

УДК 577.29

## ЭВОЛЮЦИОННАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ЦИТОКИНОВ СЕМЕЙСТВА IL-6

© 2016 г. Е. А. Горшкова<sup>a, b</sup>, С. А. Недоспасов<sup>a, b</sup>, Е. С. Шилов<sup>a, b, \*</sup><sup>a</sup>Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, 119992<sup>b</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991

\*e-mail: shilov\_evgeny@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.05.2016 г.

Принята к печати 23.05.2016 г.

Семейство цитокинов, родственных интерлейкину-6 (IL-6), включает в себя разнообразные белки, имеющие значимые функции не только для клеток иммунной системы, но также для других органов, тканей и типов клеток, включая нейроны. Общее эволюционное происхождение белков семейства IL-6 определяет их сходные механизмы рецепции и внутриклеточной передачи сигнала, хотя их первичные структуры весьма разнообразны, так же как и их биологические функции. Мы показали, что белки семейства IL-6 имеют высокую эволюционную пластичность. Это проявляется в значительном популяционном полиморфизме генов всех белков семейства, а также в варьирующем для разных представителей семейства уровне эволюционного консерватизма. При этом степень эволюционного консерватизма белков семейства IL-6 не коррелирует с механизмом взаимодействия этих цитокинов с их рецепторами.

**Ключевые слова:** цитокины, интерлейкин-6, семейство IL-6, эволюционный консерватизм, популяционный полиморфизм, клеточный сигналинг

DOI: 10.7868/S0026898416060069

## ВВЕДЕНИЕ

По механизмам передачи сигнала белки семейства, родственного интерлейкину-6 (IL-6), можно разделить на две группы [1]: 1) цитокины, рецепторы которых не способны к самостоятельной внутриклеточной передаче сигнала и поэтому действуют через связывание с трансмембранным сигнальным белком gp130 (также называемым IL6ST), и 2) цитокины, которые связываются со своими собственными рецепторами, способными к передаче сигнала. К первой группе относятся в основном белки, активные в мономерной форме, такие как сам IL-6, а также IL-11, онкостатин М (OSM), ингибирующий лейкоз фактор LIF, цилиарный нейротрофический фактор CNTF, кардиотрофин STF1, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF, подобный кардиотрофину белок CLCF1. Отдельно стоит отметить сигналинг мономерного цитокина IL-31, который использует димерный рецептор IL-31Rα/OSMR и передает сигнал независимо от gp130. Ко второй группе, кроме IL-31, относятся гетеродимерные белки: IL-12 (состоящий из субъединиц p35, также называемой IL-12α, и p40), IL-23 (p19, также называемый IL-23α, и p40) и IL-35 (p35 и EB13), которые имеют в своем составе только одну субъединицу из семейства IL-6. Гетеродимерный белок IL-27, состоящий из субъединиц p28 (она же

IL-27α) и EB13, использует в качестве рецептора димер IL-27Rα и gp130 и относится к первой группе. После связывания лигандов рецепторы белков семейства IL-6 активируют различные JAK-киназы, которые автофосфорилируются и затем фосфорилируют транскрипционные факторы семейства STAT [2]. Фосфорилированные STAT-белки затем поступают в ядро, где регулируют спектр соответствующих генов-мишеней, определяющих биологический ответ клеток-мишеней. Кроме того, параллельно с путем JAK/STAT передаче сигнала активируют малые GTPазы семейства Ras, что в свою очередь запускает каскад киназы MAPK [3]. Особенности передачи сигналов белками семейства IL6 и их эффекты на клетки-мишени приведены в табл. 1, структуры рецепторных комплексов схематично показаны на рис. 1.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выравнивание аминокислотных последовательностей белков проводили при помощи программного обеспечения CLC Sequence Viewer с параметрами “gap open cost” = 10 и “gap extension cost” = 1. Долю идентичных аминокислот и долю аминокислот, идентичных по физико-химическим свойствам, рассчитывали с помощью сервиса SIAS (<http://imed.med.ucm.es/Tools/sias.html>) с использованием средней длины выровненных

