

*Н.А. Корельская, А.В. Березина, Е.А. Баженова,
О.Д. Беляева, Е.И. Баранова, О.А. Беркович*

ГЕН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖИРОВОЙ МАССОЙ И ОЖИРЕНИЕМ, И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В последние годы количество людей, страдающих от ожирения и излишнего веса, сильно возросло, причем количество людей с патологически повышенным индексом массы тела продолжает увеличиваться.

В последнее время были выявлены гены и варианты геномов, связанные с патологическим повышением массы тела. Одним из таких генов является ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением – fat mass and obesity associated (FTO). Однонуклеотидные замены в этом гене, в частности, rs9939609, влияют на индекс массы тела человека.

В статье рассматриваются возможные механизмы влияния FTO и однонуклеотидной замены в нем на массу тела, его связь с изменением различных метаболических показателей, изменяющихся при развитии ожирения и метаболического синдрома.

Ключевые слова: ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением; однонуклеотидные замены; индекс массы тела; ожирение; метаболический синдром.

Recently we have seen a dramatic increase in the number of people suffering from obesity and overweight and the amount of people having a pathologically high bodymass index is growing.

In recent years genes and variants of genomes connected with pathological overweight have been discovered. One of the those is the gene associated with fat mass and obesity. Single nucleotide replacements in the gene in question, particularly rs9939609, affect the bodymass index.

We consider various mechanisms of influence of the gene associated with fat mass and obesity and single nucleotide replacement on the bodymass; we also look at how it is connected with changes of different metabolic rates changing due to obesity and metabolic syndrome.

Keywords: gene associated with fat mass and obesity; single nucleotide replacement; body-mass index; obesity; metabolic syndrome.

Количество людей с избыточным весом и ожирением за последние годы сильно возросло, причем не только в развитых странах, но и в крупных городах активно развивающихся государств. Без преувеличения можно сказать, что проблема достигла эпидемических масштабов: в 2010 году около 50% взрослого населения планеты имело избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) 25–29 кг/м²) и ожирение (ИМТ≥30 кг/м²), в Российской Федерации таких людей – 49,1% [88]. По прогнозам исследователей, количество людей с ожирением продолжит расти, и к 2030 году уже около 58% населения Земли будут иметь избыточный вес [40]. Более того, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества людей с тяжелой степенью ожирения. Так, в США частота встречаемости ожирения третьей степени (ИМТ≥40) за период с 1999 по 2004 год увеличилась с 2,9% до 4,8% [31], а в Канаде с 1985 по 2003 год – с 0,4% до 1,3% [39].

Множество исследований указывают на то, что ожирение является фактором риска

развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [26; 50; 66]. К настоящему времени доказана прямая связь между индексом массы тела и риском развития ССЗ, а также их осложнений [73; 84]. Кроме того, избыточный вес и ожирение могут привести к развитию сахарного диабета, остеоартрита и даже некоторых видов рака. Особенно опасно в этом отношении абдоминальное (центральное) ожирение (АО) – накопление избыточной жировой ткани в районе живота. Доказано, что именно у людей с высоким показателем отношения окружности талии к окружности бедер (больше 0,8 у женщин и 0,95 у мужчин) выше риск развития упомянутых болезней [36]. АО является одним из проявлений метаболического синдрома – патологического состояния, сопровождающегося дислипидемией, артериальной гипертензией, гипергликемией, резистентностью к инсулину [57; 78]. Во многих исследованиях было показано, что у лиц с МС выше риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета II типа [61]. Бесспорно, данный синдром имеет

большую медико-социальную значимость, ведь количество людей, страдающих МС, сейчас приближается к 30% от всего населения планеты [57; 78].

Долгое время считалось, что только малоподвижный образ жизни людей в развитых странах, доступность продуктов питания, сдвигающих энергетический баланс в положительную сторону, являются причиной ожирения. Однако в одних и тех же условиях, благоприятных для развития ожирения, избыточный вес набирают далеко не все. Очевидно, что склонные к полноте индивидуумы получают с пищей больше энергии, чем им нужно на поддержание жизнедеятельности. Действительно, пациенты с ожирением склонны употреблять более энергетически богатую пищу, у них медленнее наступает ощущение насыщения. Предрасположенность к набору избыточного веса и aberrантному пищевому поведению складывается из многих факторов: пищевых привычек и традиций семьи и близкого окружения, структурных и функциональных вариаций в строении нейронных сетей, отвечающих за поощрение, и мн. др. [13]. Одним из таких факторов может быть наследственность. Действительно, исследования индекса массы тела, проведенные на однойцевых близнецах, родственниках, усыновленных детях выявили действие наследственного фактора на этот параметр, причем степень влияния колеблется от 30% до 70% [48; 49; 60]. В связи с этим представляется интересным исследование генетической основы ожирения, молекулярных и физиологических механизмов пищевого поведения и контроля массы тела. К настоящему времени накоплены знания о большом количестве метаболических путей, играющих ключевую роль в контроле потребления пищи. Известно, что мутации в ряде генов приводят к тяжелым формам ожирения. Так, повреждение компонентов сигнального пути лептина-меланокортина (например, врожденный дефицит лептина, мутации в гене рецептора меланокортинов 4 типа) вызывает ожирение как у мышей, так и у человека [3; 15]. Однако такие моногенные случаи редки, а условно называемое «обычное ожирение» является, по-видимому, синдромом, в развитие которого вовлечено множество взаимодействующих генов, каждый из которых вносит небольшой вклад в создание избыточной массы тела. Для более полного понимания обсуждаемой проблемы важно изучать такие гены, их вариации и механизмы влияния на пищевое поведение и метаболизм.

