin on the survival-promoting effects of IL-1 and IL-6 on human bone marrow

granulocyte-macrophage and erythroid progenitor cells. *Exp. Hematol.* **19** : 697-703.

Hansen N.E., Malmquist J. and Thorell J. (1975) Plasma myeloperoxidase and lactoferrin measured by radioimmunoassay : relationship to neutrophil kinetics. *Acta Med. Scand.* **198** : 437-443.

Haridas M., Anderson B.F. and Baker E.N. (1995) Structure of human diferric lactoferrin refined at 2,2 Å resolution. *Acta Cryst.* **D51** : 629-646.

Harrington J.P. (1992) Spectroscopic analysis of the unfolding of transition metal-ion complexes of human lactoferrin and transferrin. *Int. J. Biochem.* **24** : 275-280.

Hashizume S., Kuroda K. and Murakami H. (1983) Identification of lactoferrin as an essential growth factor for human lymphocytic cell lines in serum-free medium. *Biochim. Biophys. Acta* **763** : 377-382.

Haworth R., Platt N., Keshav S., Hughes D., Darley E., Suzuki H., Kurihara Y., Kodama T. and Gordon S. (1997) The macrophage scavenger receptor type A is expressed by activated macrophages and protects the host against lethal endotoxic shock. *J. Exp. Med.* **186** : 1431-1439.

Haziot A., Tsuberi B.Z. and Goyert S.M. (1993a) Neutrophil CD14: biochemical properties and role in the secretion of tumor necrosis factor-alpha in response to lipopolysaccharide. *J. Immunol.* **150** : 5556-5565.

Haziot A., Rong G.W., Silver J. and Goyert S.M. (1993b) Recombinant soluble CD14 mediates the activation of endothelial cells by lipopolysaccharide. *J. Immunol.* **151** : 1500-1507.

Heine H., Kirschning C.J., Lien E., Monks B.G., Rothe M. and Golenbock D.T. (1999) Cutting edge: cells that carry A null allele for toll-like receptor 2 are capable of responding to endotoxin. *J. Immunol.* **162** : 6971-6975.

Heinzelmann M., Mercer-Jones M.A., Gardner S.A., Wilson M.A. and Polk H.C. (1997) Bacterial cell wall products increase monocyte HLA-DR and ICAM-1 without affecting lymphocyte CD18 expression. *Cell. Immunol.* **176** : 127-134.

Hekman A.M. and Rümke P. (1968) The antigens of human seminal plasma with special reference to lactoferrin as a spermatozoa-coating antigen. *Fert. Steril.* **20** : 312-323.

Hemmerich S. and Rosen S.D. (1994) 6'-sulfated sialyl Lewis x is a major capping group of GlyCAM-1. *Biochemistry* **33** : 4830-4835.

Hemmerich S., Butcher E.C. and Rosen S.D. (1994) Sulfation-dependent recognition of high endothelial venules (HEV) ligands by L-selectin and MECA 79, and adhesion-blocking monoclonal antibody. *J. Exp. Med.* **180** : 2219-2226.

Hemmerich S., Leffler H. and Rosen S.D. (1995) Structure of the O-glycans in GlyCAM-1, an endothelial-derived ligand for L-selectin. *J. Biol. Chem.* **270** : 12035-12047.

Henderson L.M. and Chappell J.B. (1993) Dihydrorhodamine 123: a fluorescent probe for superoxide generation? *Eur. J. Biochem.* **217** : 973-980.

Herz J., Goldstein J.L., Strickland D.K., Ho Y.K. and Brown M.S. (1991) 39-kDa protein modulates binding of ligands to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-

macroglobulin receptor. *J. Biol. Chem.* **266** : 21232-21238.

Hibbs J.B. Jr, Taintor R.R., Vavrin Z. and Rachlin E.M. (1988) Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **157** : 87-94.

Hirai Y., Kawakata N., Satoh K., Ikeda Y., Hisayasu S., Orimo H. and Yoshino Y. (1990) Concentrations of lactoferrin and iron in human milk at different stages of lactation. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **36** : 531-544.

Hirata R.K., Chen S.T., Weil S.C. (1993) Expression of granule protein mRNAs in acute promyelocyte leukemia. *Hematol. Pathol.* **7** : 225-238.

Hoke D., Mebius R.E., Dybdal N., Dowbenko D., Gribling P., Kyle C., Baumhueter S. and Watson S.R. (1995) Selective modulation of the expression of L-selectin ligands by an immune response. *Curr. Biol.* **5** : 670-678.

Holst O. and Brade H. (1992) Chemical structure of the core region of bacterial lipopolysaccharides. *Bacterial Endotoxic Lipopolysaccharides* **1** : 135-170.

Holst O., Ulmer A.J., Brade H., Flad H.D. and Rietschel E.T. (1996) Biochemistry and cell biology of bacterial endotoxins. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **16** : 83-104.

Hoogewerf A.J., Kuschert G.S.V., Proudfoot A.E.I., Borlat F., Clark-Lewis I., Power C.A. and Wells T.N.C. (1997) Glycosaminoglycans mediate cell surface oligomerization of chemokines. *Biochemistry* **36** : 13570-13578.

Horwitz D.A., Bakke A.C., Abo W. and Nishiya K. (1984) Monocyte and NK cell cytotoxic activity in human adherent cell preparations: discriminating effects of interferon and lactoferrin. *J. Immunol.* **132** : 2370-2374.

Howard T.H., Wang D. and Berkow R.L. (1990) Lipopolysaccharide modulates chemotactic peptide-induced actin polymerization in neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* **47** : 13-24.

Hsu-Lin S., Berman C.L., Furie B.C., August D. and Furie B. (1984) A platelet membrane protein expressed during platelet activation and secretion. Studies using a monoclonal antibody specific for thrombin-activated platelets. *J. Biol. Chem.* **259** : 9121-9126.

Hu W.L., Mazurier J., Sawatzki G., Montreuil J. and Spik G. (1988) Lactotransferrin receptor of mouse small-intestinal brush border. Binding characteristics of membrane-bound and triton X-100-solubilized forms. *Biochem. J.* **249** : 435-441.

Hu W.L., Mazurier J., Montreuil J. and Spik G. (1990) Isolation and partial characterization of a lactotransferrin receptor from mouse intestinal brush border. *Biochemistry* **29** : 535-541.

Hu W.L., Regoeczi E., Chindemi P.A. and Bolyos M. (1993) Lactoferrin interferes with uptake of iron from transferrin and asialotransferrin by the rat liver. *Am. J. Physiol.* **264** : G112-G117.

Huang K.S., Graves B.J. and Wolitzky B.A. (1997) Functional analysis of Selectin. In : *The Selectins*. (edited by D. Vestweber). Amsterdam. Harwood. **3** : 49-62.

Huettinger M., Retzek H., Eder M. and Goldenberg H. (1988) Characteristics of chylomicron remnant uptake into rat liver. *Clin. Biochem.* **21** : 87-92.

Huettinger M., Retzek H., Hermann M. and Goldenberg H. (1992) Lactoferrin specifically

inhibits endocytosis of chylomicron remnants but not alpha-macroglobulin. *J. Biol. Chem.* **267** : 18551-18557.

Hurley W.L., Hegarty H.M. and Metzler J.T. (1994) In vitro inhibition of mammary cell growth by lactoferrin: a comparative study. *Life Sci.* **55** : 1955-1963.

Hwang S.T., Singer M.S., Giblin P.A., Yednock T.A., Bacon K.B., Simon S.I. and Rosen S.D. (1996) GlyCAM-1, a physiologic ligand for L-selectin, activates beta 2 integrins on naive peripheral lymphocytes. *J. Exp. Med.* **184** : 1343-1348.

Hynes R.O. (1992) Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69** : 11-25.

I

Ingalls R.R. and Golenbock D.T. (1995) CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* **181** : 1473-1479.

Ingalls R.R., Monks R.G., Savedra R. Jr, Christ W.J., Delude R.L., Medvedev A.E., Espevik T. and Golenbock D.T. (1998) CD11/CD18 and CD14 share a common lipid A signaling pathway. *J. Immunol.* **161** : 5413-5420.

Inokuchi K., Mutoh N., Matsuyama S. and Mizushima S. (1982) Primary structure of the ompF gene that codes for a major outer membrane protein of *Escherichia coli* K-12. *Nucleic Acids Res.* **10** : 6957-6968.

Ismail M. and Brock J.H. (1993) Binding of lactoferrin and transferrin to the human promonocytic cell line U937. Effect on iron uptake and release. *J. Biol. Chem.* **268** : 21618-21625.

Iyer S. and Lönnerdal B. (1993) Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism. *Eur. J. Clin. Nutr.* **47** : 232-241.

J

Jap B.K. and Walian P.J. (1996) Structure and functional mechanism of porins. *Physiol. Rev.* **76** : 1073-1088.

Jeanteur D., Lakey J.H. and Pattus F. (1991) The bacterial porin superfamily: sequence alignment and structure prediction. *Mol. Microbiol.* **5** : 2153-2164.

Johnston J.J., Boxer L.A., Berliner N. (1992a) Correlation of messenger RNA levels with protein defects in specific granule deficiency. *Blood* **80** : 2088-2091.

Johnston J.J., Rintels P., Chung J., Sather J., Benz E.J. Jr and Berliner N. (1992b) Lactoferrin gene promoter: structural integrity and nonexpression in HL60 cells. *Blood* **79** : 2998-3006.

Juan T.S., Kelley M.J., Johnson D.A., Busse L.A., Hailman E., Wright S.D. and Lichenstein H.S. (1995a) Soluble CD14 truncated at amino acid 152 binds lipopolysaccharide (LPS) and enables cellular response to LPS. *J. Biol. Chem.* **270** : 1382-1387.

- Juan T.S., Hailman E., Kelley M.J., Wright S.D. and Lichenstein H.S. (1995b) Identification of a domain in soluble CD14 essential for lipopolysaccharide (LPS) signaling but not LPS binding. *J. Biol. Chem.* **270** : 17237-17242.
- Jutila M.A., Rott L., Berg E.L. and Butcher E.C. (1989) Function and regulation of the neutrophil MEL-14 antigen in vivo: comparison with LFA-1 and MAC-1. *J. Immunol.* **143** : 3318-3324.

