

УДК 612.017.1:57.03

# Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям

М. Ю. Захарова<sup>1,2\*</sup>, Т. А. Белянина<sup>1</sup>, А. В. Соколов<sup>3</sup>, И. С. Киселев<sup>2</sup>, А. Э. Мамедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, 119049, Россия

<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991 Россия

\*E-mail: marusya3@mail.ru

Поступила в редакцию 10.12.2018

Принята к печати 08.11.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-4-12

**РЕФЕРАТ** С использованием молекулярно-генетических методов показано, что одну из важнейших ролей в предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям играет кластер генов главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex). Изучение вклада конкретных аллелей МНС, в большей степени МНС класса II, в предрасположенность к аутоиммунным нарушениям крайне важно для понимания патогенеза этих заболеваний. В обзоре рассмотрены наиболее значимые современные представления о взаимосвязи носительства определенных аллелей МНС II с повышенной (положительно ассоциированные аллели) и пониженной (отрицательно ассоциированные аллели) вероятностью развития наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний, таких, как сахарный диабет типа 1, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит и др. Наиболее универсальные гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8 положительно ассоциированы со многими заболеваниями, тогда как универсальный аллель HLA-DRB1\*0701 является протективным.

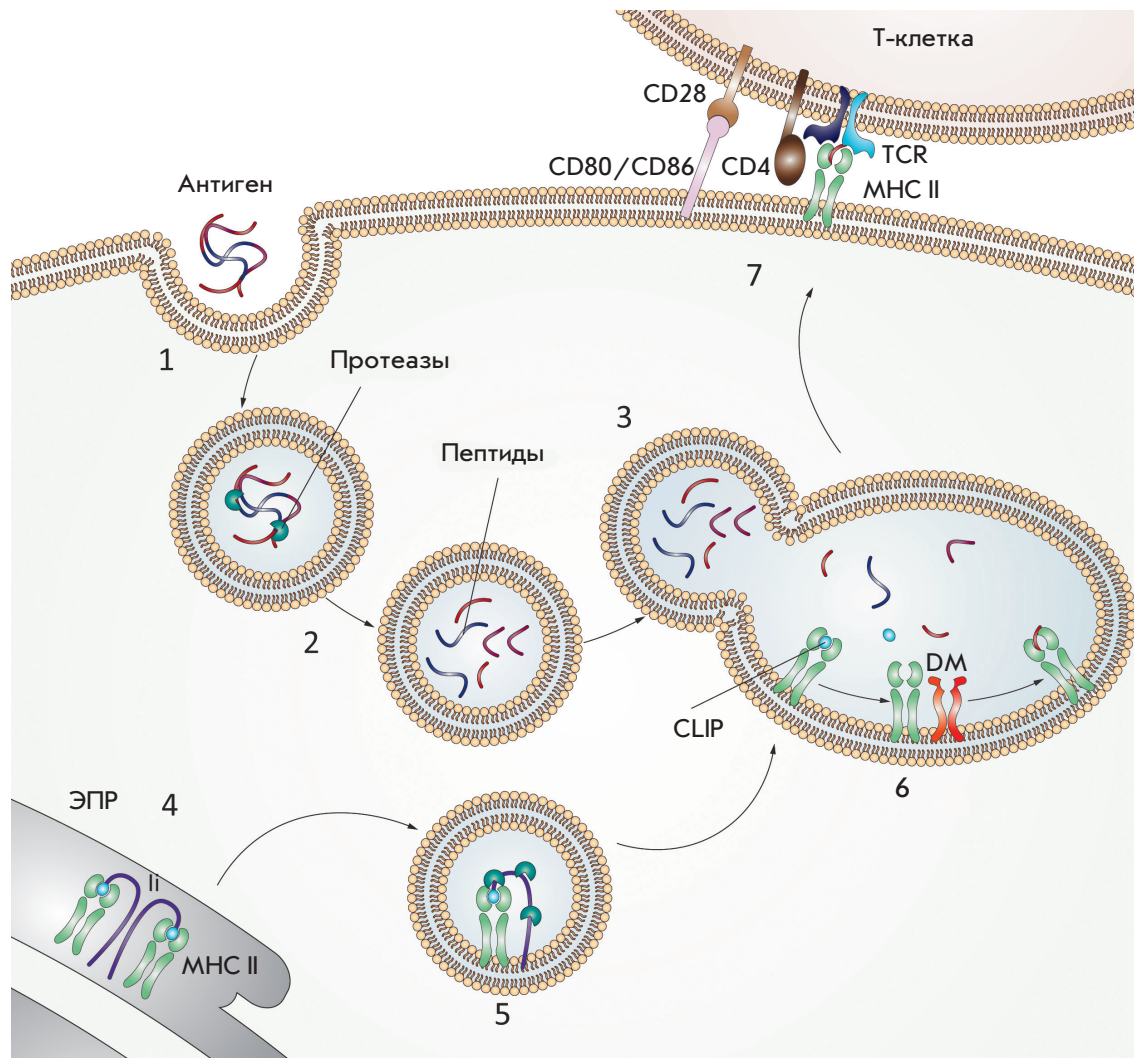
**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** аутоиммунные заболевания, главный комплекс гистосовместимости, лейкоцитарный антиген человека, презентация антигена, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет типа 1. **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АЗ – аутоиммунные заболевания; АПК – антигенпрезентирующие клетки; АТ – аутоиммунный тиреоидит; БГ – болезнь Грейвса; Д1Т – сахарный диабет типа 1; ИЦ – инвариантная цепь (invariant chain); МНС – главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex); Н – нарколепсия; НС – неравновесное сцепление генов (linkage disequilibrium); HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen); РА – ревматоидный артрит; РС – рассеянный склероз; СКВ – системная красная волчанка.