Широко применяющийся в последнее время метод поиска полигенных ассоциаций позволил выявить гены и варианты геномов, связанных с патологическим повышением массы тела [62; 75]. Одним из генов, связь которых с увеличением индекса массы тела

(ИМТ) обнаружили в этих исследованиях, был ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (fat mass and obesity associated protein, FTO) [22; 63]. К настоящему времени имеется большое количество работ, подтверждающих влияние FTO на увеличение ИМТ у людей из различных возрастных групп и популяций [2; 6; 55; 78]. Несмотря на то, что его связь с регуляцией массы тела, жирового обмена и абдоминального ожирения доказана, молекулярный механизм его участия в этих процессах изучен еще недостаточно.

Ген FTO, расположенный у человека на 16-й хромосоме, изначально был обнаружен вместе с рядом других генов в составе делеции участка хромосомы 8 у мышей. Это нарушение структуры генома возникло при работе по созданию трансгенных мышей с активированным геном человека *Na-gas* под промотором β -интерферона. У одного из полученных животных обнаружили нарушение строения передних конечностей. Потомки этой мыши унаследовали такой же фенотип, причем корреляция его с наличием в геноме трансгенного участка составила 100%. Информационная РНК (иРНК) гена *Na-gas* в клетках таких животных не была обнаружена. Авторы сделали вывод о том, что в результате встраивания генетической конструкции не удалось добиться ее экспрессии, но была получена доминантная мутация, ведущая к нарушению развития передних конечностей [32]. Ее назвали *Fatso*, сокращенно *Ft* – fused toes («сросшие пальцы»). Кроме того, у мышей с гетерозиготной мутацией *Ft* наблюдали гиперплазию тимуса, полидактилию, некоторые дефекты развития (например, нарушение билатеральной асимметрии) [7]. У гомозиготных по этому локусу мышей высокая летальность на эмбриональной стадии развития. При дальнейшем исследовании этой мутации выяснилось, что делеция захватывает 6 генов, включая FTO.

В течение некоторого времени FTO оставался «геном с неизвестными функциями и путями передачи сигнала» [22]. Новая волна интереса к этому гену вспыхнула после того, как была показана его связь с набором избыточной массы и ожирением. Т. Геркен и соавторы выяснили, что FTO принадлежит к суперсемейству Fe(II) 2- α -кетоглутаратзависимых диоксигеназ (деметилаз). Его гомологи (*AlkB* у кишечной палочки и *ABH 2* и *3* у млекопитающих) участвуют в репарации поврежденной алкилированием ДНК, деметилируя ее. Показано, что FTO *in vitro* тоже может катализировать деметилирование 3-метилтимина и 3-метилурацила в одноцепочечных ДНК и РНК, превращая их, соответственно, в тимин и урацил [25]. Установлено, что еще одним субстратом, который может деметилировать FTO, является N⁶-метиладенозин, причем сродство фермента к нему гораздо выше,

чем к метилтимину и метилурацилу [37]. Эти данные позволяют предположить, что функции FTO связаны с репарацией и модификацией нуклеиновых кислот.

Исследование кристаллической структуры FTO также свидетельствует о том, что он является деметилазой нуклеиновых кислот. Белковый продукт гена состоит из двух доменов, причем N-концевой домен содержит каталитический центр, а роль С-концевого домена до сих пор не ясна. Каталитический домен включает в себя пять аминокислотных остатков, которые обнаруживают у всех белков семейства 2- α -кетоглутаратзависимых деметилаз. Они нужны для связывания α -кетоглутарата и двухвалентного железа. Кроме того, у белка FTO есть уникальный участок, так называемая «Петля 1». Он высоко консервативен у белков FTO различных видов животных, однако у других белков семейства такой участок отсутствует. Считается, что петля обуславливает специфичность FTO к одноцепочечным нуклеиновым кислотам [30].

Доказано, что FTO экспрессируется во многих тканях человека (в частности, в мышцах, островках поджелудочной железы, жировой ткани и надпочечниках), но особенно высок уровень его экспрессии в мозге. Интересно, что количество его иРНК велико в некоторых ядрах гипоталамуса, а именно в аркуатном, паравентрикулярном, дорсомедиальном и вентромедиальном [22]. Известно, что в этих участках мозга осуществляется управление энергетическим гомеостазом организма [77]. Нарушение нормальной работы гена FTO приводит к разнообразным патологическим последствиям. При недостаточной его экспрессии у мышей обнаруживают нарушения развития, замедление постнатального роста, сниженную массу тела, высокий уровень гибели новорожденных мышат [20; 52]. При чрезмерной экспрессии у животных сильно увеличивалась общая и жировая масса тела вследствие резкого увеличения количества съеданной пищи [16]. У человека при потере функции этого гена в результате мутации R316Q также наблюдается задержка постнатального роста, а кроме того – микроцефалия, задержка психомоторного развития, лицевой дисморфизм, пороки развития мозга и патологии сердца, высокая младенческая смертность [11]. Утрата только одной функциональной копии FTO не связана с каким-либо патологическим фенотипом, а гетерозиготные мутации в экзоне, ведущие к потере функции гена, можно обнаружить не только у людей с повышенным ИМТ, но и у людей с нормальным ИМТ [53].

