

ГЕН *FTO* И БОЛЕЗНИ: ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА, ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

© 2020 г. А. Н. Кучер*

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 06.11.2019 г.

После доработки 04.12.2019 г.

Принята к публикации 17.12.2019 г.

В обзоре приводится информация о функции гена *FTO* (известен как ген, ассоциированный с массой жира и ожирением) и кодируемого им фермента; о функциональной значимости однонуклеотидных замен (SNP) в кодирующих и некодирующих регионах гена и сфере их компетенции; об ассоциациях полиморфных вариантов гена *FTO* с заболеваниями и признаками; анализируются факторы, оказывающие модифицирующее влияние на эффекты полиморфных вариантов на риск развития болезней и вариабельность признаков. Ген *FTO* кодирует альфа-кетоглутарат-зависимую диоксигеназу, обладающую широкой сферой компетенций (в том числе – деметилирование РНК и одноцепочечных ДНК), имеющих важное значение для функционирования организма. Несинонимичные замены гена *FTO* приводят к развитию орфанного аутосомно-рецессивного заболевания (OMIM 612938). В некодирующих регионах *FTO* зарегистрирован большой спектр вариантов (в том числе имеющих регуляторную значимость – eQTL, sQTL и др.), сфера компетенций которых распространяется как на *FTO*, так и на близлежащие гены (*IRX3*, *IRX5*, *RPGRIP1L*). Для интронных полиморфных вариантов *FTO* установлены ассоциации с широким спектром заболеваний и признаков многофакторной природы (с ожирением и связанными с ним антропометрическими признаками; с показателями липидного обмена, сахарным диабетом (тип 2), ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом и другими заболеваниями). В подавляющем большинстве исследований к категории неблагоприятных относят одни и те же аллельные варианты; тем не менее не во всех популяциях подтверждаются ранее установленные ассоциации полиморфных вариантов гена *FTO* с заболеваниями (признаками). Установлено, что эффекты SNP гена *FTO* могут модифицироваться экзогенными и эндогенными средовыми факторами, образом жизни (в том числе – характером диеты, употреблением отдельных нутриентов и приемом лекарственных препаратов, физической активностью и т.д.). Эпигенетические факторы (метилирование CpG-сайтов) также имеют значение для регуляции уровня экспрессии гена *FTO* и эффектов отдельных SNP. Накопленные данные в отношении структуры и функции гена *FTO*, функциональной значимости кодируемого им фермента делают данный ген привлекательным с точки зрения разработки программ персонализированных подходов в управлении здоровьем.

Ключевые слова: ген *FTO*, полиморфные варианты, ассоциации полиморфных вариантов с заболеваниями, эпигенетика, модифицирующие факторы среды.

DOI: 10.31857/S0016675820090131

Ген *FTO* был открыт в 1999 г. Т. Peters с соавт. [1], которые из-за большого размера гена (“не менее 250 Kb”) назвали его *Fatso* (толстяк) (*Fto*). В дальнейшем такое обозначение гена связывали с часто выявляемой ассоциацией локализованных в нем полиморфных вариантов с индексом массы тела и ожирением. Поэтому *FTO* известен как ген, ассоциированный с массой жира и ожирением (*fat mass and obesity-associated*). В настоящее время установлено, что *FTO* кодирует альфа-кетоглутарат-зависимую диоксигеназу. Уже на на-

чальных этапах исследований отмечена высокая функциональная значимость кодируемого данным геном белка: мыши гомозиготные по мутации, приводящей к потере функции *Fto*, погибали на ранних этапах онтогенеза, а у гетерозигот регистрировались множественные пороки развития [1]. У человека также описаны моногенные заболевания, связанные с мутациями в экзонах гена *FTO* [2], а для локализованных в некодирующих участках полиморфных вариантов этого гена установлены ассоциации с ожирением и с неко-

торыми другими признаками и заболеваниями, прежде всего теми, для которых ожирение (избыточная масса тела) выступает в качестве фактора риска [3]. В числе ассоциированных с полиморфными вариантами гена *FTO* — параметры артериального давления, липидные показатели, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и другие. К настоящему времени накоплен также большой объем данных относительно значимости как кодируемого геном *FTO* фермента [4–7], так и полиморфных вариантов, локализованных в данном гене [8–13]. Эти сведения важны для понимания патогенеза ожирения и других социально-значимых заболеваний, для которых избыточный вес выступает в качестве одного из факторов риска, и механизмов, лежащих в основе реализации фенотипических эффектов данного гена с учетом его генетической вариативности.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении результатов научных публикаций, посвященных изучению роли полиморфных вариантов гена *FTO* и кодируемого им фермента в определении риска развития болезней и изменчивости патогенетически значимых признаков.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНА *FTO* И КОДИРУЕМОГО ИМ ФЕРМЕНТА