Таблица 1. Биология цитокинов семейства IL-6

Название	Источник	Клетки-мишени	Рецептор	Оказываемое действие
IL-6 [4]	Макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, опухолевые клетки	Лимфоциты, миелоидные клетки, эпителиальные клетки, опухолевые клетки, гепатоциты	Димер IL-6R и gp130	Дифференцировка В-клеток, активация Т-клеток и их выживание в условиях длительного воспаления, реакция острой фазы воспаления
IL-11 [5]	Стромальные клетки костного мозга, опухолевые клетки	Гематopoэтические клетки, гепатоциты, адипоциты	Димер IL-11R $\alpha$ и gp130, либо IL-11R $\beta$ и gp130	Пролиферация гематopoэтических клеток, созревание мегакариоцита и формирование тромбоцитов, регенерация печени, синтез белков острой фазы в печени, дифференцировка В-клеток
IL-12 [6, 7]	Лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы	Активированные Т-клетки, НК-клетки	Димер IL-12R $\beta$ 1 и IL-12R $\beta$ 2*	Пролиферация лимфоцитов и активация НК-клеток, индукция синтеза IFN- $\gamma$
IL-23 [8, 9]	Дендритные клетки, нейтрофилы, эпителиальные клетки кишечника	Т-клетки, НК-клетки, лимфоидные клетки врожденного иммунитета	Димер IL-23R и IL-12R $\beta$ 1*	Индукция синтеза IL-22, пролиферация клеток Th17, пролиферация Т-клеток памяти, индукция синтеза IFN- $\gamma$
IL-27 [10, 11]	Дендритные клетки, эпителиальные клетки, плазматические клетки	Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, дендритные клетки	Димер IL-27R $\alpha$ и gp130	Негативная регуляция клеток Th17, пролиферация наивных Т-клеток, индукция синтеза IFN- $\gamma$
IL-35 [12, 13]	Дендритные клетки, регуляторные В-клетки	Т-клетки	Димеры IL-12R $\beta$ 2 и gp130 либо IL-12R $\beta$ 2 и IL-27R $\alpha$ *	Пролиферация регуляторных Т-клеток
IL-31 [14, 15]	Т-клетки CD4 <sup>+</sup>	Макрофаги, эпителиальные клетки кожи, нервные, мышечные клетки, эпителий дыхательных путей	Димер IL-31R $\alpha$ и OSMR*	Воспаления кожи, атопические дерматиты
OSM [16]	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки	Гематopoэтические клетки, гепатоциты, кардиомиоциты, нервные клетки, опухолевые клетки	Димеры LIFR и gp130 либо OSMR и gp130	Индукция воспаления и пролиферации клеток крови, супрессия роста некоторых опухолевых клеточных линий, регенерация печени, синтез белков острой фазы в печени, выживание кардиомиоцитов, защита нервной ткани

Таблица 1. Окончание

Название	Источник	Клетки-мишени	Рецептор	Оказываемое действие
LIF [17]	T-клетки, активированные моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки пуповины	Моноциты, макрофаги, гепатоциты, нервные клетки, глиальные клетки	Димер LIFR и gp130	Супрессия роста некоторых опухолевых миелоидных клеточных линий, самообновление нервных клеток, пролиферация и дифференцировка глиальных предшественников, синтез белков острой фазы в печени
CNTF [18]	Шванновские клетки, астроциты	Нервные клетки и клетки скелетных мышц	Димер CNTFR $\alpha$ и gp130	Рост и регенерация нейронов
CTF1 [19]	Кардиомиоциты	Кардиомиоциты	Димер LIFR и gp130	Рост и регенерация кардиомиоцитов, гипертрофия сердца
G-CSF [20, 21]	Макрофаги, дендритные клетки	Клетки костного мозга, плацента, периферические гранулоциты	Димер CSF3R и gp130	Пролиферация гранулоцитов
CLCF1 [21, 22]	Лимфатические узлы, селезенка	Моноциты, макрофаги, В-клетки, нервные, глиальные клетки	Димеры LIFR и gp130 либо CNTFR $\alpha$ и gp130	Выживание моторных и симпатических нейронов, дифференцировка астроцитов, пролиферация В-клеток и плазмочитов