Механизм влияния гена FTO на развитие ожирения сейчас активно изучается. Предложен ряд гипотез, объясняющих его влияние на метаболизм организма, набор жировой и мышечной массы. Эффекты FTO можно условно

разделить на опосредованные через ЦНС и оказываемые им напрямую в клетках всех тканей.

В центральной нервной системе ключевым регулятором энергетического метаболизма организма, пищевого поведения, формирования чувства насыщения является гипоталамус, в частности, аркуатное ядро [5]. Р. Gulati с соавторами была выдвинута гипотеза о том, что ген FTO может выполнять свои функции по регуляции жирового обмена, общей и жировой массы через гипоталамо-гипофизарную систему, влияя на пищевое поведение [28]. В пользу этой гипотезы говорит высокий уровень экспрессии гена в гипоталамусе, а также факты, полученные при изучении количества иРНК FTO в его аркуатном ядре. Было выявлено, что его экспрессия в этой области у грызунов снижается после голодания в течение 48 часов и увеличивается после 10 недель на богатой жирами диете [25; 71]. Чрезмерная же или недостаточная экспрессия FTO в этом отделе мозга влияет на количество съедаемой пищи. Y.-C.L. Tung и соавторы в ходе исследования вводили в гипоталамус крыс аденовирус-ассоциированные векторные конструкции, позволяющие локально повысить или понизить экспрессию FTO. Они выяснили, что при чрезмерной экспрессии гена количество съедаемой грызунами пищи снижается, а при сниженной – увеличивается [71]. Таким образом, в аркуатном ядре гипоталамуса экспрессия FTO меняется в зависимости от поступления в организм питательных веществ, а чрезмерная или недостаточная его экспрессия в этом отделе мозга влияет на количество съедаемой пищи. Возможно, что гипоталамус реализует свою функцию по регулированию энергетического метаболизма, в том числе, через эту систему с обратной связью, в которой FTO выступает сенсором количества поступивших питательных веществ.

Гипотезу о роли FTO как «датчика насыщения», работающего на клеточном уровне, предложила группа ученых из Кембриджского университета под руководством G. Yeо [82]. Поскольку ко-субстратом FTO является α -кетоглутарат, то сначала было выдвинуто предположение, что FTO определяет степень насыщения именно по содержанию в клетке этого участника цикла Кребса. Однако исследования показали, что это маловероятно [47].

В ходе дальнейших исследований выяснилось, что количество иРНК и белкового продукта гена FTO резко падает при недостаточном поступлении в клетку незаменимых аминокислот и восстанавливается, если клетка снова начинает их получать. Падение количества иРНК при этом происходит быстрее, чем при естественной деградациии, то есть при недостатке аминокислот экспрессия FTO регулируется на уровне транскрипции [15]. От количества аминокислот в клетке зависит и

активация белкового комплекса mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1, комплекс белков-мишеней рапамицина у млекопитающих). Он является одним из главных регуляторов роста клетки и трансляции иРНК. Если у клетки достаточно ресурсов для производства белков и роста, mTORC1 активируется, и трансляция происходит. Если же аминокислот или энергии недостаточно, то комплекс не активируется и синтез белков подавляется [17; 64; 87]. Возможно, FTO является одним из посредников, которые определяют концентрацию аминокислот в клетке и передают эту информацию комплексу mTORC1. FTO может «сигнализировать» о наличии достаточного количества элементов для построения белка через аминок-ацил-тРНК-синтетазы. Это ферменты, катализирующие образование аминок-ацил-тРНК в реакции этерификации определенной аминокислоты с соответствующей ей молекулой тРНК. Для присоединения свободной аминокислоты к их тРНК собирается сложный комплекс минимум из 9-ти различных аминок-ацил-тРНК-синтетаз, так называемый мультиферментный синтетазный комплекс (МСК) [59]. Разрушение таких комплексов в клетке приводит к уменьшению количества и активности аминок-ацил-тРНК-синтетаз и, как следствие, к снижению уровня трансляции [56]. Известно, что экспрессия как минимум одной из аминок-ацил-тРНК-синтетаз, лейцил-тРНК-синтетазы, прямо зависит от экспрессии FTO. При уменьшении уровня иРНК FTO снижается и количество иРНК лейцил-тРНК-синтетазы [27]. Кроме того, было доказано, что в эмбриональных фибробластах мышей, нокаутированных по гену FTO, снижается количество компонентов мультиферментных синтетазных комплексов. Если же в этих клетках восстановить экспрессию FTO, количество МСК и уровень трансляции приходят в норму [27]. Эти данные подтверждают гипотезу о сенсорной роли FTO, который в присутствии достаточного количества аминокислот поддерживает стабильность уровня МСК, а те, в свою очередь, участвуют в активации mTORC1. Активированный mTORC1 дает сигнал к синтезу белков, делая возможным рост клетки.