K

- Kähler S., Christophers E. and Schroder J.M. (1988) Plasma lactoferrin reflects neutrophil activation in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **119** : 289-293.
- Kaszubska W., Hooft Van Huijsduijnen R., Ghersa P., Deraemy-Schenk A.M., Chen B.P., Hai T., Delamarter J.F. and Whelan J. (1993) Cyclic AMP-independent ATF family members interact with NF-kappa B and function in the activation of the E-selectin promoter in response to cytokines. *Mol. Cell. Biol.* **13** : 7180-7190.
- Kawakami H. and Lönnerdal B. (1991) Isolation and function of a receptor for human lactoferrin in human fetal intestinal brush-border membranes. *Am. J. Physiol.* **261** : G841-G846.
- Kawamura N., Imanishi N., Koike H., Nakahara H., Phillips L. and Morooka S. (1995) Lipoteichoic acid-induced neutrophil adhesion via E-selectin to human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **217** : 1208-1215.
- Kievits F. and Kijlstra A. (1985) Inhibition of C3 deposition on solid-phase bound immune complexes by lactoferrin. *Immunology* **54** : 449-456.
- Kijlstra A. and Broersma L. (1984) Lactoferrin stimulates the production of leucocyte migration inhibitory factor by human peripheral mononuclear leucocytes. *Clin. Exp. Immunol.* **55** : 459-464.
- Kijlstra A. and Jeurissen S.H. (1982) Modulation of classical C3 convertase of complement by tear lactoferrin. *Immunology* **47** : 263-270.
- Kirschning C.J., Wesche H., Merrill Ayres T. and Rothe M. (1998) Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* **188** : 2091-2097.
- Kishimoto T.K., Jutila M.A., Berg E.L. and Butcher E.C. (1989) Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science* **245** : 1238-1241.
- Kishimoto T.K., Warnock R.A., Jutila M.A., Butcher E.C., Lane C., Anderson D.C. and Smith C.W. (1991) Antibodies against human neutrophil LECAM-1 (LAM-1/Leu-8/DREG-56 antigen) and endothelial cell ELAM-1 inhibit a common CD18-independent adhesion pathway in vitro. *Blood* **78** : 805-811.
- Kishimoto T.K., Kahn J., Migaki G., Mainolfi E., Shirley F., Ingraham R. and Rothlein R. (1995) Regulation of L-selectin expression by membrane proximal proteolysis. *Agents Actions Suppl.* **47** : 121-134.
- Kishore A.R., Erdei J., Naidu S.S., Falsen E., Forsgren A. and Naidu A.S. (1991) Specific binding of lactoferrin to *Aeromonas hydrophila*. *FEMS Microbiol. Lett.* **67** : 115-119.

- Kitchens R.L. and Munford R.S. (1995) Enzymatically deacylated lipopolysaccharide (LPS) can antagonize LPS at multiple sites in the LPS recognition pathway. *J. Biol. Chem.* **270** : 9904-9910.
- Kleffel B., Garavito R.M., Baumeister W. and Rosenbusch J.P. (1985) Secondary structure of a channel-forming protein: porin from *E. coli* outer membranes. *Embo J.* **4** : 1589-1592.
- Knirel Y.A. and Kochetkov N.K. (1994) The structure of lipopolysaccharides of Gram-negative bacteria. III. The structure of O-antigens : A review. *Biochem.* **59** : 1325-1383.
- Kobayashi T., Tani T. and Yokota T. (1997) Plasma levels of peptidoglycan detected with silkworm larvae in septic patients. *Shock* **7** : 139-145.
- Korteland J., Tommassen J. and Lugtenberg B. (1982) PhoE protein pore of the outer membrane of *Escherichia coli* K12 is a particularly efficient channel for organic and inorganic phosphate. *Biochim. Biophys. Acta* **690** : 282-289.
- Kruzel M.L., Harari Y., Chen C.Y. and Castro G.A. (2000) Lactoferrin protects gut mucosal integrity during endotoxemia induced by lipopolysaccharide in mice. *Inflammation* **24** : 33-44.
- Kuijpers T.W., Hakkert B.C., Hoogerwerf M., Leeuwenberg J.F. and Roos D. (1991) Role of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and platelet-activating factor in neutrophil adherence to IL-1-prestimulated endothelial cells. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1-mediated CD18 activation. *J. Immunol.* **147** : 1369-1376.
- Kulics J. and Kijlstra A. (1987) The effect of lactoferrin on complement mediated modulation of immune complex size. *Immunol. Lett.* **14** : 349-353.
- Kumar R., Camphausen R.T., Sullivan F.X. and Cumming D.A. (1996) Core2 beta-1,6-N-acetylglucosaminyltransferase enzyme activity is critical for P-selectin glycoprotein ligand-1 binding to P-selectin. *Blood* **88** : 3872-3879.
- Kurose I., Yamada T., Wolf R. and Granger D.N. (1994) P-selectin-dependent leukocyte recruitment and intestinal mucosal injury induced by lactoferrin. *J. Leukoc. Biol.* **55** : 771-777.
- Kuschert G.S.V., Coulin F., Power C.A., Proudfoot A.E.I., Hubbard R.E., Hoogewerf A.J. and Wells T.N.C. (1999) Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses. *Biochemistry* **38** : 12959-12968.
- Kusunoki T., Hailman E., Juan T.S., Lichenstein H.S. and Wright S.D. (1995) Molecules from *Staphylococcus aureus* that bind CD14 and stimulate innate immune responses. *J. Exp. Med.* **182** : 1673-1682.

L

- Landmann R., Müller B. and Zimmerli W. (2000) CD14, new aspects of ligand and signal diversity. *Microbes and Infection* **2** : 295-304.
- Larsen G.R., Sako D., Ahern T.J., Shaffer M., Erban J., Sajer S.A., Gibson R.M., Wagner D.D., Furie B.C. and Furie B. (1992) P-selectin and E-selectin. Distinct but overlapping leukocyte ligand specificities. *J. Biol. Chem.* **267** : 11104-11110.

- Laszik Z., Jansen P.J., Cummings R.D., Tedder T.F., McEver R.P. and Moore K.L. (1996) P-selectin glycoprotein ligand-1 is broadly expressed in cells of myeloid, lymphoid, and dendritic lineage and in some nonhematopoietic cells. *Blood* **88** : 3010-3021.
- Lawrence M.B., Bainton D.F. and Springer T.A. (1994) Neutrophil tethering to and rolling on E-selectin are separable by requirement for L-selectin. *Immunity* **1** : 137-145.
- Lederer E. and Chedid L. (1982) Immunomodulation by synthetic muramyl peptides and trehalose diesters. In : *Immunological approaches to cancer therapeutics*. pp 107-135.
- Lee C.H., Reid Y.A., Jong J.S. and Kang Y.H. (1995a) Lipopolysaccharide-induced differential cell surface expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical cord vein endothelial cells. *Shock* **3** : 96-101.
- Lee M.O., Liu Y. and Zhang X.K. (1995b) A retinoic acid response element that overlaps an estrogen response element mediates multihormonal sensitivity in transcriptional activation of the lactoferrin gene. *Mol. Cell. Biol.* **15** : 4194-4207.
- Lee W.J., Farmer J.L., Hilty M. and Kim Y.B. (1998) The protective effects of lactoferrin feeding against endotoxin lethal shock in germfree piglets. *Infect. Immun.* **66** : 1421-1426.
- Leeuwenberg J.F., Tan A., Jeunhomme T.M., Ploegh H.L. and Buurman W.A. (1991) The ligand recognized by ELAM-1 on HL60 cells is not carried by N-linked oligosaccharides. *Eur. J. Immunol.* **21** : 3057-3059.
- Legrand D., Mazurier J., Metz-Boutigue M.H., Jolles J., Jolles P., Montreuil J. and Spik G. (1984) Characterization and localization of an iron-binding 18-kDa glycopeptide isolated from the N-terminal half of human lactotransferrin. *Biochim. Biophys. Acta* **787** : 90-96.
- Legrand D., Mazurier J., Aubert J.P., Loucheux-Lefebvre M.H., Montreuil J. and Spik G. (1986) Evidence for interactions between the 30 kDa N- and 50 kDa C-terminal tryptic fragments of human lactotransferrin. *Biochem. J.* **236** : 839-844.
- Legrand D., Mazurier J., Maes P., Rochard E., Montreuil J. and Spik G. (1991) Inhibition of the specific binding of human lactotransferrin to human peripheral-blood phytohaemagglutinin-stimulated lymphocytes by fluorescein labelling and location of the binding site. *Biochem. J.* **276** : 733-738.
- Legrand D., Mazurier J., Ellass A., Rochard E., Vergoten G., Maes P., Montreuil J. and Spik G. (1992) Molecular interactions between human lactotransferrin and the phytohemagglutinin-activated human lymphocyte lactotransferrin receptor lie in two loop-containing regions of the N-terminal domain I of human lactotransferrin. *Biochemistry* **31** : 9243-9251.
- Legrand D., Salmon V., Coddeville B., Benaïssa M., Plancke Y. and Spik G. (1995) Structural determination of two N-linked glycans isolated from recombinant human lactoferrin expressed in BHK cells. *FEBS Lett.* **365** : 57-60.
- Legrand D., Van Berkel P.H., Salmon V., Van Veen H.A., Slomianny M.C., Nuijens J.H. and Spik G. (1997) The N-terminal Arg2, Arg3 and Arg4 of human lactoferrin interact with sulphated molecules but not with the receptor present on Jurkat human lymphoblastic T-cells. *Biochem. J.* **327** : 841-846.
- Leitch E.C. and Willcox M.D. (1999) Elucidation of the antistaphylococcal action of lactoferrin

and lysozyme. *J. Med. Microbiol.* **48** : 867-871.

Lenter M., Levinovitz A., Isenmann S. and Vestweber D. (1994) Monospecific and common glycoprotein ligands for E- and P-selectin on myeloid cells. *J. Cell. Biol.* **125** : 471-481.

Levay P.F. and Viljoen M. (1995) Lactoferrin: a general review. *Haematologica* **80** : 252-267.

Leveugle B., Mazurier J., Legrand D., Mazurier C., Montreuil J. and Spik G. (1993) Lactotransferrin binding to its platelet receptor inhibits platelet aggregation. *Eur. J. Biochem.* **213** : 1205-1211.

Leveugle B., Faucheux B.A., Bouras C., Nillesse N., Spik G., Hirsch E.C., Agid Y. and Hof P.R. (1996) Cellular distribution of the iron-binding protein lactotransferrin in the mesencephalon of Parkinson's disease cases. *Acta Neuropathol.* **91** : 566-572.

Levinovitz A., Muhlhoff J., Isenmann S. and Vestweber D. (1993) Identification of a glycoprotein ligand for E-selectin on mouse myeloid cells. *J. Cell. Biol.* **121** : 449-459.

Lewinsohn D.M., Bargatze R.F. and Butcher E.C. (1987) Leukocyte-endothelial cell recognition: evidence of a common molecular mechanism shared by neutrophils, lymphocytes, and other leukocytes. *J. Immunol.* **138** : 4313-4321.

