

## ЭВОЛЮЦИОННАЯ ЗАГАДКА СЕМЕЙСТВА БЕЛКОВ ИНГИБИРОВАНИЯ МИГРАЦИИ МАКРОФАГОВ (MIF PROTEINS FAMILY IS AN EVOLUTIONARY PUZZLE)

**Sinitski D.<sup>1</sup>; Gruner K.<sup>2</sup>; Brandhofer M.<sup>1</sup>; Kontos C.<sup>3</sup>; Winkler P.<sup>2</sup>,  
Reinstädler A.<sup>2</sup>, Bourilhon P.<sup>1</sup>, Kapurniotu A.<sup>3</sup>; Panstruga R.<sup>2</sup>; Bernhagen J.<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Vascular Biology, Institute for Stroke and Dementia Research (ISD),  
Klinikum der Universität München (KUM), Ludwig-Maximilians-University (LMU),  
81377 Munich, Germany;*

<sup>2</sup>*Unit of Plant Molecular Cell Biology, Institute for Biology I, RWTH Aachen  
University, 52056 Aachen, Germany;*

<sup>3</sup>*Division of Peptide Biochemistry, Technische Universität München (TUM), 85354  
Freising, Germany;*

<sup>4</sup>*Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), 81377 Munich, Germany,  
dzmitry.sinitski@uni-muenchen.de*

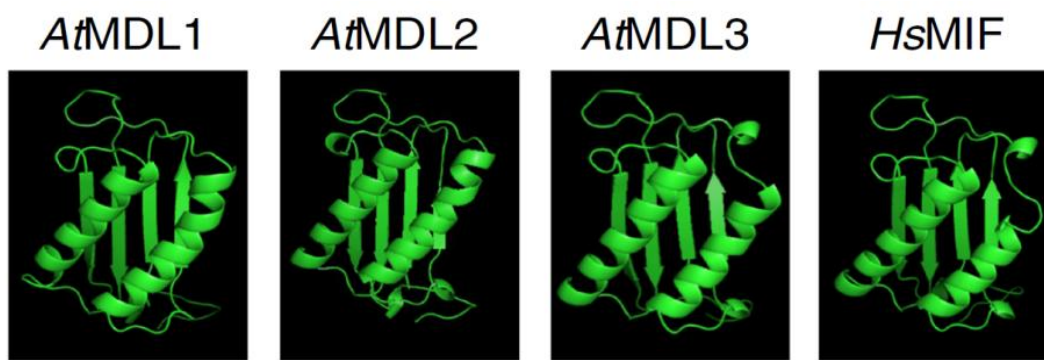
Фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) является первым описанным цитокином с хемокин-подобными свойствами. Одновременно MIF – один из важнейших регуляторов врожденного иммунитета. Было описано, что изменение уровня MIF напрямую связано со многими человеческими заболеваниями, такими как острые и хронические воспалительные состояния, в том числе атеросклероз и рак [1]. MIF не только активизирует свой рецептор CD74, что положительно регулирует клеточное деление [2], но также связывается, с высокой аффинностью, с классическими GPCR-рецепторами CXCR2, CXCR4 [3] и CXCR7 [4]. Сигнальный путь MIF/CXCR4 активизируется при ряде патологий человека, в частности, контролирует инфильтрацию моноцитов, Т-клеток и В-лимфоцитов к месту воспаления в случае атеросклероза [3, 5]. MIF также участвует в раковом метастазировании и других воспалительных процессах [6, 7].

В целом семейство MIF белков обладает уникальной степенью эволюционной консервативностью среди различных систематических групп эукариот, начиная с млекопитающих и заканчивая одноклеточными паразитами [8,9]. Сегодня считается, что MIF млекопитающих обрел новые свойства по регуляции врожденного иммунитета по сравнению с предковым белком одноклеточных. В согласии с этой идеей факт того, что внутриклеточный MIF играет роль в регулировании редокс-потенциала, клеточного гомеостаза, транскрипции и других клеточных процессов [10]. Дополнительные свойства цитокина/хемокина можно рассматривать как функциональные характеристики присущие этому белку в рамках Царства Животные.

В связи с высокой степенью консервативности, открытие взаимодействия MIF одного вида с рецептором эукариотического организма другого вида не стало неожиданностью. Хотя, впервые обнаруженное взаимодействие

происходит между рецептором млекопитающего и лигандом одноклеточного паразита, паразитический MIF белок путем химической мимикрии выступает в роли вирулентного фактора и препятствует иммунному ответу организма-хозяина [9].