## ВВЕДЕНИЕ

Главный комплекс гистосовместимости (МНС), или лейкоцитарный антиген человека (HLA, human leukocyte antigen), представляет собой несколько групп генов, кодирующих поверхностные гетеродимерные белки, заякоренные в клеточной мембране и отвечающие за презентацию антигенов Т-клеткам с последующим развитием адаптивного иммунного ответа. Белки МНС делятся на класс I, класс II и класс III (система комплемента) [1]. МНС класса I присутствуют практически на всех типах клеток и отвечают за презентацию фрагментов собственных

антигенов, которые экспонируются на поверхности клетки и могут вызывать развитие иммунного ответа, опосредованного CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами. МНС класса II обнаруживаются на поверхности профессиональных антигенпрезентирующих клеток (АПК) и презентуют, в основном, фрагменты чужеродных антигенов (бактериальных, вирусных и т.д.), захватываемых АПК. Комплекс «МНС II–пептид» далее взаимодействует с CD4<sup>+</sup> Т-клетками (рис. 1).

Белки МНС являются гетеродимерами, состоящими из двух цепей: длинной α-цепи с трансмембранным доменом и короткой универсальной β2-

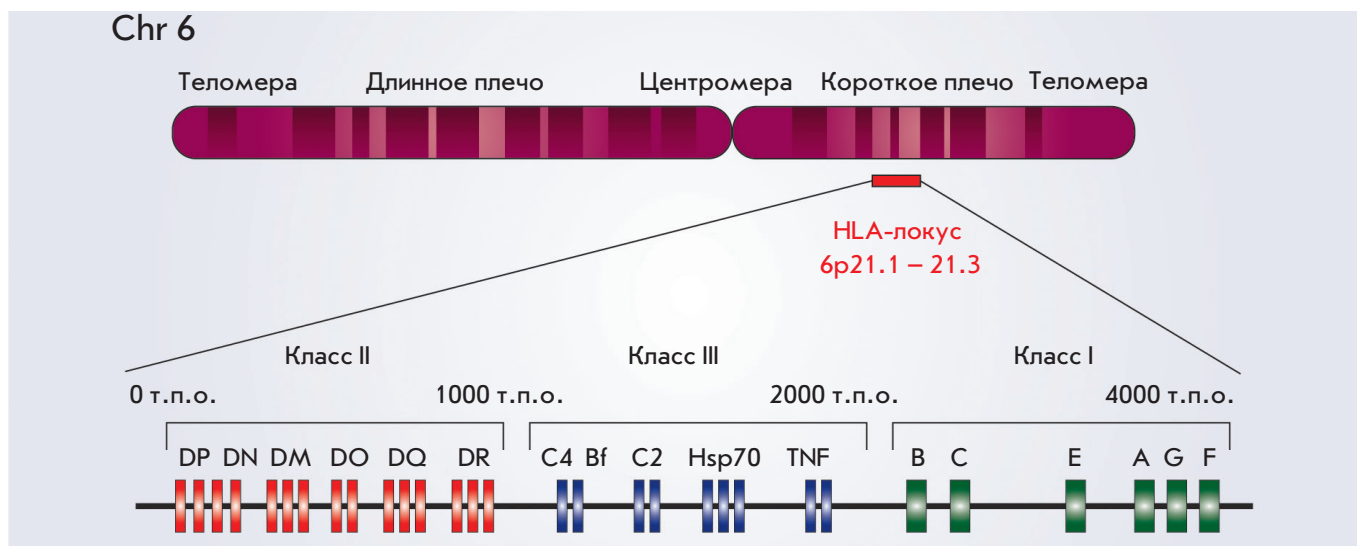


**Рис. 1.** Схема процесса презентации антигена молекулами МНС II. (1) Антиген попадает во внутриклеточные везикулы. (2) Подкисление везикул активирует протеазы, которые гидролизуют антиген на пептидные фрагменты. (3) Везикулы, содержащие пептидные фрагменты, сливаются с везикулами, содержащими молекулы МНС II (зеленый). (4) Инвариантная цепь (Ii) (фиолетовый) связывается с вновь синтезированными молекулами МНС II, частично занимая пептидсвязывающую борозду. (5) Инвариантная цепь протеолитически деградирует, в результате чего в борозде остается связанным пептид CLIP (голубой). (6) DM (оранжевый) связывается с молекулами МНС II и катализирует пептидный обмен. (7) Молекулы МНС II, загруженные антигенным пептидом (красный), транспортируются на поверхность клетки, где они могут узнаваться рецептором CD4<sup>+</sup> Т-клеток TCR (голубой-синий). Молекула корецептора CD4 (коричневый), присутствующая на Т-клетках, также связывается с молекулами МНС II. Чтобы происходила активация Т-клеток, костимулирующие молекулы CD80 или CD86 (розовый), экспрессируемые на антигенпрезентирующей клетке, должны связываться с костимулирующей молекулой CD28 (бежевый), экспрессируемой на Т-клетках

микροглобулиновой цепи (МНС I); или же из длинных α- и β-цепей, несущих внеклеточные, трансмембранные и короткие цитоплазматические домены (МНС II). Важный структурный элемент МНС – борозда, связывающая презентуемый пептид (peptide binding groove), так как именно ее структура определяет характер связывания пептида и дальнейший иммунный ответ на данный антиген. Молекулы HLA

должны обладать высокой степенью полиморфизма, в связи с необходимостью презентации огромного множества пептидов.

