



Интерлейкин 6 (англ. Interleukin-6, IL-6)

Альтернативные названия: B-cell stimulatory factor 2, BSF-2; CTL differentiation factor, CDF; Hybridoma growth factor, HGF; Hepatocyte stimulatory factor, HSF; Interferon beta-2, IFN β 2

Предсказанный молекулярный вес: 24-26 kDa

Интерлейкин 6 – цитокин, который секретируется в ответ на инфекцию или повреждение тканей и индуцирует продукцию белков острой фазы воспаления, стимулирует гематопоз и иммунный ответ. Длительная секреция IL-6 приводит к развитию хронического воспаления и аутоиммунных заболеваний.

IL-6 принадлежит к одноименному семейству цитокинов, в него входят также IL-11, IL-27, OSM, LIF, CNTF, CT-1, CLCF-1, IL-35, IL-39.

Белок кодируется геном *IL6*, или *IFNB2*.

Цитогенетическая локализация гена 7p15.3;

Геномные координаты: 7:22,725,888-22,732,001.

Гомология IL-6 человека с IL-6 макаки *Rhesus macaque* - 96%, лошади *Equus caballus* – 61%, кошки *Felis catus* – 58%, козы *Capra hircus* - 53%, быка *Bos taurus* – 54%, крысы *Rattus norvegicus* – 41%, мыши *Mus musculus* – 41% (по результатам поиска гомологов программой blast в базе UniProt).

Ген IL-6 содержит несколько сайтов связывания транскрипционных факторов, таких как AP-1, NF- κ B,

C/EBP β и cAMP. TNF α и IL-1 путём активации NF- κ B вызывают транскрипцию *IL6*. PRRs (pathogen-recognition

receptors) и DAMPs (damage-associated molecular patterns) также стимулируют секрецию IL-6.

Стабильность мРНК IL-6 регулируется белками Regnase-1 и Arid5a: Regnase-1 участвует в деградации мРНК IL-6, тогда как Arid5a защищает ее от вызванной Regnase-1 деградации.

Интерлейкин 6 представляет собой мономерный полипептид из 212 аминокислот, включающий 28-аминокислотную сигнальную последовательность.

Третичная структура IL-6 содержит четыре α -спирали. Каждый мономер IL-6 имеет две дисульфидные связи и один фосфорилированный сериновый остаток.

В результате гликозилирования молекулярная масса полипептида IL-6 (21 кДа) увеличивается до 24-26 кДа.

IL-6 секретируется активированными клетками иммунной системы: дендритными клетками и макрофагами после активации TLRs, некоторыми типами активированных В- и Т-лимфоцитов, а также фибробластами, кератиноцитами, астроцитами и клетками эндотелия, активированными IL-1, IL-6, TNF α или IL-17.

Стимулированные LPS нейроны также могут секретировать IL-6 (Tanaka et al., 2014).

Секреция IL-6 может быть стимулирована в клеточных линиях THP-1 и U937.

Цитокины семейства IL-6 объединяют вместе благодаря способности связываться с общей рецепторной цепью рецептора gp130. Описано три варианта активации gp130 цитокином IL-6: классический путь, транс-сигналинг и транспрезентация. Для всех них необходимо связывание IL-6 со специфическим рецептором IL-6R α . Классический путь проведения сигнала запускается, когда IL-6R α и gp130 встроены в плазматическую мембрану клетки-мишени. Существует также растворимая форма IL-6R α - sIL-6R α , которая появляется в результате протеолиза IL-6R α белком ADAM17 или, в редких случаях, в результате альтернативного сплайсинга. Тогда, sIL-6R α связывается с IL-6, и получившийся гетеродимер активирует gp130, заякоренный в мембране клетки-мишени. Так происходит транс-сигналинг.

Наконец IL-6R α , будучи частью мембраны одной клетки, может, связав IL-6, активировать gp130, принадлежащий другой клетке. Такая активация называется транс-презентацией. Таким способом дендритная клетка может индуцировать дифференцировку CD4⁺ T-клетки в Th17.

Кроме того, существует растворенная форма gp130 – sgp130, которая может эффективно ингибировать транс-сигналинг, но не другие два способа передачи сигнала.

После образования комплекса IL-6R α :IL-6:gp130 происходит димеризация gp130, в результате которой получается гексамер, способный активировать внутриклеточные сигнальные пути – STAT3, MAPK (через адаптерные белки GAB1 и GAB2) и сигнальный путь YAP-Notch (через киназу Yes семейства киназ Src). Цитокин-рецепторный комплекс интернализуется, характерное время ухода с поверхности - 2 часа (Dittrich et al., 1994).

IL-6R α детектируется на дендритных клетках, моноцитах, макрофагах, T-лимфоцитах, нейтрофилах и мегакариоцитах, даже нестимулированных. После активации B-лимфоциты также продуцируют IL-6R α . Миеломным клеткам для синтеза IL-6R α не требуется внешнего стимула.