Li F., Wilkins P.P., Crawley S., Weinstein J., Cummings R.D. and McEver R.P. (1996) Post-translational modifications of recombinant P-selectin glycoprotein ligand-1 required for binding to P- and E-selectin. *J. Biol. Chem.* **271** : 3255-3264.

Libby P., Ordovas J.M., Auger K.R., Robbins A.H., Birinyi L.K. and Dinarello C.A. (1986) Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am. J. Pathol.* **124** : 179-185.

Liles W.C., Ledbetter J.A., Waltersdorff A.W. and Klebanoff S.J. (1995) Cross-linking of CD18 primes human neutrophils for activation of the respiratory burst in response to specific stimuli: implications for adhesion-dependent physiological responses in neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* **58** : 690-697.

Lima M.F. and Kierszenbaum F. (1985) Lactoferrin effects on phagocytic cell function. I. Increased uptake and killing of an intracellular parasite by murine macrophages and human monocytes. *J. Immunol.* **134** : 4176-4183.

Lima M.F. and Kierszenbaum F. (1987) Lactoferrin effects of phagocytic cell function. II. The presence of iron is required for the lactoferrin molecule to stimulate intracellular killing by macrophages but not to enhance the uptake of particles and microorganisms. *J. Immunol.* **139** : 1647-1651.

Lo S.K., Lee S., Ramos R.A., Lobb R., Rosa M., Chi-Rosso G. and Wright S.D. (1991) Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 stimulates the adhesive activity of leukocyte integrin CR3 (CD11b/CD18, Mac-1, alpha m beta 2) on human neutrophils. *J. Exp. Med.* **173** : 1493-1500.

Lomax K.J., Gallin J.I., Rotrosen D., Raphael G.D., Kaliner M.A., Benz E.J. Jr, Boxer L.A. and Malech H.L. (1989) Selective defect in myeloid cell lactoferrin gene expression in neutrophil specific granule deficiency. *J. Clin. Invest.* **83** : 514-519.

- Lönnerdal B., Keen C.L. and Hurley L.S. (1985) Manganese binding proteins in human and cow's milk. *Am. J. Clin. Nutr.* **41** : 550-559.
- Loppnow H. and Libby P. (1989) Adult human vascular endothelial cells express the IL6 gene differentially in response to LPS or IL1. *Cell. Immunol.* **122** : 493-503.
- Lowe J.B., Stoolman L.M., Nair R.P., Larsen R.D., Berhend T.L. and Marks R.M. (1990) ELAM-1-dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* **63** : 475-484.
- Luqmani Y.A., Campbell T.A., Bennett C., Coombes R.C. and Paterson I.M. (1991) Expression of lactoferrin in human stomach. *Int. J. Cancer* **49** : 684-687.
- Luscinskas F.W., Kansas G.S., Ding H., Pizcueta P., Schleiffenbaum B.E., Tedder T.F. and Gimbrone Ma J.R. (1994) Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. *J. Cell. Biol.* **125** : 1417-1427.
- Lydon J.P., O'Malley B.R., Saucedo O., Lee T., Headon D.R. and Conneely O.M. (1992) Nucleotide and primary amino acid sequence of porcine lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta* **1132** : 97-99.
- Lynn W.A., Raetz C.R., Qureshi N. and Golenbock D.T. (1991) Lipopolysaccharide-induced stimulation of CD11b/CD18 expression on neutrophils. Evidence of specific receptor-based response and inhibition by lipid A-based antagonists. *J. Immunol.* **147** : 3072-3079.

M

- Maacks S., Yuan H.Z. and Wood W.G. (1989) Development and evaluation of luminescence based sandwich assay for plasma lactoferrin as a marker for sepsis and bacterial infections in paediatric medicine. *J. Biolumin. Chemilumin.* **3** : 2211-2226.
- Machnicki M., Zimecki M. and Zagulski T. (1993) Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int. J. Exp. Pathol.* **74** : 433-439.
- Maier C., Bremer E., Schmid A. and Benz R. (1988) Pore-forming activity of the Tsx protein from the outer membrane of *Escherichia coli*. Demonstration of a nucleoside-specific binding site. *J. Biol. Chem.* **263** : 2493-2499.
- Makrithatis A., Stauffer F., Feistauer S.M. and Georgopoulos A. (1993) Bacteria induce release of platelet-activating factor (PAF) from polymorphonuclear neutrophil granulocytes: possible role for PAF in pathogenesis of experimentally induced bacterial pneumonia. *Infect. Immun.* **61** : 1996-2002.
- Malhotra R. and Bird M.I. (1997) L-Selectin--a signalling receptor for lipopolysaccharide. *Chem. Biol.* **4** : 543-547.
- Malhotra R., Priest R. and Bird M.I. (1996a) Role for L-selectin in lipopolysaccharide-induced activation of neutrophils. *Biochem. J.* **320** : 589-593.
- Malhotra R., Taylor N.R. and Bird M.I. (1996b) Anionic phospholipids bind to L-selectin (but not

- E-selectin) at a site distinct from the carbohydrate-binding site. *Biochem. J.* **314** : 297-303.
- Malhotra R., Priest R., Foster M.R. and Bird M.I. (1998) P-selectin binds to bacterial lipopolysaccharide. *Eur. J. Immunol.* **28** : 983-988.
- Maneva A.I., Sirakov L.M. and Manev V.V. (1983) Lactoferrin binding to neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. *Int. J. Biochem.* **15** : 981-984.
- Maneva A., Taleva B., Manev V. and Sirakov L. (1993) Lactoferrin binding to human platelets. *Int. J. Biochem.* **25** : 707-712.
- Mann D.M., Romm E. and Migliorini M. (1994) Delineation of the glycosaminoglycan-binding site in the human inflammatory response protein lactoferrin. *J. Biol. Chem.* **269** : 23661-23667.
- Marie C., Pitton C., Fitting C. and Cavaillon J.M. (1996) IL-10 and IL-4 synergize with TNF-alpha to induce IL-1ra production by human neutrophils. *Cytokine* **8** : 147-151.
- Marra M.N., Wilde C.G., Griffith J.E., Snable J.L. and Scott R.W. (1990) Bactericidal/permeability-increasing protein has endotoxin-neutralizing activity. *J. Immunol.* **144** : 662-666.
- Marra M.N., Wilde C.G., Collins M.S., Snable J.L., Thornton M.B. and Scott R.W. (1992) The role of bactericidal/permeability-increasing protein as a natural inhibitor of bacterial endotoxin. *J. Immunol.* **148** : 532-537.
- Martich G.D., Danner R.L., Ceska M. and Suffredini A.F. (1991) Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. *J. Exp. Med.* **173** : 1021-1024.
- Mason D.Y. and Taylor C.R. (1978) Distribution of transferrin, ferritin, and lactoferrin in human tissues. *J. Clin. Pathol.* **31** : 316-327.
- Masson P.L. and Heremans J.F. (1971) Lactoferrin in milk from different species. *Comp. Biochem. Physiol.* **39** : 119-129.
- Masson P.L., Heremans J.F. and Prignot J. (1965) Immunohistochemical localization of the iron-binding protein lactoferrin in human bronchial glands. *Experientia* **21** : 604-605.
- Masson P.L., Heremans J.F. and Dive C.H. (1966) An iron-binding protein common to many external secretions. *Clin. Chim. Acta* **14** : 735-739.
- Masson P.L., Heremans J.F. and Ferin J. (1968) Presence of an iron-binding protein (lactoferrin) in the genital tract of human female. I. Its immunohistochemical localization in the endometrium. *Fertil. Steril.* **19** : 679-689.
- Masson P.L., Heremans J.F. and Schonke E. (1969) Lactoferrin, an iron-binding protein in neutrophilic leukocytes. *J. Exp. Med.* **130** : 643-658.
- Mattern T., Thanhauser A., Reiling N., Toellner K.M., Duchrow M., Kusumoto S., Rietschel E.T., Ernst M., Brade H., Flad H.D. (1994) Endotoxin and lipid A stimulate proliferation of human T cells in the presence of autologous monocytes. *J. Immunol.* **153** : 2996-3004.
- Mattsby-Baltzer I., Gemski P. and Alving C.R. (1984) Heterogeneity of lipid A: comparison of

lipid A types from different gram-negative bacteria. *J. Bacteriol.* **159** : 900-904.

- Mattsby-Baltzer I., Roseanu A., Motas C., Elverfors J., Engberg I. and Hanson L.A. (1996) Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Pediatr. Res.* **40** : 257-262.
- Mattsson E., Verhage L., Rollof J., Fleer A., Verhoef J. and Van Dijk H. (1993) Peptidoglycan and teichoic acid from *Staphylococcus epidermidis* stimulate human monocytes to release tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-6. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **7** : 281-287.
- Mazoyer E., Levy-Toledano S., Rendu F., Hermant L., Lu H., Fiat A.M., Jolles P. and Caen J. (1990) KRDS, a new peptide derived from human lactotransferrin, inhibits platelet aggregation and release reaction. *Eur. J. Biochem.* **194** : 43-49.
- Mazurier J. and Spik G. (1980) Comparative study of the iron-binding properties of human transferrins. I. Complete and sequential iron saturation and desaturation of the lactotransferrin. *Biochim. Biophys. Acta* **629** : 399-408.
- Mazurier J., Metz-Boutigue M.H., Jolles J., Spik G., Montreuil J. and Jolles P. (1983) Human lactotransferrin: molecular, functional and evolutionary comparisons with human serum transferrin and hen ovotransferrin. *Experientia* **39** : 135-141.
- Mazurier J., Montreuil J. and Spik G. (1985) Visualization of lactotransferrin brush-border receptors by ligand-blotting. *Biochim. Biophys. Acta* **821** : 453-460.
- Mazurier J., Legrand D., Hu W.L., Montreuil J. and Spik G. (1989) Expression of human lactotransferrin receptors in phytohemagglutinin-stimulated human peripheral blood lymphocytes. Isolation of the receptors by antiligand-affinity chromatography. *Eur. J. Biochem.* **179** : 481-487.
- McAbee D.D. (1995) Isolated rat hepatocytes acquire iron from lactoferrin by endocytosis. *Biochem. J.* **311** : 603-609.
- McAbee D.D. and Esbensen K. (1991) Binding and endocytosis of apo- and holo-lactoferrin by isolated rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **266** : 23624-23631.
- McAbee D.D. and Ling Y.Y. (1997) Iron-loading of cultured adult rat hepatocytes reversibly enhances lactoferrin binding and endocytosis. *J. Cell. Physiol.* **171** : 75-86.
- McAbee D.D., Nowatzke W., Oehler C., Sitaram M., Sbaschnig E., Opferman J.T., Carr J. and Esbensen K. (1993) Endocytosis and degradation of bovine apo- and holo-lactoferrin by isolated rat hepatocytes are mediated by recycling calcium-dependent binding sites. *Biochemistry* **32** : 13749-13760.
- McAbee D.D., Jiang X. and Walsh K.B. (2000) Lactoferrin binding to the rat asialoglycoprotein receptor requires the receptor's lectin properties. *Biochem. J.* **348** : 113-117.
- McCombs J.L., Teng C.T., Pentecost B.T., Magnuson V.L., Moore C.M. and McGill J.R. (1988) Chromosomal localization of human lactotransferrin gene (LTF) by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.* **47** : 16-17.
- McCormick J.A., Markey G.M., Morris T.C., Auld P.W. and Alexander H.D. (1991) Lactoferrin

inducible monocyte cytotoxicity defective in esterase deficient monocytes. *Br. J. Haematol.* **77** : 287-290.