Гены молекул МНС локализованы на хромосоме 6 (за исключением гена легкой цепи МНС I – β2-микροглобулина, который расположен на хромосоме 15) и составляют обширные кластеры (рис. 2). К генам класса I относятся *HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*, кодиру-



**Рис. 2.** Схематическое изображение локуса HLA на шестой хромосоме человека. Область HLA расположена на коротком плече шестой хромосомы от 6p21.1 до p21.3 и обозначена красной полосой. Показана протяженность генов класса II (красный), класса III (синий) и класса I (зеленый), которая простирается от центромерного до теломерного конца. Область класса II включает гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей молекул МНС класса II HLA-DR, -DP и -DQ. Кроме того, гены, кодирующие цепи  $DM\alpha$  и  $DM\beta$ , и гены, кодирующие  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи молекулы DO ( $DO\alpha$  и  $DO\beta$  соответственно), также расположены в области МНС класса II

ющие  $\alpha$ -цепи гетеродимера. Молекулы МНС класса II в основном кодируются генами локусов HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP, каждый из которых включает гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей (например, в локусе HLA-DR – это ген  $\alpha$ -цепи *DRA1* и гены  $\beta$ -цепей *DRB1*, *DRB3*, *DRB4* и *DRB5*). Такая номенклатура возникла вследствие исторической очередности открытия антигенов HLA – их называли римскими цифрами и буквами алфавита по мере открытия.

Локус МНС является самым полиморфным в геноме человека [2], что приводит к существованию огромного разнообразия белковых форм МНС. Для классификации продуктов экспрессии этих генов молекулы МНС начали разделять на группы в соответствии с их серологической специфичностью (например, серогруппа HLA-DR1). Развитие молекулярно-генетических методов позволило уточнить номенклатуру и определять группы аллелей генов *HLA*, соответствующие серогруппам их белковых продуктов (*DRA\*01 + DRB1\*01* соответственно), а впоследствии и конкретные аллели генов (*DRA\*01 + DRB1\*0101, \*0102* или *\*0103* соответственно) [3]. Ген *HLA-B* является самым полиморфным среди МНС класса I (описано 1077 аллелей), а ген *HLA-DRB1*, насчитывающий 669 аллелей, среди МНС класса II [4, 5]. В области расположения генов *HLA* также можно наблюдать протяженные участки (до 500 т.п.н.) так называемого «неравновесного сцепления генов» при передаче потомству (НС, linkage

disequilibrium) [6]. Наличие таких протяженных наследуемых кластеров генов затрудняет идентификацию конкретных аллелей этих генов, ассоциированных с заболеваниями, так как часто их невозможно выделить из состава наследуемого гаплотипа.

На сегодняшний день множество биомедицинских исследований сфокусированы на роли молекул МНС II в развитии аутоиммунных реакций, так как в патологических условиях они могут презентировать не только экзогенные, но и эндогенные пептиды для  $CD4^+$  Т-клеток. Описано множество примеров ассоциации носительства определенных аллелей МНС II с риском возникновения аутоиммунных заболеваний (АЗ) (таблица). Этот факт является одной из серьезных причин развития аутоиммунного процесса и объясняет свойство «аутоиммунитета» на молекулярном уровне.

При развитии аутоиммунных болезней, таких, как рассеянный склероз (РС), системная красная волчанка (СКВ), сахарный диабет первого типа (Д1Т), ревматоидный артрит (РА), болезнь Грейвса (БГ) и других, синтезируются аутоиммунные антитела против собственных антигенов, а также часто происходит проникновение лимфоцитов в орган-мишень с его последующим воспалением и частичным разрушением. Эти болезни почти всегда хронические, и, хотя на сегодняшний день при некоторых из них удается поддерживать состояние больного на стабильном уровне, для разработки эффективных методов

Ассоциация аллелей HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 с аутоиммунными заболеваниями

HLA-DRB1*	РС	Д1Т	РА	БГ	Н	СКВ	АТ	Отношение шансов	
								Положительная ассоциация	Отрицательная ассоциация
0101								1.5 – 3.0	0.5 – 1.0
0102								3.0 – 5.0	0.1 – 0.5
0103								5.0 +	0 – 0.1
0301									
0401	Сардиния/Япония					Япония			
0402									
0403									
0404									
0405									
0701									
0801	15/08								
0901	Япония								
1001									
1101									
1102									
1103									
1201									
1301	Сардиния/Израиль								
1302						Япония			
1401									
1403						Япония			
1501									
1601									
HLA-DQA1* HLA-DQB1*								DQ	
0102 0601								DQ6.1	
0102 0602								DQ6.2	
0201 0303								DQ9.2	
0301 0302								DQ8.1	
0501 0201								DQ2.5	

Примечание. РС – рассеянный склероз, Д1Т – диабет типа 1, РА – ревматоидный артрит, БГ – болезнь Грейвса, Н – нарколепсия, СКВ – системная красная волчанка, АТ – аутоиммунный тиреоидит.

лечения по-прежнему остро необходимо детальное понимание механизмов заболевания. Презентация антигенов и дальнейшая активация Т-клеток считаются ключевым звеном аутоиммунного ответа при многих заболеваниях [7], на который может быть направлена терапия, поэтому крайне важным представляется изучение основ процесса презентации антигенов, в частности структуры белков семейства МНС I и II и их особенностей.

Интересно, что аутоиммунные болезни, при которых вырабатываются аутоантитела, обычно ассоциированы с МНС II, тогда как заболевания, при которых аутоантитела не обнаруживаются, чаще ассоциированы с определенными аллелями МНС I [8]. При многих болезнях также наблюдается ассоциация с гаплотипами, включающими целые кластеры генов, что, по всей видимости, обусловлено НС этих генов при наследовании. Например, для АТ и Д1Т харак-

терна ассоциация с гаплотипом МНС II DR3-DQ2, а также с аллелями МНС I HLA-B8 и HLA-A1, которые входят в состав длинного и консервативного гаплотипа [8].

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АССОЦИИИ АЛЛЕЛЕЙ МНС II С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Молекулы МНС II принимают участие в процессе презентации антигенов, в том числе аутоантигенов (рис. 1). Иммуный ответ развивается после того, как антигенный пептид длиной 13–18 аминокислотных остатков презентуется АПК с помощью определенной молекулы МНС II и узнается соответствующим Т-клеточным рецептором на поверхности CD4<sup>+</sup> Т-клетки. В роли АПК могут выступать дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги [9].