Ген *FTO* локализован на хромосоме 16 (16q12.2), имеет размер — 410505 тпн, включает 16 экзонов [14]. В гене зарегистрирован 97741 вариант (SNP, INS/DEL, CNV), подавляющее число из которых локализованы в некодирующих регионах, главным образом в интронах. В экзонах гена *FTO* замены (как и другие варианты) немногочисленны, регистрируются редко (чаще — на уровне мутационных событий) и приводят в большинстве случаев к формированию патологических фенотипов [2, 4, 15]. В регионе гена находятся CpG-островки и 12 энхансеров [16], в границах которых выявлены полиморфные варианты (например, в регионе CpG-островка локализованы 7 SNP и 1 INS/DEL, в регионе энхансера *hs156* — *rs11644943* с частотой минорного аллеля 0.22 [14]). Для данного гена установлен ряд SNP, являющихся eQTL (в том числе несколько десятков с доказанной функциональной значимостью), которые, соответственно, могут влиять на уровень экспрессии гена (в тканеспецифичной манере), а также sQTL (сплайсинговые QTL), эффект которых на настоящий момент зарегистрирован только в ткани тестикул [8].

Известны 23 транскрипта гена *FTO* размером от 201 до 11573 пн, в том числе 21 белок-кодирующий транскрипт (от 61 до 559 аминокислот) [15]. Кодируемая геном *FTO* альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа (в качестве кофактора выступает катион двухвалентного железа — Fe^{2+}) выполняет ряд молекулярных функций (наиболее значимой и изученной является деметилирова-

ние РНК (в том числе и микроРНК) [6, 7], а также одноцепочечных ДНК [5]) и вовлечена в разнообразные биохимические процессы (регуляция роста многоклеточных организмов, развитие жировой ткани, регуляция дифференцировки клеток бурой и белой жировой ткани, температурный гомеостаз, репарация ДНК, дестабилизация мРНК и др.) [4, 17]. С учетом выполняемых молекулярных функций ожидаемым является, что ген *FTO* экспрессируется во многих тканях, но характерны различия по уровню экспрессии в разных тканях, типах клеток и клеточных линиях, при патологиях и на разных стадиях онтогенеза [18]. Все это указывает на потенциальную значимость полиморфных вариантов данного гена для формирования вариативности признаков (в том числе и патогенетически значимых) и риска развития заболеваний различных систем органов.

ГЕН *FTO* И МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В базе данных OMIM [2] для гена *FTO* упоминается одно моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования: OMIM 612938 — задержка роста, задержка развития, лицевой дисморфизм (Growth retardation, developmental delay, and facial dysmorphism — GDFD). В качестве причины данной патологии рассматривают замены R→Q в 316-й позиции (*rs121918214*), S→F — в 319-й позиции (*rs781028867*), которые приводят к потере нормальной активности фермента и вследствие этого — к ранней смерти их носителей, а также R→Q в положении 322 (*rs745616565*) [4, 15]. Данные замены регистрируются в популяциях крайне редко, с частотой на уровне мутационных событий, а вызванное ими заболевание относится к категории орфанных [19, 20]. Таким образом, мутации в гене *FTO*, обуславливающие потерю активности фермента, приводят к грубым нарушениям развития, не совместимым с жизнью.

Помимо моногенных заболеваний в OMIM 612460 указывается на значимость вариантов данного гена в формировании предрасположенности к развитию ожирения (локус BMIQ14).

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *FTO* С МНОГОФАКТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРИЗНАКАМИ

Установлены многочисленные ассоциации разных полиморфных вариантов гена *FTO* с ожирением, избыточным весом и/или сопутствующими данным патологическим фенотипам признаками (с индексом массы тела (ИМТ), окружностью талии, отношением объема талии к объему бедер, процентом жира и др.). Только по данным GWAS такие ассоциации зарегистриро-

ваны для 35 SNP, подавляющее число которых локализованы в 1-м интроне – 31 SNP (табл. 1). Ассоциации также установлены с рядом количественных признаков, изменяющихся при избыточном весе (с уровнем артериального давления, липидными показателями, параметрами функционирования сердца и легких и др.), и заболеваниями, для которых избыточный вес выступает в качестве фактора риска (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (тип 2), метаболический синдром). Это свидетельствует о вовлеченности гена *FTO* в формирование риска развития как избыточной массы тела/ожирения, так и коморбидных с данным патологическим состоянием заболеваний.