Дополнительным подтверждением такой схемы работы FTO служат эксперименты по выключению его экспрессии у взрослых грызунов. Если у генетически модифицированных мышей заблокировать экспрессию FTO при помощи тамоксифен-чувствительной Стрекомбиназы, то животные практически сразу начинают терять вес. Интересно, что при этом практически нет потерь жировой массы, вес снижается за счет мышечной ткани [52]. Возможно, мышечная масса теряется в результате аутофагии. «Самопоедание» – аутофагия – это катаболический процесс, при котором ненужные или неправильно работающие компонен-

ты клетки доставляются в лизосому и подвергаются деградации [42]. Он активируется при клеточном голодании, позволяя клетке поддерживать достаточный для выживания энергетический баланс. Без FTO клетка теряет способность адекватно оценивать уровень аминокислот и не активирует mTORC1. Замедляется трансляция белков, усиливается аутофагия. Поскольку больше всего белков содержится в поперечно-полосатой мышечной ткани, то именно она должна быть особенно чувствительна к падению уровня FTO и следующей за этим активной деградации компонентов клетки, в том числе белков. Интересно, что мышцы с недостаточной экспрессией этого гена только в центральной нервной системе (ЦНС) по фенотипу схожи с животными, у которых количество иРНК FTO снижено во всем организме. У них наблюдали задержку роста, уменьшение размеров тела, снижение плотности костей, увеличение относительной массы жировой ткани [24]. Этот феномен требует дальнейшего изучения и, по-видимому, указывает на то, что эффекты FTO все же в большой степени опосредуются через ЦНС.

FTO может также участвовать в регулировании пищевого поведения через сигнальный белок Stat3. Показано, что при усилении в аркуатном ядре экспрессии FTO повышается и количество иРНК Stat3 [71]. Такое взаимодействие Stat3 и FTO может объяснить, почему локальное и тотальное снижение экспрессии FTO у лабораторных животных имеет разные последствия. Сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (Stat3) – экспрессирующийся во всех клетках транскрипционный фактор, который играет важную роль в передаче сигнала от рецептора лептина. Лептин синтезируется адипоцитами, его уровень в крови людей с нормальной массой тела составляет примерно 5–15 нг/мл. При приеме большого количества пищи экспрессия гена лептина усиливается, при голодании – снижается [81]. Плотность рецепторов лептина очень высока в нейронах гипоталамуса; при повышении концентрации лептина они через активацию рецепторов к меланокортину 3 и 4 ослабляют аппетит [18]. Таким образом, при сниженной экспрессии FTO в аркуатном ядре может снижаться количество Stat3, что ведет к нарушению передачи сигнала от рецептора лептина и, следовательно, к изменению пищевого поведения, перееданию и повышению массы тела.

Возможно, FTO может участвовать в управлении метаболизмом клетки, выполняя не только роль сенсора питательных веществ, но и свою каталитическую функцию деметилазы. Известно, что он может деметилировать N⁶-метиладенозин, высоко консервативный минорный нуклеозид пуринового ряда. Это вещество играет важную роль в регулирова-

нии трансляции иРНК, влияет на ее сплайсинг и транспорт. Показано, что кратковременная чрезмерная экспрессия FTO в клетках НЕК 293 приводит к уменьшению общего количества N⁶-метиладенозина в синтезируемых ими транскриптах. Кроме того, FTO привлекается к метилированным и неметилованным промоторам и усиливает присоединение к ДНК ССААТ-связывающих энхансерных белков (С\ЕВРs – СААА – Enhancer binding proteins). Таким образом, FTO служит ко-активатором транскрипции не только с активных, но и с заблокированных метилированием промоторных участков ДНК, видимо, за счет своей деметилазной активности [79]. Белки С\ЕВРs считаются одними из главных транскрипционных регуляторов адипогенеза. Возможно, именно через их ко-активацию можно объяснить связь деметилазной активности FTO и его влияния на жировой обмен. Кроме того, FTO может влиять на массу тела, через деметилирование активируя гены, участвующие в регуляции пищевого поведения. Например, повышенная экспрессия FTO в культуре клеток MGN-3 и НЕК293Т уменьшает метилирование гена грелина (ghrelin), что ведет к увеличению количества его иРНК и ее белкового продукта. Грелин – один из гормонов, регулирующих пищевое поведение, усиливающий чувство голода [38].

Несмотря на достигнутый в изучении молекулярных основ работы FTO прогресс, до сих пор точно не известно, как он влияет на предрасположенность к набору лишнего веса и ожирению. Особенно интересно, что на набор 1,3 – 3 «лишних килограммов» достоверно влияет замена всего лишь одного азотистого основания в интроне этого гена [6].

Этот интересный факт был обнаружен при исследовании гена FTO в человеческой популяции. Оказалось, что расстройства пищевого поведения, такие как переедание, предпочтение энергетически богатой пищи, желание есть при отсутствии голода, часто ассоциированы с однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) этого гена, в частности, rs1121980, rs1421085, rs17817449, rs8050136, rs9930506, rs9939609 [22; 33; 67; 70; 76; 89]. В ряде работ, использовавших метод поиска полигенных ассоциаций, было обнаружено, что более 60 однонуклеотидных замен в этом гене имеют влияние на индекс массы тела человека [35]. Несомненно, все эти варианты вносят совместный вклад в набор лишнего веса и представляют большой интерес для исследователей. Тем не менее, некоторые из ОНП имеют большее влияние на массу тела, чем другие, и теснее связаны с сопутствующими излишнему весу заболеваниями.

В частности, одним из таких важных и наиболее изучаемых в настоящее время однонуклеотидных полиморфизмов является rs9939609, при котором в первом интроне ге-

на FTO (16-я хромосома, позиция 53820527) могут присутствовать либо тимин, либо аденин. Аллельная частота генотипа, в котором на этой позиции находится аденин (так называемый аллель А), довольно высока – она присутствует примерно у 39% европейской популяции [22]. Подтверждено существование связи между наличием в геноме индивидуума аллеля А rs9939609 и увеличением индекса массы тела, обхвата бедер и обхвата талии как у детей, так и у взрослых [1; 29; 63; 76]. У людей, гомозиготных по этому аллелю, вес в среднем на 3 кг выше, чем у людей без такой однонуклеотидной замены [19; 22].