МНС II синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и покидает данный компартмент в комплексе с инвариантной цепью (ИЦ) [10]. ИЦ ускоряет процесс выведения МНС II из эндоплазматического ретикулума и препятствует его агрегации. В поздних эндосомах ИЦ подвергается протеолизу, и связанным с МНС II остается небольшой фрагмент ИЦ – CLIP. По всей видимости, CLIP затрудняет взаимодействие МНС II с неспецифическими пептидами, блокируя их доступ к карманам связывания [9].

В поздних эндосомах происходит обмен пептида CLIP на антигенный пептид [11]. Важную роль здесь играет HLA-DM – «неклассическая» молекула МНС класса II [12], не полиморфная и не способная взаимодействовать с антигенными пептидами, однако сходная по структуре с остальными молекулами МНС II. HLA-DM катализирует процесс связывания антигенного пептида с HLA-DR, значительно повышая скорость этой реакции [13, 14]. Таким образом, HLA-DM способствует специфическому связыванию МНС II с высокоаффинными пептидами. Далее комплексы «МНС II–пептид» транспортируются к плазматической мембране для презентации пептидов CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, взаимодействие с которыми определяет, будет ли развиваться иммунный ответ. В случае инициации иммунного ответа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты активируют наивные В-клетки для последующей продукции специфических антител / аутоантител (в случае презентации собственных антигенов), а также способствуют вовлечению макрофагов в процесс иммунного ответа. Найдены аутореактивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки к целому ряду собственных антигенов при АТ, БГ и РС [15].

Существует несколько гипотез возникновения аутоиммунных процессов с участием определенных аллелей МНС II. Так, разнонаправленная (положительная и отрицательная) ассоциация АЗ с различными

аллелями HLA может определяться особенностями строения антигенсвязывающей борозды молекулы МНС, кодируемой конкретным аллелем гена и ответственной за связывание пептида, а именно, локализацией конкретных аминокислот в определенных позициях в структуре этой борозды: например, в положениях 11, 71 и 74 в β-цепи МНС [8, 16]. Такие МНС с точечными заменами могут с различной степенью эффективности связывать и презентировать собственные пептиды [17, 18]. Структурные элементы МНС, косвенно связанные с запуском аутоиммунного ответа, могут располагаться не только в пептидсвязывающей борозде, но и рядом, в области непосредственного контакта с Т-клеточным рецептором. Полиморфизм МНС в этой области может приводить к потенциальному связыванию аутореактивных эффекторных Т-клеток либо к слабому отбору регуляторных Т-клеток [6].

Запуск аутоиммунного ответа также возможен из-за молекулярной мимикрии экзогенных вирусных или бактериальных пептидов с собственными эндогенными пептидами. Определенные аллели МНС (например, аллель риска *DRB1.15* при РС) могут презентировать как определенные экзогенные пептиды, так и структурно очень похожие на них эндогенные пептиды с последующей инициацией аутоиммунного ответа [19].

Описаны примеры, когда в пептидсвязывающей борозде определенного аллеля МНС могут эффективно связываться лекарственные препараты, например абакавир, при терапии ВИЧ [8, 20] или даже низкомолекулярные соединения, например  $Be^{2+}$  [21], тем самым изменяя специфичность презентации пептидов и давая шанс презентации собственных пептидов.

Известны случаи, например, при целиакии [22] или РА [23], когда презентуемые пептиды подвергаются посттрансляционной модификации и получают преимущество при презентации на аллелях риска.

Данные о положительной и отрицательной ассоциации определенных аллелей МНС с риском развития АЗ исключительно важны для успешной таргетной иммуно-терапии с помощью препаратов, направленных на стадию презентации антигенов на МНС II.

### **МНОГООБРАЗИЕ АЛЛЕЛЕЙ МНС II, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

#### **Рассеянный склероз**

Рассеянный склероз – хроническое воспалительное нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое диагностируется у 0.1% европейской и североамериканской популя-

ций [24]. Развитию РС способствуют генетическая предрасположенность с полигенным типом наследования и ряд внешних факторов, таких, как некоторые инфекционные заболевания, особенности питания, различные социальные и климатические факторы [25].

Показана четкая связь данного заболевания с носительством различных генетических вариантов МНС II. У европеоидов выявлена наиболее значимая ассоциация с РС протяженного гаплотипа DR15-DQ6 (HLA-DRB1\*1501/HLA-DRB5\*0101/HLA-DQA1\*0102/HLA-DQB1\*0602) [26]. Поскольку все эти аллели обладают существенным НС, долгое время оставалось неясным, какой именно из аллелей в наибольшей степени отвечает за предрасположенность к РС. Продвинувшись в разрешении этой задачи позволило исследование связи генов МНС II с РС в популяции американцев африканского происхождения. У них в меньшей степени проявляется неравновесие по сцеплению и преимущественная ассоциация аллеля HLA-DRB1\*1501 с РС, что говорит о его главенствующей роли среди трех входящих в гаплотип аллелей [27]. К настоящему моменту аллель HLA-DRB1\*1501 признан основным аллелем риска РС у европеоидов, его связь с заболеванием показана в большинстве изученных популяций [28].

Расеянный склероз традиционно считается скорее «женским» заболеванием, так как соотношение женщин и мужчин, больных основной ремиттирующей (или вторично-прогрессирующей) формой заболевания, составляет 2,5 : 1. Интересно, что согласно данным [29], носителями HLA-DRB1\*15 также чаще являются женщины.

Кроме DRB1\*1501 – универсального аллеля риска РС, описаны и другие варианты гена HLA-DRB1, положительно ассоциированные с РС в различных популяциях (таблица). Ассоциацию DRB1\*03 с РС наблюдали во многих европейских популяциях, причем у носителей гомозиготного генотипа риск развития заболевания существенно повышался [30]. У больных из Сардинии и Японии, кроме HLA-DRB1\*03, с РС положительно ассоциирована группа аллелей HLA-DRB1\*04 [31, 32]. Аллель HLA-DRB1\*13, также выявляемый у больных РС из Сардинии в составе гаплотипа HLA-DRB1\*1303/HLA-DQB1\*0301, признан ассоциированным с заболеванием и у населения Израиля [33]. В ряде работ выявлена высокая положительная связь носительства варианта HLA-DRB1\*08 с риском развития РС у европеоидов с генотипом HLA-DRB1\*15/08 [34, 30].

