

Т/А ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА FTO АССОЦИИРОВАН С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ

Э.А. Бондарева

Кафедра антропологии биологического факультета МГУ, Москва

Накопление жира детерминировано как генетическими, так и средовыми факторами. Одним из наиболее изученных генов, ассоциированных с накоплением избыточного веса, является ген FTO. В исследовании представлены результаты изучения влияния полиморфизма Т/А (rs9939609) гена FTO на накопление жировой массы в экспериментальной и контрольной группах. Обследовали 321 мужчину (средний возраст 23.0±5.8 года); из них в экспериментальную группу вошли 127 высококвалифицированных спортсменов и 102 военных, имеющих спортивную квалификацию кандидатов в мастера спорта (кмс) и мастеров спорта (мс); контрольная группа состояла из 92 мужчин того же возраста, не занимающихся спортом. Было показано, что наибольшему отложению жира соответствует генотип АА – гомозиготное состояние мутантного аллеля. В то время как наличие хотя бы одного исходного аллеля Т значительно снижает риск избыточного отложения жира.

Ключевые слова: *физическая антропология, молекулярная генетика, ожирение, избыточный вес, ген FTO, спортсмены, молодые мужчины*

Введение

Накопление жира детерминировано как генетическими, так и средовыми факторами [Clement et al., 2007]. На сегодняшний день известно более сотни генов, полиморфизмы которых являются факторами риска возникновения ожирения [Dina et al., 2007]. Одним из наиболее изученных генов, ассоциированных с накоплением избыточного веса, является ген *FTO*. Данный ген картирован в 16 хромосоме (16q12.2). Однонуклеотидный полиморфизм Т/А (rs9939609) гена *FTO* был изначально ассоциирован с предрасположенностью к диабету II типа [Field et al. 2007]. Однако существуют убедительные данные, свидетельствующие о влиянии данного полиморфизма на накопление жира в организме человека [Frayling et al., 2007; Lohmueller et al., 2003; Olszewski et al., 2009]. Нами было изучено влияние полиморфизма Т/А (rs9939609) гена *FTO* на накопление жировой массы тела и состав тела.

Материалы и методы

Обследовали 321 мужчину (средний возраст 23.0±5.8 года); из них в экспериментальную группу

вошли 127 высококвалифицированных спортсменов и 102 военных, имеющих спортивную квалификацию кандидатов в мастера спорта (кмс) и мастеров спорта (мс); контрольная группа состояла из 92 мужчин того же возраста, не занимающихся спортом. Представленные виды спорта были объединены в три основные группы (табл. 1).

Виды спорта, к которым относились обследованные, были объединены в группы, различающиеся как по кинематическим характеристикам, так и по требованиям к энергообеспечению выполняемых упражнений [Gomez-Gallego et al., 2008].

Антропометрическая программа включала измерительные и описательные признаки, большинство из которых определялось по методике В.В. Бунака (1941). Жировые складки измерялись по методике, принятой в НИИ антропологии МГУ [Лутовинова, Уткина, Чтецов, 1970; Weiner, Lourie, 1969]. На бедре измерялись три жировые складки: на верхней части бедра медиальная и латеральная (соответственно бедро 1 и бедро 2); срединная на передней поверхности бедра (бедро 3).

В качестве источника биологического материала для выделения геномной ДНК была использована венозная кровь. Забор крови производили в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner Bio-one, Австрия) объемом 5 мл и содержащие антикоагу-

Таблица 1. Состав экспериментальной группы

Группа видов спорта	Виды спорта	Количество человек
Игровые и сложнокоординационные	Гимнастика, баскетбол, футбол, волейбол, хоккей, хоккей с шайбой, стрельба из лука, водное поло, гандбол, регби	40
Циклические	Лыжи-роллеры, лыжи, легкая атлетика, плавание, велоспорт, спортивная ходьба, гребля на байдарках	45
Единоборства	Самбо, боевое самбо, греко-римская борьба, бокс, тхэквондо, рукопашный бой, армейский рукопашный бой, айкидо	134
Всего		229

лянт КЗ-ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводили наборами реагентов Promega (США), согласно инструкциям производителя. Определение генотипа проводили с использованием метода минисеквенирования с последующей детекцией продуктов при помощи MALDI-TOF спектрометрии ('Ultraflex II', Bruker Daltonics, Германия). Для статистической обработки данных пользовались пакетом прикладных программ STATISTICA 8.0.

Исследование было проведено с соблюдением процедуры подписания информированного согласия.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблиц 2 и 3, частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *FTO* в экспериментальной и контрольной группе статистически не различимы.

Результаты исследования ассоциаций между толщиной жировых складок и генотипами гена *FTO* показали, что из измеренных одиннадцати складок, семь демонстрируют значимые различия между генотипами *FTO*; для толщины жировой складки под лопаткой различия находятся на границе уровня значимости (табл. 4 и рис. 1).