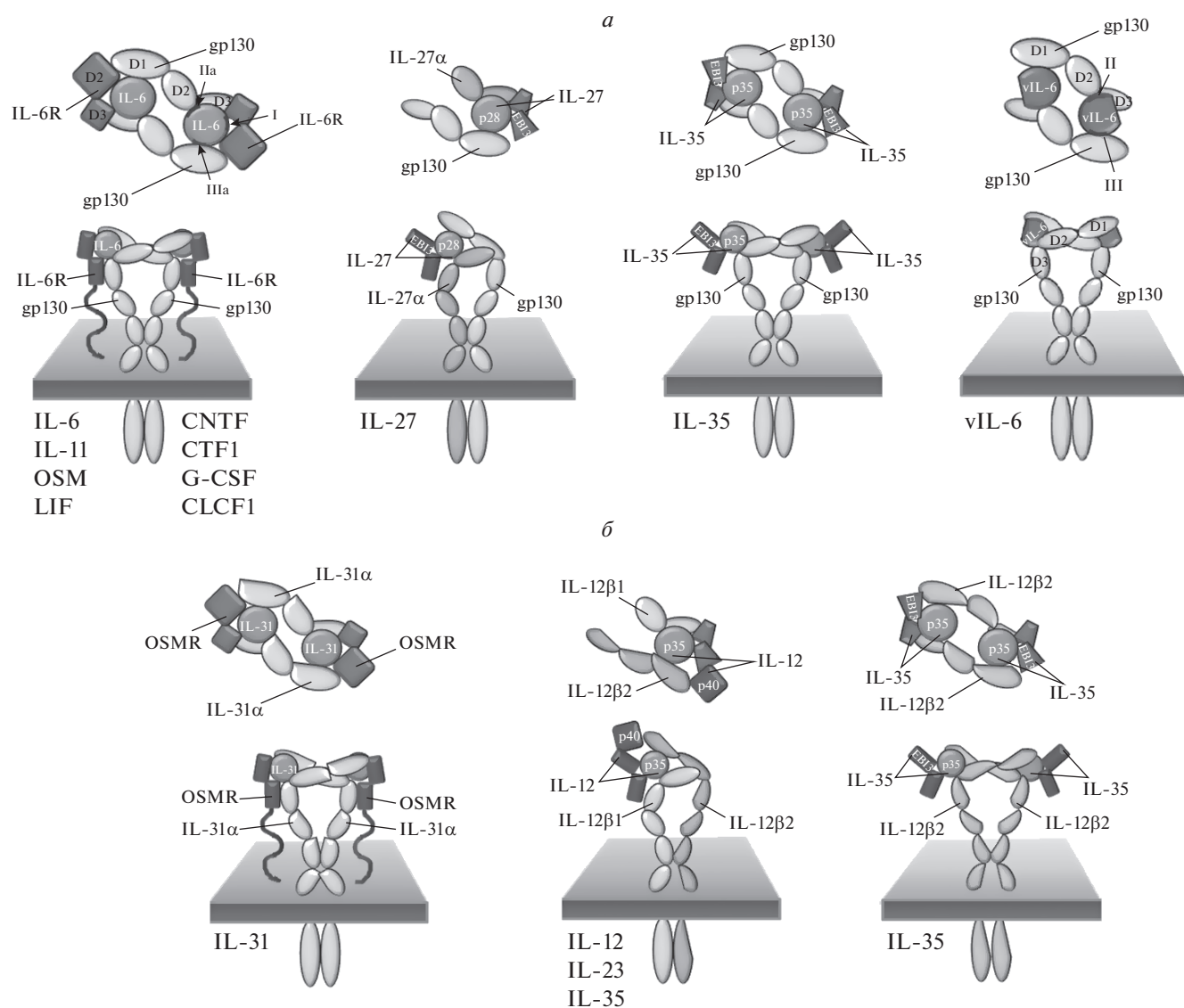
\*Рецепторные комплексы, в которые не входит субъединица gp130.

белков и стандартной классификации аминокислот. Использованные в работе последовательности белков взяты из баз данных UniProt (<https://www.uniprot.org>) и NCBI protein (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>). Для поиска и анализа однонуклеотидных полиморфизмов использованы базы данных GeneCards (<http://www.genecards.org>) и NCBI SNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). Для построения филогенетического дерева были выбраны следующие организмы: человек, шимпанзе, горилла, павиан ану-бис, орангутан, макак, боливийский саймири, западноамазонская мирикина, игрунка, мышь, крыса, собака, кошка, корова, свинья. Поиск последовательностей гомологов IL-6 у выбранных организмов проводили с использованием программы BLAST (blasn, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>). Затем кодирующие последовательности РНК выравнивали при помощи алгоритма множественного выравнивания последовательностей T-coffee (<http://tcoffee.crg.cat/apps/tcoffee/index.html>) с исключением разрывов [23]. Дерево построено методом максимального правдоподобия (maximum likeli-

hood), в котором используется модель нуклеотидных замен HSY85 с бутстреп-поддержкой в 1000 повторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки эффективности перспективных терапевтических агентов в доклинических испытаниях необходимы релевантные животные модели. Например, при исследовании эффективности новых антител с перспективами терапевтического использования, как правило, используют трансгенных мышей, у которых собственные гены белка-мишени антител заменены на человеческие гомологи. Такие мыши называются гуманизированными. Во время работы с гуманизированными мышами необходимо учитывать возможность плейотропного действия трансгенов, особенно в случае систем со сложной регуляцией. Семейство цитокинов IL-6 представляет собой именно такую систему, которая с эволюционной точки зрения довольно пластична и быстро эволюционирует. Для оценки возможностей неспецифического



**Рис. 1.** Рецепторные комплексы белков семейства IL-6. *a* – Рецепторные комплексы с участием белка gp130. Под схемами комплексов подписаны цитокины, для которых они характерны. Схематично представлен вид рецепторного комплекса сверху, а также вид сбоку. Римскими цифрами указаны контактные поверхности, необходимые для связывания клеточного IL-6 и вирусного vIL-6. *б* – Рецепторные комплексы, в которых не принимает участие gp130.