Описан IL-6 вирусного происхождения: вирус герпеса человека-8 (HHV-8) содержит в своём геноме аналог IL-6 – vIL-6, - способный активировать gp130 независимо от наличия IL-6R α и участвующий в HHV-8-ассоциированных патологиях, включая болезнь Кастелмана (Castleman disease) (Murakami et al., 2019).

IL-6 секретируется в местах первичного воспаления и через кровяное русло попадает в печень, где стимулирует синтез белков острой фазы воспаления: С-реактивный белок, serum amyloid A (SAA), фибриноген, гаптоглобин и α 1-антихимотрипсин (Heinrich et al., 1990). С другой стороны, IL-6 подавляет синтез фибронектина, альбумина и трансферрина. IL-6 также участвует в регуляции концентрации ионов цинка и железа в сыворотке крови, влияя на функцию белков-транспортёров - ферропортина-1 и ZIP14 (Nemeth et al., 2004), (Liuzzi et al., 2005).

В костном мозге IL-6 стимулирует созревание мегакариоцитов, приводя к высвобождению тромбоцитов (Ishibashi et al., 1989). В комбинации с TGF β IL-6 незаменим для дифференцировки наивных CD4⁺ T-клеток в Th17 (Korn et al., 2009). Кроме того, IL-6 ингибирует TGF β -стимулированную дифференцировку Treg (Bettelli et al., 2006). Сдвиг баланса между Th17 и Treg клетками ассоциирован с разрушением иммунологической толерантности и с развитием аутоиммунных заболеваний и хронических воспалений (Kimura and Kishimoto, 2010).

IL-6 стимулирует дифференцировку CD8⁺ T-клеток в CTL и активированных B-клеток в плазматические клетки, способные секретировать антитела (Okada et al., 1988).

Произведенный клетками стромы костного мозга, IL-6 стимулирует синтез RANKL (Hashizume et al., 2008), необходимый для дифференцировки и активации остеокластов, что приводит к разрушению костной ткани и остеопорозу (Poli et al., 1994).

IL-6 провоцирует избыточную секрецию VEGF. Это приводит к усилению ангиогенеза и повышенной проницаемости стенок сосудов, что наблюдается, например, в синовиальной ткани при ревматоидном артрите (Nakahara et al., 2003, Hashizume et al., 2009).

Имеется сообщение о клинических испытаниях рекомбинантного IL-6 в качестве терапевтического средства против множественной миеломы. Исследование было остановлено, так как были зарегистрированы серьезные побочные эффекты. Оверэкспрессия IL-6 ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями (напр. ревматоидный артрит), и в разработке находится ряд ингибиторов IL-6R α и gp130.

Использованная литература

- Bettelli, E., et al// Nature (2006), 441: 235.
- Dittrich, E., et al// J. Biol. Chem. (1994), 269: 19014.
- Hashizume, M., et al// Rheumatology (2008) (Oxford) 47: 1635.
- Hashizume, M., et al// Rheumatol. Int. (2009), 29: 1449.
- Heinrich, P.C., et al// Biochem. J. (1990), 265: 621.

Ishibashi, T., et al// Blood (1989),74:124
Kimura, A., et al// Eur. J. Immunol. (2010), 40: 1830.
Korn, T., et al// Annu. Rev. Immunol. (2009), 27: 485.
Liu, J.P., et al// Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2005), 102: 6843.
Murakami, M., et al// Immunity (2019), 50: 812.
Nakahara, H., et al// Arthritis Rheum. (2003), 48: 1521.
Nemeth, E., et al// J. Clin. Invest. (2004), 113: 1271.
Okada, M., et al// J. Immunol. (1988), 141: 1543.
Poli, V., et al// EMBO J. (1994), 13: 1189.
Tanaka, T., et al// Cold Spring Harb Perspect Biol (2014), 6.
<https://www.uniprot.org/uniprot/P05231>
<https://www.rcsb.org/structure/1IL6>
<https://omim.org/entry/147620?search=IL6&highlight=il6>
https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr7%3A22725884%2D22732002&hgside=775407039_YUuQCAFEb6j pj2jY4EODE4I6E8Am
<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL6&keywords=il6>
<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136244-IL6>
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00470093?intr=IL6&draw=2&rank=8>

000 «Диаэм» **Москва**
ул. Магаданская, д. 7, к. 3 ■ тел./факс: (495) 745-0508 ■ sales@dia-m.ru www.dia-m.ru

С.-Петербург +7 (812) 372-6040 spb@dia-m.ru	Новосибирск +7(383) 328-0048 nsk@dia-m.ru	Воронеж +7 (473) 232-4412 vrn@dia-m.ru	Йошкар-Ола +7 (927) 880-3676 nba@dia-m.ru	Красноярск +7(923) 303-0152 krsk@dia-m.ru
Казань +7(843) 210-2080 kazan@dia-m.ru	Ростов-на-Дону +7 (863) 303-5500 rnd@dia-m.ru	Екатеринбург +7 (912) 658-7606 ekb@dia-m.ru	Кемерово +7 (923) 158-6753 kemerovo@dia-m.ru	Армения +7 (094) 01-0173 armenia@dia-m.ru