Проблема накопления избыточного веса является весьма актуальной в современном обществе, поэтому знание генетических факторов, обуславливающих повышенный риск развития ожирения, представляет не только фундаментальный, но и сугубо практический интерес. Нами было изучено влияние однонуклеотидного полиморфизма гена *FTO* (rs9939609) на состав тела. Хотя исследованная экспериментальная группа состояла из мужчин, чьи физические тренировки занимали более 8 часов в неделю, тем не менее даже внутри этой группы носители генотипа AA гена *FTO* характеризуются большим жиротложением, нежели носители генотипов AT и TT. Известно, что

Таблица 2. Распределение генотипов *FTO* в исследованных группах

генотип	Кол-во человек в экспериментальной группе (n = 202)	Частота генотипа в экспериментальной группе (n = 202)	Кол-во человек в контрольной группе (n = 90)	Частота генотипа в контрольной группе (n = 90)	χ^2 p=.23
AA	36	0.18±0.027	20	0.22±0.044	
AT	100	0.49±0.035	40	0.45±0.052	
TT	66	0.33±0.033	30	0.32±0.049	

Таблица 3. Распределение частот аллелей исследованных генов в экспериментальной и контрольной группах

Ген	Аллель	Частота встречаемости генотипа в экспериментальной группе (n = 202)	Частота встречаемости генотипа в популяции (n = 90)
<i>FTO</i>	<i>FTO*A</i>	0.43±0.001	0.45±0.003
	<i>FTO*T</i>	0.57±0.001	0.55±0.003

Таблица 4. Значения показателей толщины жировых складок (ЖСк)

Признак	Генотип	Средние значения толщины жировой складки, мм	p
ЖСк под лопаткой	AA	13.0	p=.06
	AT	11.1	
	TT	11.0	
ЖСк на задней поверхности плеча	AA	10.5	p<.001
	AT	7.9	
	TT	8.7	
ЖСк предплечья	AA	5.5	p<.01
	AT	4.4	
	TT	4.7	
ЖСк живота	AA	17.5	p<.01
	AT	12.6	
	TT	13.3	
Верхнеподвздошная ЖСк	AA	15.3	p<.05
	AT	11.4	
	TT	11.7	
ЖСк бедра 1	AA	9.2	p<.05
	AT	7.0	
	TT	7.4	
ЖСк бедра 2	AA	13.5	p<.05
	AT	10.2	
	TT	11.9	
ЖСк бедра 3	AA	17.9	p<.05
	AT	14.2	
	TT	15.8	

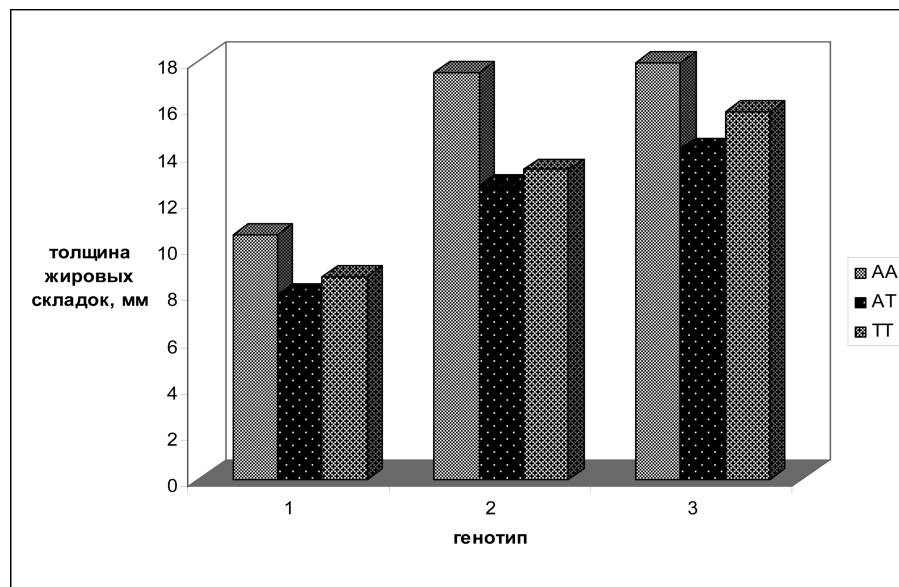


Рис. 1. Значения толщины жировых складок у носителей различных генотипов гена *FTO*. 1 – жировая складка на задней поверхности плеча; 2 – жировая складка живота; 3 – жировая складка бедра

А-аллель гена *FTO* ассоциирован с риском развития диабета II типа и метаболического синдрома [Frayling et al., 2007; Lohmueller et al., 2003]. В исследованиях ассоциаций данного полиморфизма с ожирением было установлено, что наличие А-аллеля является фактором риска. Исследование частот распределения генотипов в исследованных группах не выявило статистически достоверных отличий (табл. 2). Распределение частот генотипов в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вайнберг ($\chi^2 = 2.88$, $p = .236$). Данные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм гена *FTO* не оказывает влияния на предрасположенность к какому-либо виду физической деятельности.