связывания антител против IL-6 человека с другими белками этого семейства в организме человека или в организме мыши мы провели множественные парные выравнивания между гомологами IL-6 этих видов. Нами замечено, что – в отличие от цитокинов многих других семейств – для семейства IL-6 характерен низкий уровень гомологии между его представителями (табл. 2). Так, например, для парных выравниваний этих белков человека доля идентичных аминокислот варьирует в диапазоне 21–33% от средней длины полипептидной цепи, а доля одинаковых по физико-химическим свойствам аминокислот – в диапазоне 32–45%. Это соответствует уровню

идентичности для двух неродственных белков близкого размера и глобулярного типа укладки – например, β-актин и глицеральдегидфосфат дегидрогеназа человека при парном выравнивании дают долю идентичных аминокислотных остатков 25% и долю схожих аминокислот – 34% (рис. 2а). Обычно цитокины человека обладают большей консервативностью; так, идентичность последовательностей цитокинов IL-17А и IL-17F составляет 50% при сходстве 59%. Сравнение белковых последовательностей цитокинов семейства IL-6, кодируемых тесно сцепленными генами, возникшими в результате одной тандемной дупликации, например LIF и OSM, показывает весьма невысо-

кую степень гомологии – примерно 25%, что указывает на высокую скорость эволюции белков данного семейства.

В контексте быстрой эволюции белков семейства IL-6 особый интерес представляет герпесвирусный вирокин vIL-6. Его аминокислотная последовательность, кодируемая открытой рамкой считывания K2 герпесвируса HHV-8, идентична IL-6 человека всего на 25% и обладает сходством третичной структуры лишь на 48%. Показано, что молекула vIL-6 может взаимодействовать с клетками человека, причем в отличие от IL-6, который сначала связывается со специфическим высокоаффинным рецептором IL-6R и затем в составе комплекса взаимодействует с молекулой gp130, вирусный гомолог может связываться напрямую с gp130, формируя тетрамерные сигнальные комплексы вида 2vIL-6 : 2gp130 (рис. 1а, крайние правая и левая схемы) [24]. Заметим, что для проведения сигнала концентрация вирокина должна значительно превышать нормальные значения эффективной концентрации IL-6 человека [25]. Обеспечивает такой неспецифический сигналинг способность gp130 связываться с лигандами посредством нескольких обособленных контактных поверхностей, которые распознают и связывают контактные поверхности цитокинов независимо друг от друга.

Современные представления о сборке сигнального комплекса IL-6 включают в себя взаимодействие мономера IL-6 с IL-6R (контактные поверхности I), затем взаимодействие комплекса IL-6/IL-6R с gp130 (контактные поверхности II и III) [26]. Ориентация белков в этом комплексе та-

кова, что одна молекула IL-6 взаимодействует с одной молекулой IL-6R (контактные поверхности I), доменом D3 молекулы gp130 (контактные поверхности IIa) и доменом D1 другой молекулы gp130 (контактные поверхности IIIa). Одновременно с этим IL-6R также взаимодействует с двумя молекулами gp130 (с доменом D1 поверхностью IIb, с доменом D3 поверхностью IIb) [27]. Таким образом, зеркально симметричный димер gp130 с двух сторон связан с гетеродимерами IL-6/IL-6R (рис. 1а).

Малая степень идентичности последовательностей белков семейства IL-6, с точки зрения дизайна нейтрализующих антител и основанных на них лекарств, снимает проблему кросс-специфичности связывания, поскольку IL-6 человека не имеет протяженных участков гомологии со своими ближайшими родственными белками. Так, максимальный размер линейных участков полной гомологии для IL-6 не превышает пяти аминокислот (рис. 2б), причем и эти участки соответствуют аминокислотным остаткам гидрофобной сердцевины и не могут служить в качестве линейных эпитопов для антител. Кросс-специфичность конформационных эпитопов, учитывая низкий уровень гомологии белков семейства IL-6, также маловероятна. Исходя из уровня разнообразия цитокинов семейства IL-6, можно ожидать, что у трансгенных мышей, несущих ген *IL6* человека, специфические к человеческому цитокину антитела не будут кросс-специфично узнавать мышинные цитокины этого же семейства.

В ходе работы выявлено, что различные белки семейства IL-6 различаются по степени эволюци-