McDonald P.P., Gasperini S., Calzetti F. and Cassatella M.A. (1998) Modulation by interferon-gamma of the production and gene expression of IL-1 receptor antagonist in human neutrophils. *Cell Immunol.* **184** : 45-50.

McEver R.P. and Martin M.N. (1984) A monoclonal antibody to a membrane glycoprotein binds only to activated platelets. *J. Biol. Chem.* **259** : 9799-9804.

McEver R.P., Beckstead J.H., Moore K.L., Marshall-Carlson L. and Bainton D.F. (1989) GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. *J. Clin. Invest.* **84** : 92-99.

Mead P.E. and Tweedie J.W. (1990) cDNA and protein sequence of bovine lactoferrin. *Nucleic Acids Res.* **18** : 7167.

Meager A. (1999) Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* **10** : 27-39.

Mebius R.E. and Watson S.R. (1993) L- and E-selectin can recognize the same naturally occurring ligands on high endothelial venules. *J. Immunol.* **151** : 3252-3260.

Mebius R.E., Dowbenko D., Williams A., Fennie C., Lasky L.A. and Watson S.R. (1993) Expression of GlyCAM-1, an endothelial ligand for L-selectin, is affected by afferent lymphatic flow. *J. Immunol.* **151** : 6769-6776.

Meilinger M., Haumer M., Szakmary K.A., Steinbock F., Scheiber B., Goldenberg H. and Huettinger M. (1995) Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor and transport to endosomes. *FEBS Lett.* **360** : 70-74.

Metz-Boutigue M.H., Jolles J., Mazurier J., Schoentgen F., Legrand D., Spik G., Montreuil J. and Jolles P. (1984) Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur. J. Biochem.* **145** : 659-676.

Migaki G.I. and Kishimoto T.K. (1997) Regulated proteolysis of L-selectin. In : *The Selectins*. (edited by D Vestweber). Amsterdam. Harwood. **3** : 49-62.

Mikogami T., Heyman M., Spik G. and Desjeux J.F. (1994) Apical-to-basolateral transepithelial transport of human lactoferrin in the intestinal cell line HT-29cl.19A. *Am. J. Physiol.* **267** : G308-G315.

Mikogami T., Marianne T. and Spik G. (1995) Effect of intracellular iron depletion by picolinic acid on expression of the lactoferrin receptor in the human colon carcinoma cell subclone HT29-18-C1. *Biochem. J.* **308** : 391-397.

Milner E.C., Rudbach J.A. and Voneschen K.B. (1983) Cellular responses to bacterial lipopolysaccharide: T cells recognize LPS determinants. *Scand. J. Immunol.* **18** : 21-28.

Mincheva-Nilsson L., Hammarström S. and Hammarström M.L. (1997) Activated human gamma delta T lymphocytes express functional lactoferrin receptors. *Scand. J. Immunol.* **46** : 609-618.

Mitsuhashi Y., Otsuki K., Yoda A., Shimizu Y., Saito H. and Yanaihara T. (2000) Effect of

- lactoferrin on lipopolysaccharide (LPS) induced preterm delivery in mice. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **79** : 355-358.
- Miura Y, Shimazu R., Miyake K., Akashi S., Ogata H., Yamashita Y., Narisawa Y. and Kimoto M. (1998) RP105 is associated with MD-1 and transmits an activation signal in human B cells. *Blood* **92** : 2815-2822.
- Miyake K., Yamashita Y., Hitoshi Y., Takatsu K. and Kimoto M. (1994) Murine B cell proliferation and protection from apoptosis with an antibody against a 105-kD molecule : unresponsiveness of X-linked immunodeficient B cells. *J. Exp. Med.* **180** : 1217-1224.
- Miyake K., Yamashita Y., Ogata M., Sudo T. and Kimoto M. (1995) RP105, a novel B cell surface molecule implicated in B cell activation, is a member of the leucine-rich repeat protein family. *J. Immunol.* **154** : 3333-3340.
- Miyake K., Shimazu R., Kondo J., Niki T., Akashi S., Ogata H., Yamashita Y., Miura Y. and Kimoto M. (1998) MD-1 a molecule that is physically associated with RP105 and positively regulates its expression. *J. Immunol.* **161** : 1348-1353.
- Miyauchi J. (1984) Distribution and subcellular localization of lactoferrin in human tissues with special reference to the submandibular gland. *Acta Histochem. Cytochem.* **17** : 77-89.
- Miyauchi J. and Watanabe Y. (1987) Immunocytochemical localization of lactoferrin in human neutrophils. An ultrastructural and morphometrical study. *Cell. Tissue Res.* **247** : 249-258.
- Miyazawa K., Mantel C., Lu L., Morrison D.C. and Broxmeyer H.E. (1991) Lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. Effect on lactoferrin binding to monocyte/macrophage-differentiated HL-60 cells. *J. Immunol.* **146** : 723-729.
- Mizuno T., Chou M.Y. and Inouye M. (1983) A comparative study on the genes for three porins of the *Escherichia coli* outer membrane. DNA sequence of the osmoregulated ompC gene. *J. Biol. Chem.* **258** : 6932-6940.
- Modur V., Feldhaus M.J., Weyrich A.S., Jicha D.L., Prescott S.M., Zimmerman G.A. and McIntyre T.M. (1997) Oncostatin M is a proinflammatory mediator. In vivo effects correlate with endothelial cell expression of inflammatory cytokines and adhesion molecules. *J. Clin. Invest.* **100** : 158-168.
- Moguilevsky N., Courtoy P.J. and Masson P.L. (1985) Study of lactoferrin binding sites at the surface of blood monocytes. In : *Proteins of iron storage and transport* (Spik G., Montreuil J., Crichton R.R. and Mazurier J., Eds). pp 199-202.
- Molloy A.L. and Winterbourn C.C. (1990) Release of iron from phagocytosed *Escherichia coli* and uptake by neutrophil lactoferrin. *Blood* **75** : 984-989.
- Montgomery K.F., Osborn L., Hession C., Tizard R., Goff D., Vassallo C., Tarr P.I., Bomsztyk K., Lobb R. and Harlan J.M. (1991) Activation of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** : 6523-6527.
- Montreuil J. and Mullet S. (1960) Isolement de la lactosidérophiline du lait. *C.R. Acad. Sci. Paris* **250** : 1736-1737.
- Moore K.L., Stults N.L., Diaz S., Smith D.F., Cummings R.D., Varki A. and McEver R.P. (1992)

Identification of a specific glycoprotein ligand for P-selectin (CD62) on myeloid cells. *J. Cell. Biol.* **118** : 445-456.

Moore K.L., Eaton S.F., Lyons D.E., Lichenstein H.S., Cummings R.D. and McEver R.P. (1994) The P-selectin glycoprotein ligand from human neutrophils displays sialylated, fucosylated, O-linked poly-N-acetyllactosamine. *J. Biol. Chem.* **269** : 23318-23327.

Moore K.L., Patel K.D., Bruehl R.E., Li F., Johnson D.A., Lichenstein H.S., Cummings R.D., Bainton D.F. and McEver R.P. (1995) P-selectin glycoprotein ligand-1 mediates rolling of human neutrophils on P-selectin. *J. Cell. Biol.* **128** : 661-671.

Morgan O.S., Bankay J. and Quash G.A. (1975) The effect of lactoferrin, an iron-binding protein on complement activity. *West Indian Med. J.* **24** : 46-54.

Moser R., Schleiffenbaum B., Groscurth P. and Fehr J. (1989) Interleukin 1 and tumor necrosis factor stimulate human vascular endothelial cells to promote transendothelial neutrophil passage. *J. Clin. Invest.* **83** : 444-455.

Muller W.A., Weigl S.A., Deng X. and Phillips D.M. (1993) PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J. Exp. Med.* **178** : 449-460.

N

Nabedryk E., Garavito R.M. and Breton J. (1988) The orientation of beta-sheets in porin. A polarized Fourier transform infrared spectroscopic investigation. *Biophys. J.* **53** : 671-676.

Naidu S.S., Svensson U., Kishore A.R. and Naidu A.S. (1993) Relationship between antibacterial activity and porin binding of lactoferrin in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37** : 240-245.

Navarre W.W. and Schneewind O. (1999) Surface proteins of gram-positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **63** : 174-229.

Nichols B.L., McKee K.S., Henry J.F. and Putman M. (1987) Human lactoferrin stimulates thymidine incorporation into DNA of rat crypt cells. *Pediatr. Res.* **21** : 563-567.

Nikaido H. (1992) Porins and specific channels of bacterial outer membranes. *Mol. Microbiol.* **6** : 435-442.

Nikaido H. and Vaara M. (1985) Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. *Microbiol. Rev.* **49** : 1-32.

Nillesse N., Pierce A., Lecocq M., Benaïssa M. and Spik G. (1994) Expression of the lactotransferrin receptor during the differentiation process of the megakaryocyte Dami cell line. *Biol. Cell.* **82** : 149-159.

Nishiya K. and Horwitz D.A. (1982) Contrasting effects of lactoferrin on human lymphocyte and monocyte natural killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* **129** : 2519-2523.

Noble K.E., Panayiotidis P., Collins P.W., Hoffbrand A.V. and Yong K.L. (1996) Monocytes

induce E-selectin gene expression in endothelial cells: role of CD11/CD18 and extracellular matrix proteins. *Eur. J. Immunol.* **26** : 2944-2951.

O

Ogada H., Su I., Miyake K., Nagai Y., Akashi S., Mecklenbräuer I., Rajewsky K., Kimoto M. and Tarakhovsky A. (2000) The toll-like receptor protein RP105 regulates lipopolysaccharide signaling in B cells. *J. Exp. Med.* **192** : 23-29.

Oguchi S., Walker W.A. and Sanderson I.R. (1995) Iron saturation alters the effect of lactoferrin on the proliferation and differentiation of human enterocytes (Caco-2 cells). *Biol. Neonate* **67** : 330-339.