Основным протективным аллелем (т.е. аллелем, имеющим отрицательную ассоциацию с заболеванием и снижающим риск его возникновения по сравнению со средним по популяции) в северноевропей-

ской популяции признан вариант HLA-DRB1\*14 [34]. К протективным, в меньшей степени у европеоидов, также относят группы аллелей HLA-DRB1\*01, \*07 и \*11 [30, 35, 36]. Вариант HLA-DRB1\*11 обладает выраженным протективным эффектом также в популяции афроамериканцев [37] и на Сардинии [32]. Аллель DRB1\*0901 можно считать протективным при РС в японской популяции, причем его частота встречаемости в норме в азиатских странах выше, чем в других [31].

Исследования последних лет показали, что эффект протективных и предрасполагающих аллелей при гетерозиготном носительстве может компенсироваться. Так, снижение эффекта аллелей риска HLA-DRB1\*15 и \*03 наблюдали в присутствии протективных вариантов HLA-DRB1\*14 или \*11 [30, 34].

Следует отметить, что носительство определенных аллелей HLA ассоциировано с возрастом начала заболевания при РС. Так, носительство главного аллеля риска РС HLA-DRB1\*1501 ассоциировано с более ранним началом заболевания у европеоидов [38], а в японской популяции заболевание начиналось в более раннем возрасте у носителей аллеля DRB1\*0405 [31]. Известно, что при РС происходит аутоиммунная атака на компоненты миелиновой оболочки олигодендроцитов [39], описан ряд аутоантигенов при РС: основной белок миелина (MBP, myelin binding protein), протеолипидный белок (PLP, proteolipid protein), миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (MOG, myelin oligodendrocyte glycoprotein) и миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG, myelin-associated glycoprotein). На сегодняшний день MBP рассматривается как важнейший из них. MBP-специфичные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты обнаружены в тканях мозга больных РС [40], а непосредственно в очагах демиелинизации выявлены АПК, которые презентируют основной энцефалитогенный пептид MBP (фрагмент, содержащий аминокислотные остатки 85–99) [41, 42]. В презентации этого пептида на поверхности АПК существенную роль играют молекулы МНС II, кодируемые универсальным аллелем риска РС HLA-DRB1\*1501, который связывается с фрагментом MBP<sub>85-99</sub>, описан аутоиммунный ответ на данный комплекс у гуманизированных мышей [43], что можно рассматривать как один из механизмов, объясняющих наблюдаемую ассоциацию.

### Сахарный диабет типа 1

Сахарный диабет первого типа (Д1Т), обнаруживаемый у 0,06–0,15% популяции, возникает в результате аутоиммунного воспаления тканей поджелудочной железы и, как следствие, нарушения синтеза инсулина [41, 44]. Показано, что именно презентация фрагментов инсулина на молекулах

МНС II при Д1Т и приводит к возникновению аутореактивных Т-клеток. Ранее всего была описана ассоциация Д1Т с группами аллелей *DRB1\*03* и *DRB1\*04* [6, 45]. Позже обнаружили ассоциацию с вариантами гена *DQB1*, причем его аллели (например, *HLA-DQB1\*0302* (DQ8) или *HLA-DQB1\*0201* (DQ2)) ассоциированы с высоким риском Д1Т лишь в том случае, когда они кодируют нейтральную аминокислоту в положении 57, например аланин. Если же в этом положении находится отрицательно заряженная аспарагиновая кислота, как у аллелей *DQB1\*0602* (DQ6.2) и *DQB1\*0303* (DQ9) [46], то соответствующий аллель обладает протективной активностью [6, 47]. Показано, что аминокислотный остаток 57 расположен в положении р9 пептидсвязывающей борозды и отвечает за образование гетеродимера DQA1-DQB1 [47]. По всей видимости, если в данном положении происходит замена аспарагиновой кислоты на нейтральную аминокислоту, то молекула МНС меняет свою специфичность и приобретает способность презентировать фрагменты инсулина. Интересно, что аллели *HLA-DRB1\*0301*, *HLA-DRB1\*0405* и *HLA-DRB1\*0401* положительно ассоциированы с Д1Т, тогда как очень близкий аллель *HLA-DRB1\*0403* ассоциирован отрицательно [46, 48]. Вероятно, для данного заболевания характерно структурное сходство антигенсвязывающих борозд положительно и отрицательно ассоциированных молекул МНС II, имеющих лишь точечные отличия, которые влияют на специфичность связывания пептида. Кроме того, высокие протективные показатели показывают аллели *HLA-DRB1\*0701*, *HLA-DRB1\*1401* и *HLA-DRB1\*1501* [46].

### Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит является хроническим воспалительным заболеванием, влияющим на суставы. Практически все больные РА являются носителями аллелей *HLA-DRB1\*0401*, *HLA-DRB1\*0404*, *HLA-DRB1\*0405* или *HLA-DRB1\*0101* [49–51]. Интересно, что β-цепи МНС II, являющиеся продуктами данных вариантов, имеют общий аминокислотный мотив внутри пептидсвязывающей борозды в позициях 67–74, который формирует так называемый «вырожденный эпитоп» [41, 18]. Показано, что точечные замены внутри выроденного эпитопа меняют заряд и влияют на ассоциацию с РА и часто являются единственными отличиями между аллелями риска и протективными аллелями *DRB1\*0103*, *DRB1\*0402*, *DRB1\*0701*, *DRB1\*1102* и *DRB1\*1301* [6, 7, 49, 52]. Для РА показана также положительная ассоциация с вариантами гена *DQB1* [53], хотя, по всей видимости, это является следствием неравновесного сцепления с аллелями *DRB1* [54].