**Таблица 2.** Степень парной гомологии цитокинов семейства IL-6 человека

	IL-6	IL-11	IL-12 $\alpha$	IL-23 $\alpha$	IL-27 $\alpha$	IL-31	CNTF	CTF1	G-CSF	CLCF1	LIF	OSM
IL-6	–	42.6	35.4	36.6	39.2	33.3	37.0	38.8	39.8	37.8	33.6	33.9
IL-11	<b>24.3</b>	–	40.6	38.0	39.8	39.6	34.3	39.5	45.2	38.0	37.9	37.5
IL-12 $\alpha$	<b>23.2</b>	<b>26.8</b>	–	39.6	34.0	33.3	33.5	36.6	35.9	36.6	37.6	33.3
IL-23 $\alpha$	<b>25.9</b>	<b>28.4</b>	<b>26.5</b>	–	37.6	35.7	36.4	35.8	41.1	32.3	37.1	37.6
IL-27 $\alpha$	<b>26.8</b>	<b>31.2</b>	<b>21.6</b>	<b>26.9</b>	–	31.0	39.1	37.2	39.3	39.3	37.2	38.0
IL-31	<b>24.5</b>	<b>20.4</b>	<b>24.0</b>	<b>25.5</b>	<b>23.1</b>	–	36.9	35.3	37.0	32.8	31.1	32.7
CNTF	<b>20.9</b>	<b>25.6</b>	<b>22.9</b>	<b>25.2</b>	<b>26.6</b>	<b>25.8</b>	–	35.9	35.2	39.6	32.8	37.9
CTF1	<b>21.3</b>	<b>32.5</b>	<b>18.6</b>	<b>24.1</b>	<b>27.0</b>	<b>23.0</b>	<b>23.9</b>	–	37.1	38.0	37.9	35.7
G-CSF	<b>23.4</b>	<b>29.6</b>	<b>24.4</b>	<b>31.3</b>	<b>28.0</b>	<b>24.8</b>	<b>26.0</b>	<b>33.3</b>	–	42.2	38.7	35.4
CLCF1	<b>25.6</b>	<b>26.4</b>	<b>26.6</b>	<b>27.1</b>	<b>28.2</b>	<b>23.7</b>	<b>25.4</b>	<b>28.6</b>	<b>25.9</b>	–	40.2	35.2
LIF	<b>22.7</b>	<b>24.9</b>	<b>22.8</b>	<b>23.5</b>	<b>24.3</b>	<b>22.4</b>	<b>22.9</b>	<b>26.3</b>	<b>24.0</b>	<b>26.7</b>	–	33.5
OSM	<b>26.3</b>	<b>31.5</b>	<b>22.9</b>	<b>27.7</b>	<b>22.6</b>	<b>23.6</b>	<b>24.8</b>	<b>29.6</b>	<b>27,5</b>	<b>23.5</b>	<b>24.7</b>	–

Примечание. Все величины даны в процентах (%) от средней длины сравниваемых белков. Жирным шрифтом указана доля идентичных аминокислот в одном и том же положении, курсивом в выделенных серым фоном ячейках – доля аминокислот в одном и том же положении, имеющих одинаковые физико-химические свойства.



обезьян. Внутри ветви узконосых обезьян последовательности IL-6 обладают значительным сходством, при этом вирокины герпесвирусов кластеризуются вместе с последовательностями IL-6 мартышковых обезьян (*Macaca mulatta*, *Papio anubis*).

С точки зрения микроэволюции показателем эволюционной пластичности гена считается число однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), встречающихся в данном гене. Анализ числа SNP в генах человека, кодирующих цитокины семейства IL-6, показал, что эти гены достаточно полиморфны на популяционном уровне (табл. 3). Доля аминокислот, которыми могут различаться аллельные формы белков, для этого семейства варьирует от 11% у кардиотрофина до 39% у онкостатина М и цилиарного нейротрофического фактора. Но следует отметить, что популяционный полиморфизм цитокинов не коррелирует с их эволюционной консервативностью – высоко консервативные цитокины могут иметь как высокий (CNTF), так и низкий (CTF1) популяционный полиморфизм. Соотношение синонимичных SNP к не синонимичным SNP у генов цитокинов семейства IL-6 варьирует от 1/1.1 (G-CSF) до 1/3 (LIF), что указывает на значительные различия между этими генами в интенсивности естественного отбора. Таким образом, по результатам работы можно прийти к заключению, что IL-6 представляет собой один из наиболее изменчивых белков одноименного семейства и характеризуется невысокой степенью эволюционного консерватизма (41% идентичности последовательностей между человеком и мышью), низкой гомологией с другими белками семейства (у человека от 21 до 27%) и высокой долей потенциально варибельных аминокислот в популяции.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