Olsson I., Lantz M., Persson A.M. and Arnljots K. (1988) Biosynthesis and processing of lactoferrin in bone marrow cells, a comparison with processing of myeloperoxidase. *Blood* **71** : 441-447.

Oria R., Alvarez-Hernandez X., Liceaga J. and Brock J.H. (1988) Uptake and handling of iron from transferrin, lactoferrin and immune complexes by a macrophage cell line. *Biochem. J.* **252** : 221-225.

Osborn L., Hession C., Tizard R., Vassallo C., Luhowskyj S., Chi-Rosso G. and Lobb R. (1989) Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* **59** : 1203-1211.

Oseas R., Yang H.H., Baehner R.L. and Boxer L.A. (1981) Lactoferrin: a promoter of polymorphonuclear leukocyte adhesiveness. *Blood* **57** : 939-945.

Ottonello L., Dapino P., Scirocco M., Barbera P. and Dallegri F. (1994) Triggering of respiratory burst by tumor necrosis factor in neutrophils adherent to fibronectin. Evidence for a crucial role of CD18 glycoproteins. *Agents Actions* **41** : 57-61.

Overbeeke N. and Lugtenberg B. (1980) Expression of outer membrane protein E of *Escherichia coli* K12 by phosphate limitation. *FEBS Lett.* **112** : 229-232.

Overbeeke N., Bergmans H., Van Mansfeld F. and Lugtenberg B. (1983) Complete nucleotide sequence of *phoE*, the structural gene for the phosphate limitation inducible outer membrane pore protein of *Escherichia coli* K12. *J. Mol. Biol.* **163** : 513-532.

P

Patel K.D., Nollert M.U. and McEver R.P. (1995) P-selectin must extend a sufficient length from the plasma membrane to mediate rolling of neutrophils. *J. Cell. Biol.* **131** : 1893-1902.

Patey N., Vazeux R., Canioni D., Potter T., Gallatin W.M. and Brousse N. (1996) Intercellular adhesion molecule-3 on endothelial cells. Expression in tumors but not in inflammatory responses. *Am. J. Pathol.* **148** : 465-472.

- Penco S., Pastorino S., Bianchi-Scarra G. and Garre C. (1995) Lactoferrin down-modulates the activity of the granulocyte macrophage colony-stimulating factor promoter in interleukin-1 beta-stimulated cells. *J. Biol. Chem.* **270** : 12263-12268.
- Pentecost B.T. and Teng C.T. (1987) Lactotransferrin is the major estrogen inducible protein of mouse uterine secretions. *J. Biol. Chem.* **262** : 10134-10139.
- Pettersson A., Klarenbeek V., Van Deurzen J., Poolman J.T. and Tommassen J. (1994) Molecular characterization of the structural gene for the lactoferrin receptor of the meningococcal strain H44/76. *Microb. Pathog.* **17** : 395-408.
- Pettersson A., Prinz T., Umar A., Van Der Biezen J. and Tommassen J. (1998) Molecular characterization of LbpB, the second lactoferrin-binding protein of *Neisseria meningitidis*. *Mol. Microbiol.* **27** : 599-610.
- Pfeiffer R. (1892) Untersuchungen über das Cholera Gift. *Z. Hyg.* **11** : 393-412.
- Phillips M.L., Nudelman E., Gaeta F.C., Perez M., Singhal A.K., Hakomori S. and Paulson J.C. (1990) ELAM-1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand, sialyl-Le^x. *Science* **250** : 1130-1132.
- Picker L.J., Warnock R.A., Burns A.R., Doerschuk C.M., Berg E.L. and Butcher E.C. (1991) The neutrophil selectin LECAM-1 presents carbohydrate ligands to the vascular selectins ELAM-1 and GMP-140. *Cell* **66** : 921-933.
- Pierce A., Colavizza D., Benaïssa M., Maes P., Tartar A., Montreuil J. and Spik G. (1991) Molecular cloning and sequence analysis of bovine lactotransferrin. *Eur. J. Biochem.* **196** : 177-184.
- Pober J.S. and Cotran R.S. (1990) The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* **50** : 537-544.
- Pober J.S., Lapierre L.A., Stolpen A.H., Brock T.A., Springer T.A., Fiers W., Bevilacqua M.P., Mendrick D.L. and Gimbrone M.A. Jr (1987) Activation of cultured human endothelial cells by recombinant lymphotoxin: comparison with tumor necrosis factor and interleukin 1 species. *J. Immunol.* **138** : 3319-3324.
- Poelstra K., Bakker W.W., Klok P.A., Hardonk M.J. and Meijer D.K. (1997) A physiologic function for alkaline phosphatase: endotoxin detoxification. *Lab. Invest.* **76** : 319-327.
- Pohlman T.H., Stanness K.A., Beatty P.G., Ochs H.D. and Harlan J.M. (1986) An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism. *J. Immunol.* **136** : 4548-4553.
- Poltorak A., He X., Smirnova I., Liu M.Y., Huffel C.V., Du X., Birdwell D., Alejos E., Silva M., Galanos C., Freudenberg M., Ricciardi-Castagnoli P., Layton B. and Beutler B. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* **282** : 2085-2088.
- Pouliot M., Gilbert C., Borgeat P., Poubelle P.E., Bourgoïn S., Creminon C., MacLouf J., McColl S.R. and Naccache P.H. (1998) Expression and activity of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in agonist-activated human neutrophils. *FASEB J.* **12** : 1109-1123.

Powell M.J. and Ogden J.E. (1990) Nucleotide sequence of human lactoferrin cDNA. *Nucleic Acids Res.* **18** : 4013.

Prinz T., Meyer M., Pettersson A. and Tommassen J. (1999) Structural characterization of the lactoferrin receptor from *Neisseria meningitidis*. *J. Bacteriol.* **181** : 4417-4419.

Pugin J., Schurer-Maly C.C., Leturcq D., Moriarty A., Ulevitch R.J. and Tobias P.S. (1993) Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** : 2744-2748.

Pugsley A.P. (1984) The ins and outs of colicins. Part I: Production, and translocation across membranes. *Microbiol. Sci.* **1** : 168-175.

Q

Qureshi S.T., Lariviere L., Leveque G., Clermont S., Moore K.J., Gros P. and Malo D. (1999) Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *J. Exp. Med.* **189** : 615-625.

R

Rado T.A., Bollekens J., St Laurent G., Parker L. and Benz E.J. Jr (1984) Lactoferrin biosynthesis during granulocytopoiesis. *Blood* **64** : 1103-1109.

Rado T.A., Wei X.P. and Benz E.J. Jr (1987) Isolation of lactoferrin cDNA from a human myeloid library and expression of mRNA during normal and leukemic myelopoiesis. *Blood* **70** : 989-993.

Rainard P. (1993) Activation of the classical pathway of complement by binding of bovine lactoferrin to unencapsulated *Streptococcus agalactiae*. *Immunology* **79** : 648-652.

Rainger G.E., Wautier M.P., Nash G.B. and Wautier J.L. (1996) Prolonged E-selectin induction by monocytes potentiates the adhesion of flowing neutrophils to cultured endothelial cells. *Br. J. Haematol.* **92** : 192-199.

Read M.A., Cordle S.R., Veach R.A., Carlisle C.D. and Hawiger J. (1993) Cell-free pool of CD14 mediates activation of transcription factor NF-kappa B by lipopolysaccharide in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** : 9887-9891.

Rebeck G.W., Harr S.D., Strickland D.K. and Hyman B.T. (1995) Multiple, diverse senile plaque-associated proteins are ligands of an apolipoprotein E receptor, the alpha 2-macroglobulin receptor/low-density-lipoprotein receptor-related protein. *Ann. Neurol.* **37** : 211-217.

Reid R.R., Prodeus A.P., Khan W., Hsu T., Rosen F.S. and Carroll M.C. (1997) Endotoxin shock in antibody-deficient mice. Unraveling the role of antibody and complement in the clearance of lipopolysaccharide. *J. Immunol.* **159** : 970-975.

Rejman J.J., Oliver S.P., Muenchen R.A. and Turner J.D. (1992) Proliferation of the MAC-T

bovine mammary epithelial cell line in the presence of mammary secretion whey proteins. *Cell. Biol. Int. Rep.* **16** : 993-1001.

Repo H., Rochon Y.P., Schwartz B.R., Sharar S.R., Winn R.K. and Harlan J.M. (1997) Binding of human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes to E-selectin (CD62E) does not promote their activation. *J. Immunol.* **159** : 943-951.

Rey M.W., Woloshuk S.L., Deboer H.A. and Pieper F.R. (1990) Complete nucleotide sequence of human mammary gland lactoferrin. *Nucleic Acids Res.* **18** : 5288.

Rietschel E.T. and Brade H. (1992) Bacterial endotoxins. *Sci. Am.* **267** : 54-61.

Rietschel E.T., Brade H., Holst O., Brade L., Muller-Loennies S., Mamat U., Zahringer U., Beckmann F., Seydel U., Brandenburg K., Ulmer A.J., Mattern T., Heine H., Schletter J., Loppnow H., Schonbeck U., Flad H.D., Hauschildt S., Schade U.F., Di Padova F., Kusumoto S. and Schumann R.R. (1996) Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* **216** : 39-81.

Rietschel E.T., Schletter J., Weidemann B., El-Samalouti V., Mattern T., Zahringer U., Seydel U., Brade H., Flad H.D., Kusumoto S., Gupta D., Dziarski R. and Ulmer A.J. (1998) Lipopolysaccharide and peptidoglycan: CD14-dependent bacterial inducers of inflammation. *Microb. Drug Resist.* **4** : 37-44.

Rochard E., Legrand D., Mazurier J., Montreuil J. and Spik G. (1989) The N-terminal domain I of human lactotransferrin binds specifically to phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood human lymphocyte receptors. *FEBS Lett.* **255** : 201-204.

Rochard E., Legrand D., Lecocq M., Hamelin R., Crepin M., Montreuil J. and Spik G. (1992) Characterization of lactotransferrin receptor in epithelial cell lines from non-malignant human breast, benign mastopathies and breast carcinomas. *Anticancer Res.* **12** : 2047-2051.

Rock F.L., Hardiman G., Timans J.C., Kastelein R.A. and Bazan J.F. (1998) A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95** : 588-593.

Rodeberg D.A., Morris R.E. and Babcock G.F. (1997) Azurophilic granules of human neutrophils contain CD14. *Infect. Immun.* **65** : 4747-4753.

Roiron D., Amouric M., Marvaldi J. and Figarella C. (1989) Lactoferrin-binding sites at the surface of HT29-D4 cells. Comparison with transferrin. *Eur. J. Biochem.* **186** : 367-373.