### Болезнь Грейвса

Болезнь Грейвса (БГ), или диффузный токсический зоб, или Базедова болезнь, – это аутоиммунное заболевание, обусловленное избыточной секрецией тиреоидных гормонов диффузной тканью щитовидной железы, которое приводит к отравлению этими гормонами – тиреотоксикозу. У женщин заболевание встречается в 8 раз чаще, чем у мужчин. Чаще всего оно развивается в среднем возрасте (обычно между 30 и 50 годами). Наблюдается значительная семейная предрасположенность к БГ, что указывает на важный вклад генетической компоненты в развитие данного заболевания. На сегодняшний день показано, что предрасположенность к БГ, как и к РА, связана с вырожденным мотивом в продукте гена *DRB1*, а конкретно, с аминокислотой в положении 74 β-цепи комплекса МНС II. Так, молекула МНС, кодируемая ассоциированным с БГ вариантом *DRB1\*03*, и продукт протективного варианта *DRB1\*07* несут в положении 74 аргинин и глутамин соответственно [55, 56]. Интересно отметить, что различие между протективными аллелями МНС II и аллелями риска по положению 74 характерно также для Д1Т и РА [6]. Вероятно, положение 74 β-цепи МНС исключительно важно, так как этот аминокислотный остаток лежит в области кармана для остатка р4 в пептиде, где перекрывается пептидсвязывающий мотив МНС с областью докинга Т-клеточного рецептора [57].

### Нарколепсия

Нарколепсия – это хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся повышенной сонливостью днем и нарушением ночного сна [41, 58]. Это комплексное заболевание с не до конца понятной этиологией, предположительно аутоиммунную природу которого ранее объясняли четкой ассоциацией с аллелем МНС II *DQB1\*0602*, носителями которого являются почти 100% пациентов с данным диагнозом [59]. На сегодняшний день получены также данные по аутоиммунному Т-клеточному ответу при этом заболевании [60]. Так как структурно очень близкий аллель *HLA-DQB1\*06011* (отличается от *HLA-DQB1\*0602* всего 9 кодонами в гене β-цепи) является протективным при этом заболевании [61], по-видимому, в данном случае механизм ассоциации/протекции также связан с варьированием силы связывания презентруемого пептида и докинга Т-клеточного рецептора. Антиген, фрагменты которого может презентировать продукт *HLA-DQ6.2* (*DQA1\*0102/DQB1\*0602*), на сегодняшний день точно не определен, однако предполагается, что это может быть нейромедиатор орексин (гипокретин), регулирующий сон и синтезирующийся в гипоталамусе [51]. Определена кристаллическая структура

молекулы HLA-DQ6.2 с пептидом – производным гипокретина [62].

Интересно, что накопление данных о связи МНС II с аутоиммунной патологией позволило обнаружить ассоциацию одних и тех же вариантов с несколькими заболеваниями. Часто эти варианты входят в состав протяженных гаплотипов, включающих гены *DRB1*, *DQA1* и *DQB1*, наследуемых совместно, благодаря сильному HС. Аллели, входящие в так называемые удлинённые гаплотипы DR3-DQ2 (*DRB1\*03/DQA1\*0501/DQB1\*0201*) и DR4-DQ8 (*DRB1\*04/DQA1\*0301/DQB1\*0302*), ассоциированы с Д1Т [41, 63]. При этом DR3 ассоциирован еще и с РС, БГ, СКВ и АТ, поэтому он получил название «аутоиммунный гаплотип» [6]. DR4 также ассоциирован с рядом заболеваний, включая РА и АТ. С другой стороны, можно отметить, что аллель HLA-*DRB1\*0701* обладает протективным действием при многих заболеваниях, как например, при РС, Д1Т, РА, БГ и АТ (таблица).

Недавние исследования показали, что степень ассоциации определенного аллеля МНС с АЗ зависит также и от регулируемого уровня экспрессии этого аллеля. Выявлено также, что увеличение уровня экспрессии конкретного МНС II может изменять репертуар Т-клеточных рецепторов в процессе созревания Т-клеток в тимусе и влиять на выживание и экспансию зрелых Т-клеточных клонов. Показано, что регуляция уровня экспрессии МНС может происходить как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие множества аутоиммунных болезней обусловлено воздействием целого ряда факторов,

включая генетические, социальные, климатические, зависит от возраста и пола пациента, от курения, инфекций в анамнезе и т.д., однако, при наличии генетической предрасположенности, очень часто определяющей носителем определенных генов МНС, вероятность заболевания статистически значимо увеличивается. На сегодняшний день охарактеризованы варианты МНС II, носительство которых у конкретного индивида может с высокой вероятностью привести к развитию определенного аутоиммунного заболевания. Описан ряд аллелей генов МНС II, обладающих протективным свойством по отношению к конкретным болезням. Набор генов МНС II с положительной и отрицательной ассоциацией с болезнями может варьировать в зависимости от принадлежности человека к определенной этнической группе. С каждым годом расширяется спектр структурных данных об особенностях презентации фрагментов аутоантигенов молекулами МНС II, получена информация о структурах нескольких тримолекулярных комплексов «МНС II–пептид–Т-клеточный рецептор». Для дальнейшего полного понимания механизмов индукции АЗ и разработок новейших терапевтических методов необходим комплексный подход с всесторонним исследованием механизмов презентации аутоантигенов на молекулах МНС II профессиональными АПК, механизмов протективности разных аллелей МНС II, кинетических характеристик процесса загрузки аутоантигенов на молекулы МНС II и возникновения последующего аутоиммунного ответа с участием CD4<sup>+</sup> активированных Т-лимфоцитов. ●