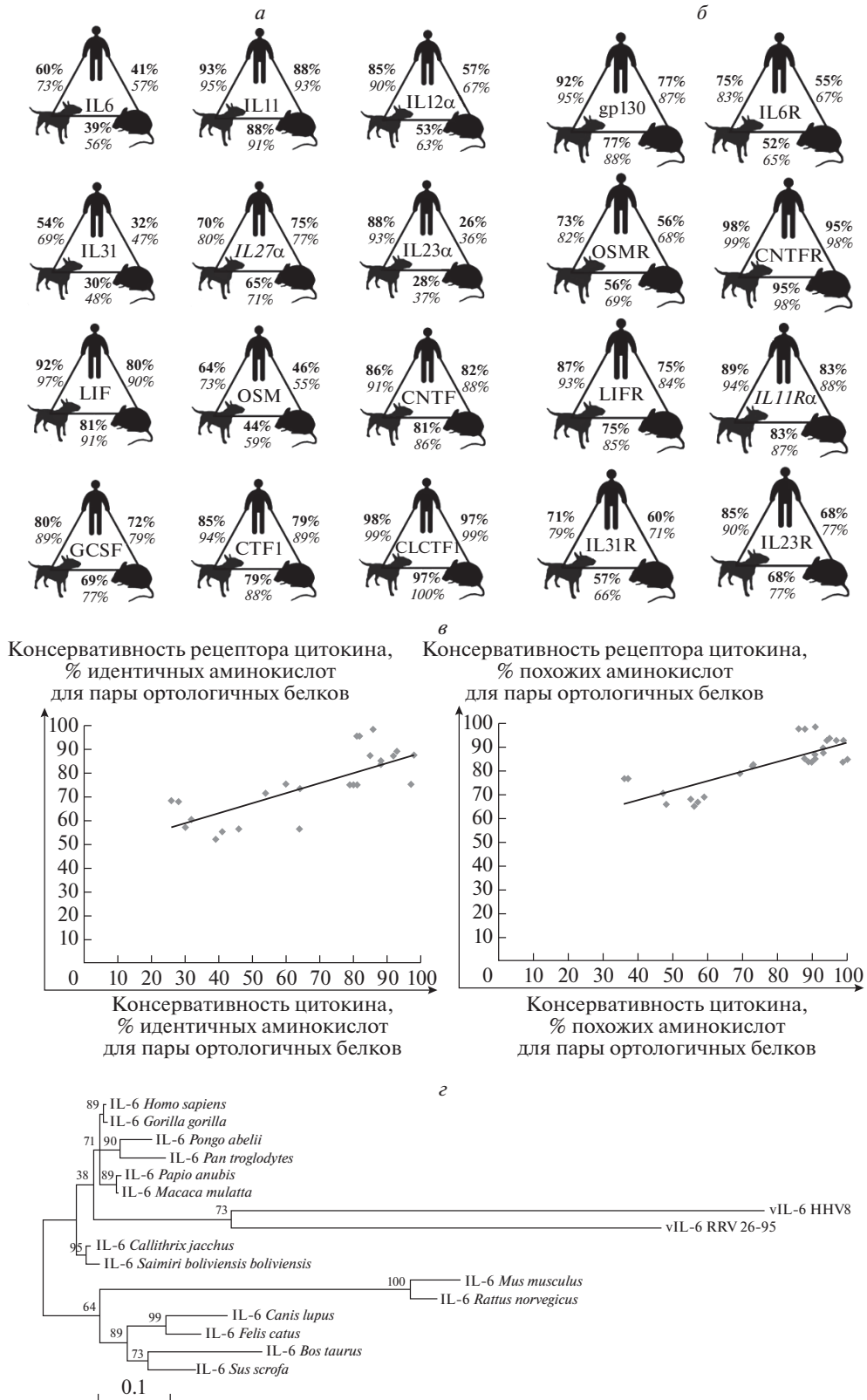
Цитокины семейства IL-6 характеризуются низкой степенью эволюционного консерватизма и высокой степенью полиморфизма в популяциях. Вызывает удивление, что настолько различающиеся гомологичные цитокины разных видов животных используют для передачи сигнала значительно более консервативные рецепторы. Вероятно, такая система должна быть достаточно уязвима для вмешательства со стороны других белков, имеющих слабую гомологию с исходным лигандом рецептора, которая, тем не менее, достаточна для активации рецептора. Необходимо отметить, что это соображение, по-видимому, не касается кардиотрофина и других белков, регулирующих функции клеток, не относящихся к иммунной системе. Однако цитокины семейства IL-6 и их рецепторы вполне могут быть подвержены подобному кросс-сигналингу со стороны белков, имеющих с ними низкую степень гомологии первичной структуры. Примером такого белка с низкой гомологией служит vIL-6 герпесвируса HHV-8, ассоциированного с саркомой Капоши, – вирокин, ген которого был заимствован предковым герпесвирусом у своего вида-хозяина. Различия в механизмах образования рецепторных комплексов между IL-6 и vIL-6 в целом соотносятся с различиями их аминокислотных последовательностей (рис. 1а); при этом эволюционная консервативность аминокислот контактных поверхностей IL-6 по сравнению с vIL-6 невелика, что указывает на ее относительно позднее эволюционное возникновение.

С эволюционной точки зрения наиболее близкими гомологами vIL-6 герпесвируса человека

Таблица 3. Полиморфизм белков семейства IL6 человека и их генов

Белок	Ген	Размер гена, п.н.	Размер ORF, п.н.	Всего SNP	SNP в ORF	SNP, ведущие к заменам аминокислот	Варибельные аминокислоты*
IL-6	<i>IL6</i>	6561	639	763	209	131	34% (72/212)
IL-11	<i>IL11</i>	6082	600	488	131	85	38% (75/199)
IL-12α	<i>IL12A</i>	7270	660	609	112	73	32% (69/219)
IL-23α	<i>IL23A</i>	6253	570	357	101	65	29% (55/189)
IL-27α	<i>IL27A</i>	27331	732	1601	129	83	28% (67/243)
IL-31	<i>IL31</i>	10934	495	879	96	55	29% (47/164)
CNTF	<i>CNTF</i>	3061	603	405	138	104	39% (77/200)
CTF1	<i>CTF1</i>	7733	606	356	44	25	11% (22/201)
G-CSF	<i>CSF3</i>	2453	624	409	107	56	24% (49/207)
CLCF1	<i>CLCF1</i>	10010	678	665	121	75	29% (66/225)
LIF	<i>LIF</i>	17477	609	1126	124	93	34% (68/202)
OSM	<i>OSM</i>	4015	759	569	176	119	39% (98/252)

\*В скобках указано число варибельных аминокислот/длина белка.