Roiron-Lagroux D. and Figarella C. (1994) Further evidence of different lactoferrin and transferrin binding sites on human HT29-D4 cells. Effects of lysozyme, fucose and cathepsin G. Comparison with transferrin. *Biochim. Biophys. Acta* **1224** : 441-444.

Romer L.H., McLean N.V., Yan H.C., Daise M., Sun J. and Delisser H.M. (1995) IFN-gamma and TNF-alpha induce redistribution of PECAM-1 (CD31) on human endothelial cells. *J. Immunol.* **154** : 6582-6592.

Root R.K. and Cohen M.S. (1981) The microbicidal mechanisms of human neutrophils and eosinophils. *Rev. Infect. Dis.* **3** : 565-598.

Rosenbusch J.P. (1974) Characterization of the major envelope protein from *Escherichia coli*.

Regular arrangement on the peptidoglycan and unusual dodecyl sulfate binding. *J. Biol. Chem.* **249** : 8019-8029.

Rosenmund A., Friedli J., Bebie H. and Straub P.W. (1988) Plasmalactoferrin and the plasmalactoferrin/neutrophil ratio. A reassessment of normal values and of the clinical relevance. *Acta Haematol.* **80** : 40-48.

Rot A. (1992) Endothelial cell binding of NAP-1/IL-8: role in neutrophil emigration. *Immunol. Today* **13** : 291-294.

Rothlein R., Czajkowski M., O'Neill M.M., Marlin S.D., Mainolfi E. and Merluzzi V.J. (1988) Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. Regulation by pharmacologic agents and neutralizing antibodies. *J. Immunol.* **141** : 1665-1669.

S

Saarinen U.M., Siimes M.A. and Dallman P.R. (1977) Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J. Pediatr.* **91** : 36-39.

Saito K. and Nakanuma Y. (1992) Lactoferrin and lysozyme in the intrahepatic bile duct of normal livers and hepatolithiasis. An immunohistochemical study. *J. Hepatol.* **15** : 147-153.

Saito N., Takemori N., Hirai K., Onodera R., Watanabe S. and Namiki M. (1993) Ultrastructural localization of lactoferrin in the granules other than typical secondary granules of human neutrophils. *Hum. Cell.* **6** : 42-48.

Sako D., Chang X.J., Barone K.M., Vachino G., White H.M., Shaw G., Veldman G.M., Bean K.M., Ahern T.J., Furie B. (1993) Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin. *Cell* **75** : 1179-1186.

Salmon V., Legrand D., Georges B., Slomianny M.C., Coddeville B. and Spik G. (1997) Characterization of human lactoferrin produced in the baculovirus expression system. *Protein Expr. Purif.* **9** : 203-210.

Sammar M., Aigner S., Hubbe M., Schirmacher V., Schachner M., Vestweber D. and Altevogt P. (1994) Heat-stable antigen (CD24) as ligand for mouse P-selectin. *Int. Immunol.* **6** : 1027-1036.

Sato K., Shinmoto H., Tanimoto M., Dosako S. and Nakajima I. (1990) Uptake and resecretion of human lactoferrin by B-lymphocytes. *Agric. Biol. Chem.* **54** : 1275-1279.

Scatchard G. (1949) The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **51** : 660-672.

Schade A.L. and Caroline L. (1946) An iron binding component of human blood plasma. *Science* **104** : 340-341.

Schiltz E., Kreuzsch A., Nestel U. and Schulz G.E. (1991) Primary structure of porin from *Rhodobacter capsulatus*. *Eur. J. Biochem.* **199** : 587-594.

- Schindler H. (1980) Formation of planar bilayers from artificial or native membrane vesicles. *FEBS Lett.* **122** : 77-79.
- Schleifer K.H. and Kandler O. (1972) Peptidoglycan types of bacterial cell walls and their taxonomic implications. *Bacteriol. Rev.* **36** : 407-477.
- Schletter J., Brade H., Brade L., Kruger C., Loppnow H., Kusumoto S., Rietschel E.T., Flad H.D. and Ulmer A.J. (1995) Binding of lipopolysaccharide (LPS) to an 80-kilodalton membrane protein of human cells is mediated by soluble CD14 and LPS-binding protein. *Infect. Immun.* **63** : 2576-2580.
- Schromm A.B., Brandenburg K., Rietschel E.T. and Seydel U. (1995) Do endotoxin aggregates intercalate into phospholipid membranes in a non specific, hydrophobic manner? *J. Endotoxin Res.* **2** : 313-323.
- Schromm A.B., Brandenburg K., Rietschel E.T., Flad H.D., Carroll S.F. and Seydel U. (1996) Lipopolysaccharide-binding protein mediates CD14-independent intercalation of lipopolysaccharide into phospholipid membranes. *FEBS Lett.* **399** : 267-271.
- Schryvers A.B. and Stojiljkovic I. (1999) Iron acquisition systems in the pathogenic *Neisseria*. *Mol. Microbiol.* **32** : 1117-1123.
- Schumann R.R., Rietschel E.T. and Loppnow H. (1994) The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Med. Microbiol. Immunol.* **183** : 279-297.
- Schwandner R., Dziarski R., Wesche H., Rothe M. and Kirschning C.J. (1999) Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J. Biol. Chem.* **274** : 17406-17409.
- Scott M.G., Gold M.R. and Hancock R.E. (1999) Interaction of cationic peptides with lipoteichoic acid and gram-positive bacteria. *Infect. Immun.* **67** : 6445-6453.
- Sekine K., Ushida Y., Kuhara T., Iigo M., Baba-Toriyama H., Moore M.A., Murakoshi M., Satomi Y., Nishino H., Kakizoe T. and Tsuda H. (1997a) Inhibition of initiation and early stage development of aberrant crypt foci and enhanced natural killer activity in male rats administered bovine lactoferrin concomitantly with azoxymethane. *Cancer Lett.* **121** : 211-216.
- Sekine K., Watanabe E., Nakamura J., Takasuka N., Kim D.J., Asamoto M., Krutovskikh V., Baba-Toriyama H., Ota T., Moore M.A., Masuda M., Sugimoto H., Nishino H., Kakizoe T. and Tsuda H. (1997b) Inhibition of azoxymethane-initiated colon tumor by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.* **88** : 523-526.
- Sengelov H. (1996) Secretory vesicles of human neutrophils. *Eur. J. Haematol. Suppl.* **58** : 1-24.
- Setiadi H., Disdier M., Green S.A., Canfield W.M. and McEver R.P. (1995) Residues throughout the cytoplasmic domain affect the internalization efficiency of P-selectin. *J. Biol. Chem.* **270** : 26818-26826.
- Seydel U., Brandenburg K. and Rietschel E.T. (1994) A case for an endotoxic conformation. *Prog. Clin. Biol. Res.* **388** : 17-30.

- Shapira L., Champagne C., Gordon B., Amar S. and Van Dyke T.E. (1995) Lipopolysaccharide priming of superoxide release by human neutrophils: role of membrane CD14 and serum LPS binding protein. *Inflammation* **19** : 289-295.
- Shau H., Kim A. and Golub S.H. (1992) Modulation of natural killer and lymphokine-activated killer cell cytotoxicity by lactoferrin. *J. Leukoc. Biol.* **51** : 343-349.
- Shimazu R., Akashi S., Ogata H., Nagai Y., Fukudome K., Miyake K. and Kimoto M. (1999) MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* **189** : 1777-1782.
- Siebert P.D. and Huang B.C. (1997) Identification of an alternative form of human lactoferrin mRNA that is expressed differentially in normal tissues and tumor-derived cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94** : 2198-2203.
- Simms H.H. and D'Amico R. (1995) Lipopolysaccharide induces intracytoplasmic migration of the polymorphonuclear leukocyte CD11b/CD18 receptor. *Shock* **3** : 196-203.
- Simonet V., Mallea M., Fourel D., Bolla J.M. and Pages J.M. (1996) Crucial domains are conserved in Enterobacteriaceae porins. *FEMS Microbiol. Lett.* **136** : 91-97.
- Singer M.S. and Rosen S.D. (1996) Purification and quantification of L-selectin-reactive GlyCAM-1 from mouse serum. *J. Immunol. Methods* **196** : 153-161.
- Smith J.A. and Weidemann M.J. (1993) Further characterization of the neutrophil oxidative burst by flow cytometry. *J. Immunol. Methods* **162** : 261-268.
- Snapp K.R., Wagers A.J., Craig R., Stoolman L.M. and Kansas G.S. (1997) P-selectin glycoprotein ligand-1 is essential for adhesion to P-selectin but not E-selectin in stably transfected hematopoietic cell lines. *Blood* **89** : 896-901.
- Sorimachi K., Akimoto K., Hattori Y., Ieiri T. and Niwa A. (1997) Activation of macrophages by lactoferrin: secretion of TNF-alpha, IL-8 and NO. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **43** : 79-87.
- Spertini O., Luscinskas F.W., Kansas G.S., Munro J.M., Griffin J.D., Gimbrone M.A. Jr and Tedder T.F. (1991) Leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1, L-selectin) interacts with an inducible endothelial cell ligand to support leukocyte adhesion. *J. Immunol.* **147** : 2565-2573.
- Spik G. and Montreuil J. (1983) Rôle de la lactotransferrine dans les mécanismes moléculaires de la défense antibactérienne. *Bull. Europ. Physiopath. Resp.* **19** : 123-130.
- Spik G., Strecker G., Fournet B., Bouquelet S., Montreuil J., Dorland L., Van Halbeek H. and Vliegthart J.F. (1982) Primary structure of the glycans from human lactotransferrin. *Eur. J. Biochem.* **121** : 413-419.
- Spik G., Coddeville B. and Montreuil J. (1988) Comparative study of the primary structures of sero-, lacto- and ovotransferrin glycans from different species. *Biochimie* **70** : 1459-1469.
- Spik G., Coddeville B., Mazurier J., Bourne Y., Cambillaut C. and Montreuil J. (1994) Primary and three-dimensional structure of lactotransferrin (lactoferrin) glycans. *Adv. Exp. Med. Biol.* **357** : 21-32.
- Springer T.A. (1994) Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* **76** : 301-314.