*Работа поддержана грантом РФФ № 17-74-30019 и грантом НИИ-РФФИ № 17-54-30025.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Campbell R.D., Trowsdale J. // *Immunol. Today*. 1993. V. 14. № 7. P. 349–352.
- Mungall A.J., Palmer S.A., Sims S.K., Edwards C.A., Ashurst J.L., Wilming L., Jones M.C., Horton R., Hunt S.E., Scott C.E., et al. // *Nature*. 2003. V. 425. № 6960. P. 805–811.
- McCluskey J., Kanaan C., Diviney M. // *Curr. Protoc. Immunol.* 2017. V. 118. P. A1S1–A1S6.
- Aliseychik M.P., Andreeva T.V., Rogaev E.I. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2018. V. 83. № 9. P. 1104–1116.
- Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., Kulski J.K. // *J. Hum. Genet.* 2009. V. 54. № 1. P. 15–39.
- Gough S.C., Simmonds M.J. // *Curr. Genomics*. 2007. V. 8. № 7. P. 453–465.
- Simmonds M.J., Gough S.C. // *Br. Med. Bull.* 2004. V. 71. P. 93–113.
- Sollid L.M., Pos W., Wucherpfennig K.W. // *Curr. Opin. Immunol.* 2014. V. 31. P. 24–30.
- Neefjes J., Jongsma M.L., Paul P., Bakke O. // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. V. 11. № 12. P. 823–836.
- Busch R., Doebele R.C., Patil N.S., Pashine A., Mellins E.D. // *Curr. Opin. Immunol.* 2000. V. 12. № 1. P. 99–106.
- Villadangos J.A. // *Mol. Immunol.* 2001. V. 38. № 5. P. 329–346.
- Kropshofer H., Vogt A.B., Moldenhauer G., Hammer J., Blum J.S., Hammerling G.J. // *EMBO J.* 1996. V. 15. № 22. P. 6144–6154.
- Pos W., Sethi D.K., Wucherpfennig K.W. // *Trends Immunol.* 2013. V. 34. № 10. P. 495–501.
- Schulze M.S., Wucherpfennig K.W. // *Curr. Opin. Immunol.* 2012. V. 24. № 1. P. 105–111.
- Nielsen C.H., Moeller A.C., Hegedus L., Bendtzen K., Leslie R.G. // *J. Clin. Immunol.* 2006. V. 26. № 2. P. 126–137.
- Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. // *Arthritis Rheum.* 1987. V. 30. № 11. P. 1205–1213.
- Gromme M., Neefjes J. // *Mol. Immunol.* 2002. V. 39. № 3–4. P. 181–202.
- Parham P. // *Immunol. Rev.* 1996. V. 154. P. 137–154.
- Lang H.L., Jacobsen H., Ikemizu S., Andersson C., Harlos K., Madsen L., Hjorth P., Sondergaard L., Svejgaard A.,