**Рис. 3.** Степень гомологии белков семейства IL-6 и их рецепторов. *а* – Попарные идентичность (верхний индекс) и сходство (нижний индекс) аминокислотных последовательностей цитокинов семейства IL-6 в парах человек-мышь, человек-собака и мышь-собака. *б* – Идентичность (верхний индекс) и сходство (нижний индекс) аминокислотных последовательностей рецепторов цитокинов семейства IL-6. *в* – Соответствие между идентичностью и сходством гомологичных аминокислотных последовательностей цитокинов семейства IL-6 и идентичностью и сходством связывающих их рецепторов. *г* – Филогенетическое дерево гомологов IL-6 млекопитающих и vIL-6 герпесвирусов. Для точек ветвления указана бутстреп-поддержка в %.



служат вирокины vIL-6 герпесвирусов макаков, относящиеся к тому же роду – радиновирус, что и HHV-8 [28]. Дивергенция между радиовирусами марышек и вирусом HHV-8, по современным оценкам, имеет более древний возраст, чем дивергенция между марышковыми и человекообразными обезьянами [29], поэтому мы предполагаем, что источником гена вирокина современных герпесвирусов, включая HHV-8, был геном вымершего примата – общего предка семейств гоминид и марышковых. Скорее всего, переход от гексамерного рецепторного комплекса к тетрамерному и независимость пути передачи сигнала от рецептора IL-6R возникла у вирокина vIL-6 вскоре после приобретения его гена герпесвирусом, а не в результате длительного плавного эволюционного процесса.

Таким образом, высокая эволюционная пластичность IL-6 неоднократно позволяла оптимизировать взаимодействие цитокина, его рецептора и белка-передатчика сигнала. Полученные результаты важны и для практического применения, так как найденные различия в структурах белков семейства IL-6 позволяют в моделях трансгенных животных добиться избирательного таргетирования с помощью специфических антител сигнального пути выбранного трансгенного цитокина при отсутствии неспецифического воздействия на пути передачи сигнала родственных ему белков. Помимо видоспецифических антител к IL-6, можно предположить и возможность получения дискриминирующих антител, например позволяющих отличить IL-6 в комплексе с растворимой формой IL6-R от свободного IL-6.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 14-25-00160).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brocker C., Thompson D., Matsumoto A., Nebert D.W., Vasiliou V. 2010. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum. Genomics*. **1**, 30–55.
2. Heinrich P.C., Behrmann I., Muller-Newen G., Schaper F., Graeve L. 1998. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* **334**, 297–314.
3. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H.M., Muller-Newen G., Schaper F. 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* **374**, 1–20.
4. Hunter C.A., Jones S.A. 2015. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* **5**, 448–457.
5. Putoczki T.L., Thiem S., Loving A., Busuttill R.A., Wilson N.J., Ziegler P.K., Boglev Y. 2013. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell*. **2**, 257–271.
6. Trinchieri G. 2003. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 133–146.
7. Fieschi C., Casanova J.L. 2003. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur. J. Immunol.* **6**, 1461–1464.
8. Wang K., Karin M. 2015. The IL-23 to IL-17 cascade inflammation-related cancers. *Clin. Exp. Rheumatol.* **92**, 87–90.
9. Macho-Fernandez E., Koroleva E.P., Spencer C.M., Tighe M., Torrado E., Cooper A. M., Fu Y-X, Tumanov A.V. 2015. Lymphotoxin beta receptor signaling limits mucosal damage through driving IL-23 production by epithelial cells. *Mucosal Immunol.* **8**, 403–413.
10. Redzwan N. M., Vijayan D., Ma C., Tangye S., Brink R., Vinuesa C., Batten M. 2013. IL-27 signals to both B and T cells support germinal center function and the development of GC-driven lupus. *Cytokine*. **3**, 292.
11. Hirahara K., Ghoreschi K., Yang X.P., Takahashi H., Laurence A., Vahedi G., Sciumi G., Hall A.O., Dupont C.D., Francisco L.M., Chen Q., Tanaka M., Kanno Y., Sun H.W., Sharpe A.H., Hunter C.A., O’Shea J.J. 2012. Interleukin-27 priming of T cells controls IL-17 production in *trans* via induction of the ligand PD-L1. *Immunity*. **6**, 1017–1030.
12. Collison L.W., Chaturvedi V., Henderson A.L., Giacomini P.R., Guy C., Bankoti J., Finkelstein D., Forbes K., Workman C.J., Brown S.A., Rehg J.E., Jones M.L., Ni H.T., Artis D., Turk M.J., Vignali D.A. 2010. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat. Immunol.* **12**, 1093–1101.
13. Collison L.W., Delgoffe G.M., Guy C.S., Vignali K.M., Chaturvedi V., Fairweather D., Satoskar A.R., Garcia K.C., Hunter C.A., Drake C.G., Murray P.J., Vignali D.A. 2012. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nat. Immunol.* **3**, 290–299.
14. Bilsborough J., Leung D.Y., Maurer M., Howell M., Boguniewicz M., Yao L., Storey H., Le Ciel C., Harder B., Gross J.A. 2006. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2**, 418–425.
15. Zhang Q., Putheti P., Zhou Q., Liu Q., Gao W. 2008. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* **5**, 347–356.
16. Hermanns H.M. 2015. Oncostatin M and interleukin-31: Cytokines, receptors, signal transduction and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* **5**, 545–558.
17. Deverman B.E., Patterson P.H. 2012. Exogenous leukemia inhibitory factor stimulates oligodendrocyte progenitor cell proliferation and enhances hippocampal remyelination. *J. Neurosci.* **6**, 2100–2109.
18. Leibinger M., Andreadaki A., Diekmann H., Fischer D. 2013. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. *Cell Death Dis.* **4**, e805
19. González A., López B., Ravassa S., Beaumont J., Zudaire A., Gallego I., Brugnolaro C., Díez J. 2012. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. *Endocrine*. **1**, 9–17.