- Springer T.A. (1995) Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu. Rev. Physiol.* **57** : 827-872.
- Standiford T.J., Arenberg D.A., Danforth J.M., Kunkel S.L., Vanotteren G.M. and Strieter R.M. (1994) Lipoteichoic acid induces secretion of interleukin-8 from human blood monocytes: a cellular and molecular analysis. *Infect. Immun.* **62** : 119-125.
- Stauffer K.A., Page M.G., Hardmeyer A., Keller T.A. and Pauptit R.A. (1990) Crystallization and preliminary X-ray characterization of maltoporin from *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* **211** : 297-299.
- Staunton D.E., Dustin M.L. and Springer T.A. (1989) Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* **339** : 61-64.
- Staunton D.E., Dustin M.L., Erickson H.P. and Springer T.A. (1990) The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus. *Cell* **61** : 243-254.
- Stegmaier M., Levinovitz A., Isenmann S., Borges E., Lenter M., Kocher H.P., Kleuser B. and Vestweber D. (1995) The E-selectin-ligand ESL-1 is a variant of a receptor for fibroblast growth factor. *Nature* **373** : 615-620.
- Stefanova I., Corcoran M.L., Horak E.M., Wahl L.M., Bolen J.B. and Horak I.D. (1993) Lipopolysaccharide induces activation of CD14-associated protein tyrosine kinase p53/56lyn. *J. Biol. Chem.* **268** : 20725-20728.
- Stelter F., Pfister M., Bernheiden M., Jack R.S., Bufler P., Engelmann H. and Schutt C. (1996) The myeloid differentiation antigen CD14 is N- and O-glycosylated. Contribution of N-linked glycosylation to different soluble CD14 isoforms. *Eur. J. Biochem.* **236** : 457-464.
- Stelter F., Loppnow H., Menzel R., Grunwald U., Bernheiden M., Jack R.S., Ulmer A.J. and Schutt C. (1999) Differential impact of substitution of amino acids 9-13 and 91-101 of human CD14 on soluble CD14-dependent activation of cells by lipopolysaccharide. *J. Immunol.* **163** : 6035-6044.
- Stenberg P.E., McEver R.P., Shuman M.A., Jacques Y.V. and Bainton D.F. (1985) A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J. Cell. Biol.* **101** : 880-886.
- Stephens K.E., Ishizaka A., Larrick J.W. and Raffin T.A. (1988) Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.* **137** : 1364-1370.
- Stimpson S.A., Schwab J.H., Janusz M.J., Anderle S.K., Brown R.R. and Cromartie W.J. (1986) Acute and chronic inflammation induced by peptidoglycan structures and polysaccharide complexes. In : *Biological properties of peptidoglycan*. pp 273-290.
- Strieter R.M., Kunkel S.L., Showell H.J., Remick D.G., Phan S.H., Ward P.A. and Marks R.M. (1989) Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, LPS, and IL-1 beta. *Science* **243** : 1467-1469.
- Subramaniam M., Koedam J.A. and Wagner D.D. (1993) Divergent fates of P- and E-selectins after their expression on the plasma membrane. *Mol. Biol. Cell.* **4** : 791-801.

Sweet M.J. and Hume D.A. (1996) Endotoxin signal transduction in macrophages. *J. Leukoc. Biol.* **60** : 8-26.

Sykes J.A., Thomas M.J., Goldie D.J. and Turner G.M. (1982) Plasma lactoferrin levels in pregnancy and cystic fibrosis. *Clin. Chim. Acta* **122** : 385-393.

T

Takada H. and Kotani S. (1995) Muramyl dipeptide and derivatives. In : *The theory and practical application of adjuvants*. pp 171-201.

Takayama K., Mitchell D.H., Din Z.Z., Mukerjee P., Li C. and Coleman D.L. (1994) Monomeric Re lipopolysaccharide from *Escherichia coli* is more active than the aggregated form in the *Limulus* amebocyte lysate assay and in inducing Egr-1 mRNA in murine peritoneal macrophages. *J. Biol. Chem.* **269** : 2241-2244.

Takeuchi M. and Baichwal V.R. (1995) Induction of the gene encoding mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 by tumor necrosis factor alpha is mediated by NF-kappa B proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** : 3561-3565.

Tanaka Y., Adams D.H. and Shaw S. (1993) Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes. *Immunol. Today* **14** : 111-115.

Tapping R.I. and Tobias P.S. (1997) Cellular binding of soluble CD14 requires lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein. *J. Biol. Chem.* **272** : 23157-23164.

Teng C.T., Pentecost B.T., Marshall A., Solomon A., Bowman B.H., Lalley P.A. and Naylor S.L. (1987) Assignment of the lactotransferrin gene to human chromosome 3 and to mouse chromosome 9. *Somat. Cell. Mol. Genet.* **13** : 689-693.

Teng C.T., Pentecost B.T., Chen Y.H., Newbold R.R., Eddy E.M. and McLachlan J.A. (1989) Lactotransferrin gene expression in the mouse uterus and mammary gland. *Endocrinology* **124** : 992-999.

Teng C.T., Liu Y., Yang N., Walmer D. and Panella T. (1992) Differential molecular mechanism of the estrogen action that regulates lactoferrin gene in human and mouse. *Mol. Endocrinol.* **6** : 1969-1981.

Tigy Z., Kishore A.R., Maeland J.A., Forsgren A. and Naidu A.S. (1992) Lactoferrin-binding proteins in *Shigella flexneri*. *Infect. Immun.* **60** : 2619-2626.

Tiku K., Tiku M.L. and Skosey J.L. (1986) Interleukin 1 production by human polymorphonuclear neutrophils. *J. Immunol.* **136** : 3677-3685.

Tobias P.S., Soldau K. and Ulevitch R.J. (1986) Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J. Exp. Med.* **164** : 777-793.

Tobias P.S., Soldau K. and Ulevitch R.J. (1989) Identification of a lipid A binding site in the acute phase reactant lipopolysaccharide binding protein. *J. Biol. Chem.* **264** : 10867-10871.

Tobias P.S., Soldau K., Kline L., Lee J.D., Kato K., Martin T.P. and Ulevitch R.J. (1993) Cross-linking of lipopolysaccharide (LPS) to CD14 on THP-1 cells mediated by LPS-binding protein. *J. Immunol.* **150** : 3011-3021.

- Tobias P.S., Soldau K., Gegner J.A., Mintz D. and Ulevitch R.J. (1995) Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14. *J. Biol. Chem.* **270** : 10482-10488.
- Tomita M., Takase M., Wakabayashi H. and Bellamy W. (1994) Antimicrobial peptides of lactoferrin. *Adv. Exp. Med. Biol.* **357** : 209-218.
- Tommassen J. (1988) Biogenesis and membrane topology of outer membrane proteins in *Escherichia coli*. In *membrane Biogenesis NATO ASI Series* **16** : 351-373.
- Tooyama I., Kawamata T., Akiyama H., Kimura H., Moestrup S.K., Gliemann J., Matsuo A. and McGeer P.L. (1995) Subcellular localization of the low density lipoprotein receptor-related protein (alpha 2-macroglobulin receptor) in human brain. *Brain Res.* **691** : 235-238.
- Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., Merryweather J., Wolpe S., Milsark I.W., Hariri R.J., Fahey T.J. 3D, Zentella A. and Albert J.D. (1986) Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* **234** : 470-474.
- Troelstra A., Giepmans B.N.G., Van Kessel K.P.M., Lichenstein H.S., Verhoef J. and Van Strijp J.A.G. (1997) Dual effects of soluble CD14 on LPS priming on neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* **61** : 173-178.
- Troelstra A., de Graaf-Miltenburg L.A., Van Bommel T., Verhoef J., Van Kessel K.P. and Van Strijp J.A. (1999) Lipopolysaccharide-coated erythrocytes activate human neutrophils via CD14 while subsequent binding is through CD11b/CD18. *J. Immunol.* **162** : 4220-4225.
- Tu L., Delahunty M.D., Ding H., Luscinskas F.W. and Tedder T.F. (1999) The cutaneous lymphocyte antigen is an essential component of the L-selectin ligand induced on human vascular endothelial cells. *J. Exp. Med.* **189** : 241-252.
- Tuccari G., Barresi G., Arena F. and Inferrera C. (1989) Immunocytochemical detection of lactoferrin in human gastric carcinomas and adenomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **113** : 912-915.
- Tucker A.D., Jackman S., Parker M.W. and Tsernoglou D. (1991) Crystallization and preliminary X-ray analysis of phosphoprotein from the outer membrane of *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* **222** : 881-884.

U

- Uchimura E., Watanabe N. and Kobayashi Y. (1997) Modulation by lipopolysaccharide of inflammatory cytokine production by two T cell lines. *Cytokine* **9** : 727-733.
- Ulevitch R.J. (1993) Recognition of bacterial endotoxins by receptor-dependent mechanisms. *Adv. Immunol.* **53** : 267-289.
- Ulevitch R.J. and Tobias P.S. (1994) Recognition of endotoxin by cells leading to transmembrane signaling. *Curr. Opin. Immunol.* **6** : 125-130.
- Ulmer A.J., Dziarski R., El-Samalouti V., Rietschel E.T. and Flad H.D. (1999) CD14, an innate immune receptor for various bacterial cell wall component. In *Endotoxin in Health and*

Disease.

Underhill D.M., Ozinsky A., Hajjar A.M., Stevens A., Wilson C.B., Bassetti M. and Aderem A. (1999) The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* **401** : 811-815.

V

Van Berkel P.H., Van Veen H.A., Geerts M.E., de Boer H.A. and Nuijens J.H. (1996) Heterogeneity in utilization of N-glycosylation sites Asn624 and Asn138 in human lactoferrin: a study with glycosylation-site mutants. *Biochem. J.* **319** : 117-122.

Van Berkel P.H., Geerts M.E., Van Veen H.A., Mericskay M., de Boer H.A. and Nuijens J.H. (1997) N-terminal stretch Arg2, Arg3, Arg4 and Arg5 of human lactoferrin is essential for binding to heparin, bacterial lipopolysaccharide, human lysozyme and DNA. *Biochem. J.* **328** : 145-151.

Van Mourik J.A., Leeksa O.C., Reinders J.H., de Groot P.G. and Zandbergen-Spaargaren J. (1985) Vascular endothelial cells synthesize a plasma membrane protein indistinguishable from the platelet membrane glycoprotein IIa. *J. Biol. Chem.* **260** : 11300-11306.

Van Snick J.L. and Masson P.L. (1976) The binding of human lactoferrin to mouse peritoneal cells. *J. Exp. Med.* **144** : 1568-1580.

Van Snick J.L., Masson P.L. and Heremans J.F. (1974) The involvement of lactoferrin in the hyposideremia of acute inflammation. *J. Exp. Med.* **140** : 1068-1084.

Van Snick J.L., Markowetz B. and Masson P.L. (1977) The ingestion and digestion of human lactoferrin by mouse peritoneal macrophages and the transfer of its iron into ferritin. *J. Exp. Med.* **146** : 817-827.

Vash B., Phung N., Zein S. and Decamp D. (1998) Three complement-type repeats of the low-density lipoprotein receptor-related protein define a common binding site for rap, pai-1, and lactoferrin. *Blood* **92** : 3277-3285.

Vasil'ev M.Y. and Avdeev G.I. (1985) Quantitative immunoenzyme determination of lactoferrin and lactalbumin in the blood serum of cancer patients. *Eksp. Onkol.* **5** : 56-60.