К примеру, *Plasmodium falciparum* экспрессирует MIF ортолог, который контролирует иммунный ответ хозяина к малярии путем подавления Т-клеток памяти [11], а MIF ортолог *Leishmania major* стимулирует пролиферацию макрофагов в которых паразит размножается и уходит от иммунного ответа [12]. Сходно с вирусными мимами цитокинов и хемокинов, паразитический MIF способен связываться с рецептором клетки-хозяина и модулировать иммунный ответ. На сегодняшний день такое взаимодействие было показано только для CD74 рецептора, но не для GPCR-рецепторов [12, 13].



**Рисунок 1** – Сравнительная 3D структурная модель человеческого MIF и растительных ортологов [14].

На основании нуклеотидных и аминокислотных последовательностей из баз данных, было предсказано существование MIF-подобных белков в Царстве Растения. В качестве источника растительного MIF был выбран *Arabidopsis thaliana*, так же как и модельный организм [14]. Геном *A. thaliana* содержит три гомологичных гена MIF. Аминокислотная последовательность на 28-33 % идентична человеческому MIF. На основе сравнения последовательностей человеческого (Рисунок 1) и растительных MIF-гомологов была предсказана каталитическая (таутомеразная) активность растительных ортологов [14]. Любопытно, что паразиты растений, а именно тля, также вырабатывает MIF, который будучи введен во флоэму растения, подавляет иммунитет хозяина. Вопрос об обратном влиянии/ответе растения, используя собственные MIF белки, остается открытым. Фактически на сегодняшний день не существует исследования, посвященного растительным аналогам животных иммунных белков семейства MIF.

Таблица 1. Характеристики рекомбинантных растительных MIF ортологов в человеческой тест-системе.

<u>Организм</u>	<u>Ген</u>	<u>3-D структура</u>	<u>Ферментативная (таутомерная) активность</u>	<u>Связывание с CXCR4 рецептором</u>	<u>Фосфорилирование Akt киназы</u>	<u>Миграция лейкоцитов</u>
<i>Homo sapiens</i>	<u>HsMIF</u>	(модель)	+++	+	++	++
<i>Arabidopsis thaliana</i>	<u>AtMDL1<sup>a</sup></u>	<u>схожая</u>	-	+++	+++	+
<i>Arabidopsis thaliana</i>	<u>AtMDL2</u>	<u>схожая</u>	-	++	+	++
<i>Arabidopsis thaliana</i>	<u>AtMDL3</u>	<u>схожая</u>	-	+++	+	+++

<sup>a</sup> AtMDL1 = *Arabidopsis thaliana* MIF-DDT-like

В совокупности с эволюционной консервативностью MIF-белков, идентичностью аминокислотных последовательностей и предсказанной структурной схожестью среди царств живого, мы сообщаем, что растительные рекомбинантные белки могут связываться с поверхностными рецепторами животной клетки, эффективно проводить клеточные сигналы по пути MIF/CXCR4 и симулировать иммунные реакции организма-хозяина. Кратко результаты представлены в Таблице 1.

## Литература

1. Calandra et al. (2003) Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3, 791-800
2. Leng et al. (2003) MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J Exp Med* 197, 1467-1476
3. Bernhagen et al. (2007) MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med* 13, 587-596
4. Alampour-Rajabi et al. (2015) MIF interacts with CXCR7 to promote receptor internalization, ERK1/2 and ZAP-70 signaling, and lymphocyte chemotaxis. *Faseb J* 29, 4497-4511
5. Schmitz et al. (2018) Mif-deficiency favors an atheroprotective autoantibody phenotype in atherosclerosis. *Faseb J* 32, 4428-4443
6. Soppert et al. (2018) Soluble CD74 Reroutes MIF/CXCR4/AKT-Mediated Survival of Cardiac Myofibroblasts to Necroptosis. *J Am Heart Assoc* 7, e009384
7. de Souza et al. (2015) Macrophage migration inhibitory factor promotes eosinophil accumulation and tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 8, 1154-1165

8. Bloom et al. (2016) MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development. *Expert Opin Ther Targets* 20, 1463-1475
9. Sparkes et al. (2017) The non-mammalian MIF superfamily. *Immunobiology* 222, 473-482
10. Kleemann et al. (2000) Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1. *Nature* 408, 211-216
11. Baeza Garcia et al. (2018) Neutralization of the Plasmodium-encoded MIF ortholog confers protective immunity against malaria infection. *Nat Commun* 9, 2714
12. Kamir et al. (2008) A Leishmania ortholog of macrophage migration inhibitory factor modulates host macrophage responses. *J Immunol* 180, 8250-8261
13. Twu et al. (2014) Trichomonas vaginalis homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 8179-8184
14. Panstruga et al. (2015) Phylogeny and evolution of plant macrophage migration inhibitory factor/D-dopachrome tautomerase-like proteins. *BMC Evol Biol* 15, 64