Основная причина набора веса – несоответствие количества полученной и потраченной энергии. Не исключено, что замена тимина на аденин в А-аллеле FTO влияет на это соотношение. Действительно, у носителей А-аллеля повышен аппетит, медленнее достигается чувство сытости. Кроме того, они предпочитают более энергетически насыщенную, калорийную пищу (например, кондитерские изделия) [12; 14]. На уровень затрачиваемой энергии эта генетическая вариация, однако, не влияет [15]. Варианты однонуклеотидных замен могут регулировать пищевое поведение, например, через гормон грелин, о котором шла речь выше. Показано, что у гомозиготных по аллелю А людей увеличен уровень грелина в циркуляторном русле после приема пищи по сравнению с ТТ-генотипом. При помощи метода функциональной магнитной резонансной томографии было установлено, что изображения пищи являются более привлекательными для людей с двумя копиями аллеля риска, а чувство насыщения появляется у них позже по сравнению с гомозиготными по Т-аллелю участниками эксперимента [38]. Таким образом, однонуклеотидные вариации в первом интроне FTO могут влиять на компоненты системы, регулирующей насыщение и пищевое поведение.

Несмотря на то, что связь однонуклеотидных полиморфизмов гена FTO и предрасположенности к набору лишнего веса и ожирению доказана, механизм процесса остается неясным. Маловероятно, что замена одного нуклеотида в интроне может повлиять на функцию белкового продукта гена. Возможно, влияние такой замены опосредуется через регуляцию транскрипции FTO [28; 82]. In vitro показано, что в клетках с А-аллелью количество первичных транскриптов гена FTO больше, чем в гомозиготных по Т-аллелю [8]. У людей-носителей А-аллеля количество иРНК гена FTO в подкожной клетчатке также увеличено [72; 83]. При усилении экспрессии может увеличиваться и количество белка, что, в свою очередь, приводит к набору лишней массы тела.

В ряде исследований рассматривается вероятность того, что первый интрон гена FTO

может регулировать транскрипцию не только самого FTO, но и других генов. S. Smeto и соавторы [65] изучали геномные взаимодействия на участке размером в 1 мегабазу, окружающем первый интрон FTO. Выяснилось, что с участками, несущими однонуклеотидные замены в этом интроне, взаимодействует промотор гена Irf3, причем участки интрона FTO, видимо, содержат энхансерные элементы для Irf3. Интересно, что мыши, искусственно лишённые Irf3, весят примерно на 30% меньше, чем мыши дикого типа, то есть этот ген тоже участвует в регуляции массы тела. Как и FTO, Irf3 экспрессируется в гипоталамусе, и если его транскрипцию в этом участке мозга у мыши заблокировать, то у животных будет такой же фенотип, как и у тотальных нокауты по Irf3. Эти мыши тратят заметно больше энергии, чем дикий тип, кроме того, соотношение бурого и белого жира у них сдвигается в сторону первого. Эти данные свидетельствуют об участии Irf3 в регулировании энергетического гомеостаза и склонности к набору жировой массы. Таким образом, FTO может не только непосредственно регулировать массу тела, но и воздействовать на другие гены, влияющие на нее.

Ряд авторов сообщает, что носительство А-аллеля помимо предрасположенности к ожирению может приводить и к другим нарушениям здоровья. У таких людей выше риск увеличения уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), лептина [43]. В ряде работ не было показано увеличения этих показателей у носителей А-аллеля [51; 54; 86]. Уровень липопротеидов высокой плотности и адипонектина у них, напротив, может снижаться [58]. В отдельных работах показано, что у индивидуумов с таким генотипом повышается уровень С-реактивного белка (СРБ) [21; 68] и глюкозы [22]. У некоторых наблюдается развитие инсулинорезистентности [34; 46; 69], метаболический синдром [23; 85]. Пока неясно, вызваны ли эти нарушения обмена веществ непосредственным действием FTO, или к ним приводит сопутствующее носительству А-аллеля увеличение веса. Данные исследований противоречивы: одни авторы выявляют непосредственную связь генетического варианта с этими метаболическими показателями, другие не находят между ними прямой корреляции [44; 55; 57].

Носительство различных аллелей гена FTO может быть связано с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [43]. В нескольких исследованиях риск развития таких заболеваний связывали с носительством А-аллеля. Однако патологическое увеличение массы тела и ожирение, особенно абдоминальное, являются факторами риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от генотипа пациента. У

людей с ожирением часто повышено артериальное давление, наблюдается гиперлипидемия, увеличено количество фибриногена в сыворотке крови, общий объем крови, расширено левое предсердие, несколько усилена частота сердечных сокращений по сравнению со здоровыми индивидуумами. Исходя из этих данных, можно предположить, что связь сердечно-сосудистых заболеваний с носительством А-аллеля не прямая, а косвенная, опосредуемая увеличением жировой массы. Действительно, в большинстве работ показано, что после корректировки данных по ИМТ корреляция исчезает. Тем не менее, отдельные исследования показывают непосредственную связь наличия А-аллеля с повышенным артериальным давлением и увеличением толщины внутренней оболочки сонных артерий – одним из признаков развивающегося атеросклероза [41; 80].