Ассоциированные с ожирением полиморфные варианты гена *FTO*, с одной стороны, характеризуются широкой вариабельностью частот аллелей в разных этно-территориальных группах, с другой – сходством частоты регистрации аллелей по разным SNP у представителей одной этно-территориальной (расовой) группы (табл. 1). Для большинства SNP, вне зависимости от межтерриториальных различий по частоте регистрации аллелей, изменчивость между субпопуляциями в пределах территориальных групп также незначительна. Например, для rs1421085 субпопуляционные различия по частоте аллелей между территориальными группами, изученными в рамках проекта “1000 геномов”, не превышали 8% (за исключением субпопуляций Америки) (по [15]). При этом у европеоидов из 40 SNP, локализованных в интроне 1, показавших ассоциации с признаками/заболеваниями по данным GWAS, для 35 частота регистрации одного из аллелей находилась в границах 0.41–0.44 (т.е. межпопуляционные различия составляют менее 5%) (табл. 1). Это может быть объяснено тем, что, наряду с существенной дифференциацией популяций по частотам аллелей SNP, в регионе интрона 1 гена *FTO* установлены крупные блоки сцепления в европейских и азиатских популяциях (в африканских популяциях блоки сцепления меньше по размеру) [15, 22], что свидетельствует об их потенциальной функциональной значимости, закрепленной эволюционно. При этом согласно результатам ассоциативных исследований гаплотипы могут формировать варианты, различающиеся по эффекту (рисковый/протективный) в отношении патологических состояний, в частности – ожирения и ИМТ.

Несмотря на некоторую этно-территориальную специфичность распределения частот аллелей и структуры гаплотипов, в большинстве ассоциативных исследований к категории неблагоприятных отнесены одни и те же аллельные варианты [3], за исключением нескольких полиморфных вариантов (rs7185735, rs8050136, rs9928094, rs9930333, rs17817288), когда в качестве ассоциированных с заболеванием/признаком указывали разные ал-

лели; следует также отметить, что в некоторых случаях неблагоприятные аллели не приведены в базе данных/публикациях (см. табл. 1). В качестве причин “противоречивости” ассоциированных (неблагоприятных) вариантов в указанных случаях могут выступать: изучение разных признаков, проведение исследований на выборках смешанного этнического состава (различия по вариантам гена *FTO* регистрируются как на уровне частот аллелей, так и по структуре гаплотипов (см. табл. 1; [3]), а также модифицирующие эффекты факторов среды (см. далее). Так, для аллеля *A* rs8050136 установлены ассоциации с ИМТ и сахарным диабетом, тип 2 (СД2), а для аллеля *C* данного SNP – с менархе (характерно более позднее начало) [3], что в целом согласуется с эпидемиологическими данными (ожирение может способствовать раннему половому созреванию у девочек) [23]. Для аллеля *G* rs7185735 зарегистрированы ассоциации с ИМТ, ожирением и СД2, а для аллеля *A* – с объемом подкожной жировой ткани (при проведении мультиэтнического исследования) и уровнем пульсового давления при употреблении алкоголя [3, 15]. При этом по данным проекта “1000 геномов” межтерриториальные различия по частоте регистрации аллелей по данному SNP превышают 40% (см. табл. 1).