20. Basu S., Dunn A., Ward A. 2002. G-CSF: function and modes of action. *Int. J. Mol. Med.* **1**, 3–10.
21. Vlotides G., Zitzmann K., Stalla G.K., Auernhammer C.J. 2004. Novel neurotrophin-1/B cell-stimulating factor-3 (NNT-1/BSF-3)/cardiotrophin-like cytokine (CLC) – a novel gp130 cytokine with pleiotropic functions. *Cytokine Growth Factor Rev.* **5**, 325–336.
22. Plun-Favreau H., Elson G., Chabbert M., Froger J., de Lapeyrière O., Lelièvre E., Guillet C., Hermann J., Gauchat J.F., Gascan H., Chevalier S. 2001. The ciliary neurotrophic factor receptor  $\alpha$  component induces the secretion of and is required for functional responses to cardiotrophin-like cytokine. *EMBO J.* **7**, 1692–1703.
23. Notredame C., Higgins D.G., Heringa J. 2000. T-Coffee: a novel method for fast and accurate multiple sequence alignment. *J. Mol. Biol.* **1**, 205–217.
24. Chow D., He X., Snow A.L., Rose-John S., Garcia K.C. 2001. Structure of an extracellular gp130 cytokine receptor signaling complex. *Science.* **5511**, 2150–2155.
25. Sakakibara S., Tosato G. 2011. Viral interleukin-6: role in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies. *J. Interferon Cytokine Res.* **11**, 791–801.
26. Veverka V., Baker T., Redpath N.T., Carrington B., Muskett F.W., Taylor R.J., Lawson A.D., Henry A.J., Carr M.D. 2012. Conservation of functional sites on interleukin-6 and implications for evolution of signaling complex assembly and therapeutic intervention. *J. Biol. Chem.* **47**, 40043–40050.
27. Boulanger M.J., Chow D.C., Brevnova E.E., Garcia K.C. 2003. Hexameric structure and assembly of the interleukin-6/IL-6 alpha-receptor/gp130 complex. *Science.* **5628**, 2101–2104.
28. Bruce A.G., Thouless M.E., Haines A.S., Pallen M.J., Grundhoff A., Rose T.M. 2015. Complete genome sequence of pig-tailed macaque rhadinovirus 2 and its evolutionary relationship with rhesus macaque rhadinovirus and human herpesvirus 8/Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J. Virol.* **7**, 3888–3909.
29. McGeoch D.J., Gatherer D., Dolan A. 2005. On phylogenetic relationships among major lineages of the *Gammaherpesvirinae*. *J. Gen. Virol.* **2**, 307–316.

## Evolutionary Plasticity of IL-6 Cytokine Family

E. A. Gorshkova<sup>1,2</sup>, S. A. Nedospasov<sup>1,2</sup>, E. S. Shilov<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>*Biological Department, Moscow State University, Moscow, 119992 Russia*

<sup>2</sup>*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

\*e-mail: shilov\_evgeny@inbox.ru

IL-6 family of cytokines includes a variety of proteins that function not only within the immune system, but also in other organs, tissues and cell types, including neurons. A common evolutionary origin of IL-6 family proteins determines similar mechanisms of reception and intracellular signaling, although their primary sequences are highly variable as well as their biological functions. We have demonstrated that the members of IL-6 family have high evolutionary plasticity. It manifests in a high degree of population polymorphism for IL-6 family genes, as well as varying degrees of evolutionary conservation among members of the family. The degree of evolutionary conservation of IL-6 family proteins is not correlated with the mechanism of interaction between these cytokines and their receptors.

**Keywords:** cytokines, interleukine-6, IL-6 family, evolutionary conservation, population polymorphism, cell signaling