Во многих работах указывают на связь полиморфизма rs9939609 с метаболическим синдромом – патологическим состоянием, сопровождающимся увеличением массы висцерального жира (абдоминальным ожирением), артериальной гипертензией, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, повышением концентрации инсулина в кровотоке, нарушениями углеводного и липидного обмена [4; 45; 74]. Однако в некоторых работах не наблюдалось связи этого полиморфизма с вышеуказанным симптомокомплексом [51; 54]. У людей с метаболическим синдромом повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний, со временем у большинства развивается диабет второго типа, атеросклероз. По-видимому, это заболевание тоже имеет полигенную природу, но тем не менее, ген FTO играет в его развитии далеко не последнюю роль [9]. Пока неизвестно, участвует ли FTO в развитии метаболического синдрома непосредственно или способствует его развитию, увеличивая жировую массу. С одной стороны, носительство А-аллеля напрямую повышает риск развития диабета второго типа [45], вызванного снижением чувствительности к инсулину, а инсулинорезистентность – одна из основных составляющих метаболического синдрома и, возможно, его первопричина. С другой стороны, жировая ткань является частью эндокринной системы, и именно ее чрезмерное развитие может вести к нарушениям обмена веществ, характерным для обсуждаемой патологии [10].

Без сомнения, изучение генетической составляющей ожирения имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение. Вероятная полигенность данной патологии серьезно усложняет задачу. Тем не менее, этот вопрос можно решить постепенно, исследуя отдельные гены, связанные с набором лишнего веса. Одним из ключевых участников процесса, по-видимому, является ген

FTO. Необходимость его дальнейшего исследования очевидна, однако в изучении его работы есть определенные сложности, связанные с повсеместной экспрессией в организме. Из-за этого трудно определить, в каких органах и тканях этот ген оказывает свое первоначальное действие. Возможно, он влияет на нейронные сети, контролируя пищевое поведение. Возможно, действует через регуляцию метилирования или работы других генов, как в головном мозге, так и в жировой и мышечной тканях. Чтобы добиться ясности в этом вопросе, нужно изучать взаимодействие FTO с другими участниками генной сети, в которую он включен. Обладая знаниями о взаимодействии генов, связанных с избыточной массой тела, мы сможем определить мишени для терапии ожирения и сопутствующих ему заболеваний.

Проблема связи различных генетических вариаций гена FTO и метаболических показателей также весьма сложна и требует дальнейшего тщательного изучения. Несмотря на большое количество исследований, посвященных гену FTO, до сих пор нет не только четкого понимания механизма его влияния на набор лишнего веса, но и согласия по вопросу о его участии в развитии различных патологических состояний. В ряде работ показано непосредственное влияние различных вариантов однонуклеотидных замен в его первом интроне на развитие риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, в других корреляции между ними найдено не было. Безусловно, очень важно продолжать работу по поиску связи вариаций гена с уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, лептина и других веществ в различных популяциях людей. Так можно будет набрать необходимый массив данных, который позволит сделать однозначный вывод о влиянии FTO и его однонуклеотидных полиморфизмов на метаболические показатели. Знания о генетических факторах риска, связанных с набором лишнего веса, могут помочь в развитии стратегий по его профилактике и, в перспективе, остановить набирающую обороты эпидемию ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батуринов А.К. [и др.] Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2011. Т. 80. № 3. С. 13–17.
2. Насибулина Э.С. [и др.] Ассоциация полиморфизма гена FTO с избыточной массой тела в российской популяции // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93. № 5.
3. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения // Лечащий Врач. 2008. Т. 3. С. 29–33
4. Чазова И.Е., Мычка И.Б. Метаболиче-

ский синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 32–38.

5. Ahima R.S., Antwi D.A. Brain regulation of appetite and satiety // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2008. Vol. 37. № 4. P. 811–823.

6. Albuquerque D., Nóbrega C., Manco L. Association of FTO polymorphisms with obesity and obesity-related outcomes in Portuguese children // PloS one. 2013. Vol. 8. № 1. P. e54370.

7. Anselme I. et al. Defects in brain patterning and head morphogenesis in the mouse mutant Fused toes // Developmental biology. 2007. Vol. 304. № 1. P. 208–220.

8. Berulava T., Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels // European journal of human genetics: EJHG. 2010. Vol. 18. № 9. P. 1054–1056.

9. Blackett P.R., Sanghera D.K. Genetic determinants of cardiometabolic risk: a proposed model for phenotype association and interaction // Journal of clinical lipidology. Vol. 7. № 1. P. 65–81.

10. Blaha M.J., Totalaharaj J. Metabolic Syndrome: from risk factors to management. SEEd Medical Publishers, 2012.

11. Boissel S. et al. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations // American journal of human genetics. 2009. Vol. 85. № 1. P. 106–111.

12. Brunkwall L. et al. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults // Food & nutrition research. 2013. Vol. 57.

13. Carnell S., Kim Y., Pryor K. Fat brains, greedy genes, and parent power: a biobehavioural risk model of child and adult obesity // International review of psychiatry (Abingdon, England). 2012. Vol. 24. № 3. P. 189–199.

14. Cecil J. et al. Obesity and eating behaviour in children and adolescents: contribution of common gene polymorphisms // International review of psychiatry (Abingdon, England). 2012. Vol. 24. № 3. P. 200–210.

15. Cheung M.-K.M., Yeo G.S.H. FTO Biology and Obesity: Why Do a Billion of Us Weigh 3 kg More? // Frontiers in endocrinology. 2011. Vol. 2. P. 4.

16. Church C. et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity // Nature genetics. 2010. Vol. 42. № 12. P. 1086–1092.