Vestweber D. (1996) Ligand-specificity of the selectins. *J. Cell. Biochem.* **61** : 585-591.

Vestweber D. and Blanks J.E. (1999) Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol. Rev.* **79** : 181-213.

Viriyakosol S. and Kirkland T.N. (1995) A region of human CD14 required for lipopolysaccharide binding. *J. Biol. Chem.* **270** : 361-368.

Vogel S.N., Hilfiker M.L. and Caulfield M.J. (1983) Endotoxin-induced T lymphocyte proliferation. *J. Immunol.* **130** : 1774-1779.

Vora M., Romero L.I. and Karasek M.A. (1996) Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *J. Exp. Med.* **184** : 821-829.

Vorland L.H., Ulvatne H., Rekdal O. and Svendsen J.S. (1999a) Initial binding sites of

antimicrobial peptides in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Scand. J. Infect. Dis.* **31** : 467-473.

Vorland L.H., Ulvatne H., Andersen J., Haukland H.H., Rekdal O., Svendsen J.S. and Gutteberg T.J. (1999b) Antibacterial effects of lactoferricin B. *Scand. J. Infect. Dis.* **31** : 179-184.

W

Walcheck B., Kahn J., Fisher J.M., Wang B.B., Fisk R.S., Payan D.G., Feehan C., Betageri R., Darlak K., Spatola A.F. and Kishimoto T.K. (1996) Neutrophil rolling altered by inhibition of L-selectin shedding in vitro. *Nature* **380** : 720-723.

Walz G., Aruffo A., Kolanus W., Bevilacqua M. and Seed B. (1990) Recognition by ELAM-1 of the sialyl-Le^x determinant on myeloid and tumor cells. *Science* **250** : 1132-1135.

Wang D., Pabst K.M., Aida Y. and Pabst M.J. (1995) Lipopolysaccharide-inactivating activity of neutrophils is due to lactoferrin. *J. Leukoc. Biol.* **57** : 865-874.

Ward P.A., Till G.O., Kunkel R. and Beauchamp C. (1983) Evidence for role of hydroxyl radical in complement and neutrophil-dependent tissue injury. *J. Clin. Invest.* **72** : 789-801.

Weidemann B., Brade H., Rietschel E.T., Dziarski R., Bazil V., Kusumoto S., Flad H.D. and Ulmer A.J. (1994) Soluble peptidoglycan-induced monokine production can be blocked by anti-CD14 monoclonal antibodies and by lipid A partial structures. *Infect. Immun.* **62** : 4709-4715.

Weidemann B., Schletter J., Dziarski R., Kusumoto S., Stelter F., Rietschel E.T., Flad H.D. and Ulmer A.J. (1997) Specific binding of soluble peptidoglycan and muramyldipeptide to CD14 on human monocytes. *Infect. Immun.* **65** : 858-864.

Weiss M.S. and Schulz G.E. (1993) Porin conformation in the absence of calcium. Refined structure at 2.5 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **231** : 817-824.

Weller A., Isenmann S. and Vestweber D. (1992) Cloning of the mouse endothelial selectins. Expression of both E- and P-selectin is inducible by tumor necrosis factor alpha. *J. Biol. Chem.* **267** : 15176-15183.

Wertheim W.A., Kunkel S.L., Standiford T.J., Burdick M.D., Becker F.S., Wilke C.A., Gilbert A.R. and Strieter R.M. (1993) Regulation of neutrophil-derived IL-8: the role of prostaglandin E2, dexamethasone, and IL-4. *J. Immunol.* **151** : 2166-2175.

Whelan J., Ghera P., Hooft Van Huijsduijnen R., Gray J., Chandra G., Talabot F. and Delamarter J.F. (1991) An NF kappa B-like factor is essential but not sufficient for cytokine induction of endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) gene transcription. *Nucleic Acids Res.* **19** : 2645-2653.

Wiese A., Brandenburg K., Ulmer A.J., Seydel U. and Muller-Loennies S. (1999) The dual role of lipopolysaccharide as effector and target molecule. *Biol. Chem.* **380** : 767-784.

Willnow T.E., Goldstein J.L., Orth K., Brown M.S. and Herz J. (1992) Low density lipoprotein receptor-related protein and gp330 bind similar ligands, including plasminogen activator-

inhibitor complexes and lactoferrin, an inhibitor of chylomicron remnant clearance. *J. Biol. Chem.* **267** : 26172-26180.

Willnow T.E., Rohlmann A., Horton J., Otani H., Braun J.R., Hammer R.E. and Herz J. (1996) RAP, a specialized chaperone, prevents ligand-induced ER retention and degradation of LDL receptor-related endocytic receptors. *Embo J.* **15** : 2632-2639.

Wolkow P.P. (1998) Involvement and dual effects of nitric oxide in septic shock. *Inflamm. Res.* **47** : 152-166.

Wright S.D., Levin S.M., Jong M.T., Chad Z. and Kabbash L.G. (1989) CR3 (CD11b/CD18) expresses one binding site for Arg-Gly-Asp-containing peptides and a second site for bacterial lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* **169** : 175-183.

Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J. and Mathison J.C. (1990) CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* **249** : 1431-1433.

Wu H.F., Monroe D.M. and Church F.C. (1995a) Characterization of the glycosaminoglycan-binding region of lactoferrin. *Arch. Biochem. Biophys.* **317** : 85-92.

Wu H.F., Lundblad R.L. and Church F.C. (1995b) Neutralization of heparin activity by neutrophil lactoferrin. *Blood* **85** : 421-428.

Wurfel M.M. and Wright S.D. (1997) Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 transfer lipopolysaccharide to phospholipid bilayers: preferential interaction with particular classes of lipid. *J. Immunol.* **158** : 3925-3934.

Y

Yamauchi K., Tomita M., Giehl T.J. and Ellison R.T. 3D. (1993) Antibacterial activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment. *Infect. Immun.* **61** : 719-728.

Yang R.B., Mark M.R., Gray A., Huang A., Xie M.H., Zhang M., Goddard A., Wood W.I., Gurney A.L. and Godowski P.J. (1998) Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* **395** : 284-288.

Yao L., Pan J., Setiadi H., Patel K.D. and McEver R.P. (1996) Interleukin 4 or oncostatin M induces a prolonged increase in P-selectin mRNA and protein in human endothelial cells. *J. Exp. Med.* **184** : 81-92.

Yu B., Hailman E. and Wright S.D. (1997) Lipopolysaccharide binding protein and soluble CD14 catalyze exchange of phospholipids. *J. Clin. Invest.* **99** : 315-324.

Z

Zagulski T., Lipinski P., Zagulska A., Broniek S. and Jarzabek Z. (1989) Lactoferrin can protect mice against a lethal dose of *Escherichia coli* in experimental infection *in vivo*. *Br. J. Exp. Pathol.* **70** : 697-704.

Zagulski T., Lipinski P., Zagulska A. and Jarzabek Z. (1998) Antibacterial system generated by

lactoferrin in mice *in vivo* is primarily a killing system. *Int. J. Exp. Pathol.* **79** : 117-123.

Zhang F.X., Kirschning C.J., Mancinelli R., Xu X.P., Jin Y., Faure E., Mantovani A., Rothe M., Muzio M. and Arditi M. (1999a) Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *J. Biol. Chem.* **274** : 7611-7614.

Zhang G.H., Mann D.M. and Tsai C.M. (1999b) Neutralization of endotoxin *in vitro* and *in vivo* by a human lactoferrin-derived peptide. *Infect. Immun.* **67** : 1353-1358.

Ziegler-Heitbrock H.W. and Ulevitch R.J. (1993) CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol. Today* **14** : 121-125.

Ziegler-Heitbrock H.W., Pechumer H., Petersmann I., Durieux J.J., Vita N., Labeta M.O. and Strobel M. (1994) CD14 is expressed and functional in human B cells. *Eur. J. Immunol.* **24** : 1937-1940.

Ziere G.J., Van Dijk M.C., Bijsterbosch M.K. and Van Berkel T.J. (1992) Lactoferrin uptake by the rat liver. Characterization of the recognition site and effect of selective modification of arginine residues. *J. Biol. Chem.* **267** : 11229-11235.

Ziere G.J., Bijsterbosch M.K. and Van Berkel T.J. (1993) Removal of 14 N-terminal amino acids of lactoferrin enhances its affinity for parenchymal liver cells and potentiates the inhibition of beta- very low density lipoprotein binding. *J. Biol. Chem.* **268** : 27069-27075.

Ziere G.J., Kruijt J.K., Bijsterbosch M.K. and Van Berkel T.J. (1996) Recognition of lactoferrin and aminopeptidase M-modified lactoferrin by the liver: involvement of proteoglycans and the remnant receptor. *Biochem. J.* **313** : 289-295.

Zimecki M., Mazurier J., MacHnicki M., Wieczorek Z., Montreuil J. and Spik G. (1991) Immunostimulatory activity of lactotransferrin and maturation of CD4- CD8- murine thymocytes. *Immunol. Lett.* **30** : 119-123.

Zimecki M., Mazurier J., Spik G. and Kapp J.A. (1995) Human lactoferrin induces phenotypic and functional changes in murine splenic B cells. *Immunology* **86** : 122-127.

Zimecki M., Wlaszczyk A., Cheneau P., Brunel A.S., Mazurier J., Spik G. and Kubler A. (1998a) Immunoregulatory effects of a nutritional preparation containing bovine lactoferrin taken orally by healthy individuals. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **46** : 231-240.

Zimecki M., Wlaszczyk A., Zagulski T. and Kubler A. (1998b) Lactoferrin lowers serum interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha levels in mice subjected to surgery. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **46** : 97-104.

Zimecki M., Spiegel K., Wlaszczyk A., Kubler A. and Kruzel M.L. (1999) Lactoferrin increases the output of neutrophil precursors and attenuates the spontaneous production of TNF-alpha and IL-6 by peripheral blood cells. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **47** : 113-118.

Zimmerman G.A., Prescott S.M. and McIntyre T.M. (1992) Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol. Today* **13** : 93-100.

Zimmerman G.A., McIntyre T.M. and Prescott S.M. (1997) Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J. Clin. Invest.* **100** : S3-S5.

Zou S., Magura C.E. and Hurley W.L. (1992) Heparin-binding properties of lactoferrin and lysozyme. *Comp. Biochem. Physiol.* **103** : 889-895.

Zucali J.R., Broxmeyer H.E., Levy D. and Morse C. (1989) Lactoferrin decreases monocyte-induced fibroblast production of myeloid colony-stimulating activity by suppressing monocyte release of interleukin-1. *Blood* **74** : 1531-1536.