- Wucherpfennig K., et al. // *Nat. Immunol.* 2002. V. 3. № 10. P. 940–943.
20. Mallal S., Phillips E., Carosi G., Molina J.M., Workman C., Tomazic J., Jagel-Guedes E., Rugina S., Kozyrev O., Cid J.F., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. № 6. P. 568–579.
21. Clayton G.M., Wang Y., Crawford F., Novikov A., Wimberly B.T., Kieft J.S., Falta M.T., Bowerman N.A., Marrack P., Fontenot A.P., et al. // *Cell.* 2014. V. 158. № 1. P. 132–142.
22. Molberg O., McAdam S.N., Korner R., Quarsten H., Kristiansen C., Madsen L., Fugger L., Scott H., Noren O., Roepstorff P., et al. // *Nat. Med.* 1998. V. 4. № 6. P. 713–717.
23. Girbal-Neuhauser E., Durieux J.J., Arnaud M., Dalbon P., Sebbag M., Vincent C., Simon M., Senshu T., Masson-Bessiere C., Jolivet-Reynaud C., et al. // *J. Immunol.* 1999. V. 162. № 1. P. 585–594.
24. Keegan B.M., Noseworthy J.H. // *Annu. Rev. Med.* 2002. V. 53. P. 285–302.
25. Ebers G.C. // *Lancet Neurol.* 2008. V. 7. № 3. P. 268–277.
26. Fogdell A., Hillert J., Sachs C., Olerup O. // *Tissue Antigens.* 1995. V. 46. № 4. P. 333–336.
27. Oksenberg J.R., Barcellos L.F., Cree B.A., Baranzini S.E., Bugawan T.L., Khan O., Lincoln R.R., Swerdlin A., Mignot E., Lin L., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. V. 74. № 1. P. 160–167.
28. Hollenbach J.A., Oksenberg J.R. // *J. Autoimmun.* 2015. V. 64. P. 13–25.
29. Hensiek A.E., Sawcer S.J., Feakes R., Deans J., Mander A., Akesson E., Roxburgh R., Coraddu F., Smith S., Compston D.A. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. V. 72. № 2. P. 184–187.
30. Ramagopalan S.V., Morris A.P., Dyment D.A., Herrera B.M., DeLuca G.C., Lincoln M.R., Orton S.M., Chao M.J., Sadovnick A.D., Ebers G.C. // *PLoS Genet.* 2007. V. 3. № 9. P. 1607–1613.
31. Yoshimura S., Isobe N., Yonekawa T., Matsushita T., Masaki K., Sato S., Kawano Y., Yamamoto K., Kira J., South Japan Multiple Sclerosis Genetics C. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. P. e48592.
32. Cocco E., Murru R., Costa G., Kumar A., Pieroni E., Melis C., Barberini L., Sardu C., Loreface L., Fenu G., et al. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 4. P. e59790.
33. Karni A., Kohn Y., Safirman C., Abramsky O., Barcellos L., Oksenberg J.R., Kahana E., Karussis D., Chapman J., Brautbar C. // *Mult. Scler.* 1999. V. 5. № 6. P. 410–415.
34. Barcellos L.F., Sawcer S., Ramsay P.P., Baranzini S.E., Thomson G., Briggs F., Cree B.C., Begovich A.B., Villoslada P., Montalban X., et al. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. № 18. P. 2813–2824.
35. Zhang Q., Lin C.Y., Dong Q., Wang J., Wang W. // *Autoimmun. Rev.* 2011. V. 10. № 8. P. 474–481.
36. Dyment D.A., Herrera B.M., Cader M.Z., Willer C.J., Lincoln M.R., Sadovnick A.D., Risch N., Ebers G.C. // *Hum. Mol. Genet.* 2005. V. 14. № 14. P. 2019–2026.
37. Isobe N., Gourraud P.A., Harbo H.F., Caillier S.J., Santaniello A., Khankhanian P., Maiers M., Spellman S., Cereb N., Yang S., et al. // *Neurology.* 2013. V. 81. № 3. P. 219–227.
38. Ramagopalan S.V., Byrnes J.K., Dyment D.A., Guimond C., Handunnetthi L., Disanto G., Yee I.M., Ebers G.C., Sadovnick A.D. // *J. Hum. Genet.* 2009. V. 54. № 9. P. 547–579.
39. Sospedra M., Martin R. // *Annu. Rev. Immunol.* 2005. V. 23. P. 683–747.
40. Oksenberg J.R., Panzara M.A., Begovich A.B., Mitchell D., Erlich H.A., Murray R.S., Shimonkevitz R., Sherritt M., Rothbard J., Bernard C.C., et al. // *Nature.* 1993. V. 362. № 6415. P. 68–70.
41. Jones E.Y., Fugger L., Strominger J.L., Siebold C. // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. V. 6. № 4. P. 271–282.
42. Krogsgaard M., Wucherpfennig K.W., Cannella B., Hansen B.E., Svejgaard A., Pyrdol J., Ditzel H., Raine C., Engberg J., Fugger L. // *J. Exp. Med.* 2000. V. 191. № 8. P. 1395–1412.
43. Madsen L.S., Andersson E.C., Jansson L., Krogsgaard M., Andersen C.B., Engberg J., Strominger J.L., Svejgaard A., Hjorth J.P., Holmdahl R., et al. // *Nat. Genet.* 1999. V. 23. № 3. P. 343–347.
44. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. // *Lancet.* 2001. V. 358. № 9277. P. 221–229.
45. Nerup J., Platz P., Andersen O.O., Christy M., Lyngsoe J., Poulsen J.E., Ryder L.P., Nielsen L.S., Thomsen M., Svejgaard A. // *Lancet.* 1974. V. 2. № 7885. P. 864–866.
46. Erlich H., Valdes A.M., Noble J., Carlson J.A., Varney M., Concannon P., Mychaleckyj J.C., Todd J.A., Bonella P., Fear A.L., et al. // *Diabetes.* 2008. V. 57. № 4. P. 1084–1092.
47. Todd J.A., Bell J.I., McDevitt H.O. // *Nature.* 1987. V. 329. № 6140. P. 599–604.
48. Cucca F., Lampis R., Congia M., Angius E., Nutland S., Bain S.C., Barnett A.H., Todd J.A. // *Hum. Mol. Genet.* 2001. V. 10. № 19. P. 2025–2037.
49. Gibert M., Balandraud N., Touinssi M., Mercier P., Roudier J., Reviron D. // *Hum. Immunol.* 2003. V. 64. № 10. P. 930–935.
50. Stastny P. // *N. Engl. J. Med.* 1978. V. 298. № 16. P. 869–871.
51. Wordsworth B.P., Lanchbury J.S., Sakkas L.I., Welsh K.I., Panayi G.S., Bell J.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. № 24. P. 10049–10053.
52. de Vries N., Tijssen H., van Riel P.L., van de Putte L.B. // *Arthritis Rheum.* 2002. V. 46. № 4. P. 921–928.
53. van der Horst-Bruinsma I.E., Visser H., Hazes J.M., Breedveld F.C., Verduyn W., Schreuder G.M., de Vries R.R., Zanelli E. // *Hum. Immunol.* 1999. V. 60. № 2. P. 152–158.
54. de Vries N., van Elderen C., Tijssen H., van Riel P.L., van de Putte L.B. // *Arthritis Rheum.* 1999. V. 42. № 8. P. 1621–1627.
55. Chen Q.Y., Huang W., She J.X., Baxter F., Volpe R., Maclaren N.K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. № 9. P. 3182–3186.
56. Tomer Y., Davies T.F. // *Endocr. Rev.* 2003. V. 24. № 5. P. 694–717.
57. Chelvanayagam G. // *Hum. Immunol.* 1997. V. 58. № 2. P. 61–69.
58. Okun M.L., Lin L., Pelin Z., Hong S., Mignot E. // *Sleep.* 2002. V. 25. № 1. P. 27–35.
59. Matsuki K., Grumet F.C., Lin X., Gelb M., Guilleminault C., Dement W.C., Mignot E. // *Lancet.* 1992. V. 339. № 8800. P. 1052.
60. Reading P.J. // *J. Neurol.* 2019. V. 266. № 7. P. 1809–1815.
61. Mignot E., Lin L., Rogers W., Honda Y., Qiu X., Lin X., Okun M., Hohjoh H., Miki T., Hsu S., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 3. P. 686–699.
62. Siebold C., Hansen B.E., Wyer J.R., Harlos K., Esnouf R.E., Svejgaard A., Bell J.I., Strominger J.L., Jones E.Y., Fugger L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. № 7. P. 1999–2004.
63. Stern L.J., Brown J.H., Jardetzky T.S., Gorga J.C., Urban R.G., Strominger J.L., Wiley D.C. // *Nature.* 1994. V. 368. № 6468. P. 215–221.
64. Gianfrani C., Pisapia L., Picascia S., Strazzullo M., Del Pozzo G. // *J. Autoimmun.* 2018. V. 89. P. 1–10.