17. Cohen A., Hall M.N. An amino acid shuffle activates mTORC1 // Cell. 2009. Vol. 136. № 3. P. 399–400.

18. Cowley M.A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus // Nature. 2001. Vol. 411. № 6836. P. 480–484.

19. *Dina C. et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nature genetics*. 2007. Vol. 39. № 6. P. 724–726.
20. *Fischer J. et al.* Inactivation of the Fto gene protects from obesity // *Nature*. 2009. Vol. 458. № 7240. P. 894–898.
21. *Fisher E. et al.* Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels // *Obesity* (Silver Spring, Md.). 2009. Vol. 17. № 2. P. 330–334.
22. *Frayling T.M. et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science* (New York, N.Y.). 2007. Vol. 316. № 5826. P. 889–894.
23. *Freathy R.M. et al.* Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 5. P. 1419–1426.
24. *Gao X. et al.* The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice // *PloS one*. 2010. Vol. 5. № 11. P. e14005.
25. *Gerken T. et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase // *Science* (New York, N.Y.). 2007. Vol. 318. № 5855. P. 1469–1472.
26. *Guh D.P. et al.* The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis // *BMC public health*. 2009. Vol. 9. P. 88.
27. *Gulati P. et al.* Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of amino acids // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. Vol. 110. № 7. P. 2557–2562.
28. *Gulati P., Yeo G.S.H.* The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. № 10. P. 2113–2121.
29. *Hakanen M. et al.* FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009. Vol. 94. № 4. P. 1281–1287.
30. *Han Z. et al.* Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity // *Nature*. 2010. Vol. 464. № 7292. P. 1205–1209.
31. *Hensrud D.D., Klein S.* Extreme obesity: a new medical crisis in the United States // *Mayo Clinic proceedings*. 2006. Vol. 81. № 10. Suppl. P. S5–10.
32. *Hoeven F. van der et al.* Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft) // *Development* (Cambridge, England). 1994. Vol. 120. № 9. P. 2601–2607.
33. *Hotta K. et al.* Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese // *Journal of human genetics*. 2008. Vol. 53. № 6. P. 546–553.
34. *Jacobsson J.A. et al.* Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes // *Biochemical and biophysical research communications*. 2008. Vol. 368. № 3. P. 476–482.
35. *Jacobsson J.A., Schiöth H.B., Fredriksson R.* The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO // *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012. Vol. 13. № 12. P. 1096–1109.
36. *Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R.* Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 79. № 3. P. 379–384.
37. *Jia G. et al.* N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO // *Nature chemical biology*. 2011. Vol. 7. № 12. P. 885–887.
38. *Karra E. et al.* A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity // *The Journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 123. № 8. P. 3539–3551.
39. *Katzmarzyk P.T., Mason C.* Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. // *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2006. Vol. 174. № 2. P. 156–157.
40. *Kelly T. et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. // *International journal of obesity (2005)*. 2008. Vol. 32. № 9. P. 1431–1437.
41. *Kivimäki M. et al.* Lifetime body mass index and later atherosclerosis risk in young adults: examining causal links using Mendelian randomization in the Cardiovascular Risk in Young Finns study // *European heart journal*. 2008. Vol. 29. № 20. P. 2552–2560.
42. *Kroemer G., Mariño G., Levine B.* Autophagy and the integrated stress response // *Molecular cell*. 2010. Vol. 40. № 2. P. 280–293.
43. *Lappalainen T. et al.* Association of the FTO gene variant (rs9939609) with cardiovascular disease in men with abnormal glucose metabolism—the Finnish Diabetes Prevention Study // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2011. Vol. 21. № 9. P. 691–698.
44. *Li H. et al.* Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. № 4. P. 981–995.
45. *Liguori R. et al.* The FTO gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy // *Molecular and cellular probes*. 2014.
46. *Luczynski W., Zalewski G., Bossowski A.* The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for