Таким образом, наибольшему отложению жира соответствует генотип АА – гомозиготное состояние мутантного аллеля, в то время как наличие хотя бы одного исходного аллеля Т значительно снижает риск избыточного отложения жира. Не было найдено ассоциаций генотипа гена *FTO* с мышечной массой или обезжиренной массой тела. Исследование ассоциаций показателей состава тела, полученных с использованием метода биоимпедансометрии (данные не приведены), выявило только два показателя: активную клеточную массу и внеклеточную массу, которые демонстрируют значимые ассоциации с генотипами гена *FTO*. Отсутствие ассоциаций с показателями жировой массы и обезжиренной массы, полученных

методом биоимпедансометрии, может быть объяснено следующим образом: накопление жира, связанное с генотипом *FTO*, преимущественно касается подкожного жиротложения, тогда как метод биоимпедансометрии позволяет оценить не только подкожное, но и отложение жира на внутренних органах. Также не было найдено значимых ассоциаций с весом испытуемых ($p = .16$) и индексом массы тела ($p = .13$). Однако в результате проведения дисперсионного анализа были выявлены следующие ассоциации: носители генотипа АА обладали большими значениями обхвата плеча ($p = .016$) и бедер ($p = .025$), что в целом совпадает с выявленными различиями в толщине жировых складок (табл. 4). Генотип АА обуславливает также большие значения длины тела, по сравнению с носителями АТ и ТТ ($p = .006$).

На сегодняшний день нет четкой гипотезы, объясняющей причины накопления избыточного веса при наличии генотипа АА [Sofia et al., 2008]. Одно из предположений допускает изменение уровня экспрессии данного гена в гипоталамусе в центре голода и насыщения, что возможно приводит к большему потреблению пищи у носителей мутантного аллеля.

Таким образом, мутантный АА генотип гена *FTO* (rs9939609) ассоциирован с большим подкожным жиротложением у мужчин, по сравнению с носителями исходного Т-аллеля.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 10-06-00582-а.

Библиография

Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И., Чтецов В.П. Методические проблемы изучения вариаций подкожного жира // *Вопр. антропологии*. 1970. Вып. 36. С. 32–54.
 Clement K, Surenson T. Obesity: Genomics and Postgenomics // *Informa. Healthcare*. 2007. P. 19–58.
 Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nat Genet*. 2007. N 39. P. 724–726.
 Gómez-Gallego F., Santiago C., González-Freire M., Muniesa C.A., Fernández del Valle M., Pérez M., Foster C., Lucia A. Endurance Performance: Genes or Gene Combinations? // *Int. J. Sports Med*. 2008. N 43. P. 302–309.
 Field S., Howson J., Walker N., Dunger D., Todd J. Analysis of the obesity gene *FTO* in 14,803 type 1 diabetes cases and controls // *Diabetologia*. 2007. N 50. P. 2218–2220.

Frayling T., Timpson N., Weedon M., Zeggini E., Freathy R. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science*. 2007. N 316. P. 889–894.
 Lohmueller K., Pearce C., Pike M., Lander E., Hirschhorn J. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease // *Nat Genet* 2003. N 33. P. 177–182.
 Olszewski P., Fredriksson R., Olszewska A., Stephansson O., Alsió J., Radomska K., Levine A., Schöth H. Hypothalamic *FTO* is associated with the regulation of energy intake not feeding reward // *BMC Neurosci*. 2009. N 10. P. 129–135.
 Kring. I., Holst C., Zimmermann E., Jess T., Berentzen T., Toubro S., Hansen T., Astrup A., Pedersen O., Sørensen A. *FTO* Gene Associated Fatness in Relation to Body Fat Distribution and Metabolic Traits throughout a Broad Range of Fatness // *PLoS ONE*. 2008. N 3. P. 1–7.
 Weiner J.S., Lourie J.A. *Human Biology. A Guide to Field Methods*. Oxford, Edinburgh: Blackwell Scientific Publ., 1969. 578 p.

Контактная информация:

Бондарева Эльвира Александровна: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра антропологии; e-mail: bondareva.e@gmail.com.

T/A POLYMORPHISM OF *FTO* GENE IS ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT

E.A. Bondareva

Department of Anthropology, Biological faculty, MSU, Moscow

*Fat accumulation is influenced by both genetic and environmental factors. One of the best studied gene polymorphism associated with excessive weight is the *FTO* gene. Results of the study of T/A polymorphism (rs9939609) in *FTO* gene are presented in the paper. The sample included 321 young males (mean age – 23.0±5.8 years). Among them, sportsmen of high qualification (127 individuals), military personnel with high sports qualifications (102 individuals), and control sample (92 individuals). It was shown that fat accumulation is associated with AA genotype – a homozygous state of a mutant allele. At the same time the presence of at least one of the base allele T significantly decrease the risk to excessive fat accumulation.*

Key words: *biological anthropology, molecular genetics, obesity, overweight, *FTO* gene, спортсмены, young males*