- cardiovascular diseases in Polish children // Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society. 2012. Vol. 63. № 3. P. 241–248.
47. *Ma M. et al.* Kinetic analysis of FTO (fat mass and obesity-associated) reveals that it is unlikely to function as a sensor for 2-oxoglutarate // The Biochemical journal. 2012. Vol. 444. № 2. P. 183–187.
48. *MacDonald A., Stunkard A.* Body-mass indexes of British separated twins // The New England journal of medicine. 1990. Vol. 322. № 21. P. 1530.
49. *Maes H.H., Neale M.C., Eaves L.J.* Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity // Behavior genetics. 1997. Vol. 27. № 4. P. 325–351.
50. *Malik V.S. et al.* Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk // Circulation. 2010. Vol. 121. № 11. P. 1356–1364.
51. *Mangge H. et al.* Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents // Journal of obesity. 2011. Vol. 2011. P. 186368.
52. *McMurray F. et al.* Adult onset global loss of the *fto* gene alters body composition and metabolism in the mouse // PLoS genetics. 2013. Vol. 9. № 1. P. e1003166.
53. *Meyre D. et al.* Prevalence of loss-of-function FTO mutations in lean and obese individuals // Diabetes. 2010. Vol. 59. № 1. P. 311–318.
54. *Müller T.D. et al.* “Fat mass and obesity associated” gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents // BMC medical genetics. 2008. Vol. 9. C. 85.
55. *Olza J. et al.* Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study // BMC medical genetics. 2013. Vol. 14. № 1. P. 123.
56. *Park S.G., Ewalt K.L., Kim S.* Functional expansion of aminoacyl-tRNA synthetases and their interacting factors: new perspectives on housekeepers // Trends in biochemical sciences. 2005. Vol. 30. № 10. P. 569–574.
57. *Povel C.M. et al.* Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2011. Vol. 12. № 11. P. 952–967.
58. *Q Qi L. et al.* Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test // Diabetes. 2008. Vol. 57. № 11. P. 3145–3151.
59. *Quevillon S. et al.* Macromolecular assemblage of aminoacyl-tRNA synthetases: identification of protein-protein interactions and characterization of a core protein // Journal of molecular biology. 1999. Vol. 285. № 1. P. 183–195.
60. *Salsberry P.J., Reagan P.B.* Effects of heritability, shared environment, and nonshared intrauterine conditions on child and adolescent BMI // Obesity (Silver Spring, Md.). 2010. Vol. 18. № 9. P. 1775–1780.
61. *Samson S.L., Garber A.J.* Metabolic Syndrome // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2014. Vol. 43. № 1. P. 1–23.
62. *Scherag A. et al.* Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups // PLoS genetics. 2010. Vol. 6. № 4. P. e1000916.
63. *Scuteri A. et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits // PLoS genetics. 2007. Vol. 3. № 7. P. e115.
64. *Shimobayashi M., Hall M.N.* Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk // Nature reviews. Molecular cell biology. 2014. Vol. 15. № 3. P. 155–162.
65. *Smemo S. et al.* Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3 // Nature. 2014. Vol. 507. № 7492. P. 371–375.
66. *Sowers J.R.* Obesity as a cardiovascular risk factor // The American journal of medicine. 2003. Vol. 115. Suppl. P. 37S–41S.
67. *Speakman J.R., Rance K.A., Johnstone A.M.* Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure // Obesity (Silver Spring, Md.). 2008. Vol. 16. № 8. P. 1961–1965.
68. *Sun Y. et al.* Variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene are associated with obesity and C-reactive protein levels in Chinese Han populations // Clinical and investigative medicine. Médecine clinique et expérimentale. 2010. Vol. 33. № 6. P. E405–12.
69. *Tan S. et al.* Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) // BMC medical genetics. 2010. Vol. 11. № 1. P. 12.
70. *Timpson N.J. et al.* The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children // The American journal of clinical nutrition. 2008. Vol. 88. № 4. P. 971–978.
71. *Tung Y.-C.L. et al.* Hypothalamic-specific manipulation of *Fto*, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats // PloS one. 2010. Vol. 5. № 1. P. e8771.
72. *Villalobos-Comparán M. et al.* The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population // Obesity (Silver Spring, Md.). 2008. Vol. 16. № 10. P. 2296–2301.
73. *Wang C.-Y. et al.* Obesity increases vascular senescence and susceptibility to ischemic injury through chronic activation of Akt and

mTOR // *Science signaling*. 2009. Vol. 2. № 62. P. ra11.

74. Wang H. et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis // *Molecular biology reports*. 2012. Vol. 39. № 5. P. 5691–5698.

75. Wang K. et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits // *PloS one*. 2011. Vol. 6. № 4. P. e18939.

76. Wardle J. et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008. Vol. 93. № 9. P. 3640–3643.

77. Williams G., Harrold J.A., Cutler D.J. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box // *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2000. Vol. 59. № 3. P. 385–396.

78. Winter Y., Sankowski R., Back T. Genetic determinants of obesity and related vascular diseases // *Vitamins and hormones*. 2013. Vol. 91. P. 29–48.

79. Wu Q. et al. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator // *Biochemical and biophysical research communications*. 2010. Vol. 401. № 3. P. 390–395.

80. Xi B. et al. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children // *Molecular biology reports*. 2013. Vol. 40. № 2. P. 773–778.

81. Yang R., Barouch L.A. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences // *Circulation research*. 2007. Vol. 101. № 6. P. 545–559.

82. Yeo G.S.H., O'Rahilly S. Uncovering the

biology of FTO // *Molecular metabolism*. 2012. Vol. 1. № 1-2. P. 32–36.

83. Zabena C. et al. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients // *Obesity surgery*. 2009. Vol. 19. № 1. P. 87–95.

84. Zacharias A. et al. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. // *Circulation*. 2005. Vol. 112. № 21. P. 3247–3255.

85. Zhou D. et al. Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome // *Molecular biology reports*. 2012. Vol. 39. № 6. P. 6555–6561.

86. Zimmermann E. et al. Influences of the common FTO rs9939609 variant on inflammatory markers throughout a broad range of body mass index // *PloS one*. 2011. Vol. 6. № 1. P. e15958.

87. Zoncu R. et al. mTORC1 senses lysosomal amino acids through an inside-out mechanism that requires the vacuolar H(+)-ATPase // *Science (New York, N.Y.)*. 2011. Vol. 334. № 6056. P. 678–683.

88. WHO Global Infobase: [сайт]. URL: https://apps.who.int/infobase/Comparisons.aspx?l=&NodeVal=WGIE_BMI_5_cd.0704&DO=1&DDLReg=ALL&DDLSex=1&DDLAgeGrp=15-100&DDLYear=2010&DDLMethod=INTMDCTM&DDLCateNum=6&TxtBxCtmNum=20%2c35%2c50%2c65%2c80&CBLC1=ON&CBLC3=ON&CBLC4=ON&CBLC6=ON&CBLC8=ON&CBLC10=ON&DDLMapsize=800x480&DDLMapLabels=none&DDLTmpRangBK=0&DDLTmpColor=-3342388

89. SNPedia [сайт]. URL: <http://snpedia.com/index.php/FTO>