Разные аллельные варианты rs9928094 ассоциированы с ожирением (экстремальным) и пульсовым давлением при употреблении алкоголя, но с последним показателем ассоциация с аллелем *A* зарегистрирована для разных этно-территориальных групп, что свидетельствует об устойчивости данной связи. В большинстве исследований аллель *G* rs9930333 и аллель *A* rs1121980 являлись неблагоприятными в отношении широкого спектра антропометрических параметров, связанных с ожирением и некоторыми заболеваниями, но только в единичных публикациях альтернативные аллели соответствующих SNP указаны как неблагоприятные для липидных показателей: аллель *T* rs9928094 в межэтническом исследовании – для уровня триглицеридов, а аллель *G* – для холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП). В более двух десятках исследований аллель *A* rs17817288 отнесен к категории неблагоприятных для различных фенотипов (см. табл. 1; [3]), и лишь в одном исследовании для ИМТ как неблагоприятный указывается аллель *G* (цит. по [15]). Таким образом, можно заключить, что для полиморфных вариантов гена *FTO* установлены устойчивые ассоциации с ИМТ/ожирением и рядом патологических состояний, аналогичные в разных этно-территориальных группах. Более того, постоянно расширяется число популяций и этносов, в которых эти же варианты гена *FTO* показывают ассоциации с ожирением и связанными с ним патологиями [24–31].

Таблица 1. Полиморфные варианты гена *FTO*, ассоциированные с признаками и заболеваниями

№ п/п	Полиморфный вариант ¹	Аллели риска ²	Частота аллеля ³		EUR	Ассоциированные с полиморфным вариантом ⁴	
			аллель: min-max	EUR		фенотипы	болезни
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 1							
1	rs17817712	?	G: 0.05 ^{AFR} –0.41 ^{EUR}	0.41		ИМТ	
2	rs6499640	A	A: 0.20 ^{EAS} –0.65 ^{AFR}	0.61		ИМТ	
3	rs7185735	A, G	G: 0.17 ^{EAS} –0.49 ^{AFR}	0.41		ИМТ, ИМТ+; пульсовое давление*	СД2
4	rs1421085 [#]	?	C: 0.06 ^{AFR} –0.43 ^{EUR}	0.43		ИМТ, ИМТ+; сила сцепления рук; мышечная масса тела; потребление макронутриентов; хронотип “жаворонок”	СД2; ожирение
5	rs62048402 ^{\$}	A	A: 0.06 ^{AFR} –0.43 ^{EUR}	0.43			Рак молочной железы
6	rs7187250	?	A: 0.17 ^{EAS} –0.41 ^{AFR} , EUR	0.41		Минеральная плотность пяточной кости	Заболевания сердечно-сосудистой системы
7	rs7193144	T	C: 0.17 ^{EAS} –0.41 ^{AFR} , EUR	0.41		ИМТ	
8	rs7202116	G	G: 0.17 ^{EAS} –0.49 ^{AFR}	0.41		ИМТ	
9	rs72805613 ^{\$}	A	G: 0.06 ^{AFR} –0.42 ^{EUR}	0.42		Рискованное сексуальное поведение	
10	rs8043757	T	T: 0.17 ^{EAS} –0.41 ^{AFR} , EUR	0.41		ИМТ; уровень циркулирующего лептина	Ожирение
11	rs8044769 ^{\$}	C	T: 0.21 ^{AFR} –0.59 ^{AMR}	0.47		ИМТ	Остеоартрит
12	rs8050136 [#]	A, C, ?	A: 0.17 ^{EAS} –0.43 ^{AFR}	0.41		ИМТ, ИМТ*; менархе	Ожирение; СД2
13	rs8063057	T	C: 0.17 ^{EAS} –0.42 ^{EUR}	0.42		Минеральная плотность пяточной кости	
14	rs9922619	T	T: 0.14 ^{AFR} –0.44 ^{EUR}	0.44		ИМТ, ИМТ+	
15	rs9928094 ^{\$}	A, G	G: 0.21 ^{EAS} –0.44 ^{EUR}	0.44		ИМТ; пульс; артериальное давление*	Экстремальное ожирение
16	rs9930333 ^{\$}	G, T, ?	G: 0.21 ^{EAS} –0.44 ^{EUR} ; C: 0.04 ^{AFR} ; 0.01 ^{AMR}	0.44		ИМТ, ИМТ+; триглицериды	Остеоартроз бедра; остеоартрит колена

Таблица 1. Продолжение

№ п/п	Полиморфный вариант ¹	Алели риска ²	Частота аллеля ³		Ассоциированные с полиморфным вариантом ⁴	
			аллель: min-max	EUR	фенотипы	болезни
17	rs9930506 ^{\$}	A	G: 0.17 ^{AFR} –0.44 ^{EUR}	0.44	ИМТ, ИМТ+	
18	rs9936385	C, ?	C: 0.17 ^{EAS} –0.49 ^{AFR}	0.41	ИМТ, ИМТ+, мышечная масса тела	СД2
19	rs9941349	T	T: 0.14 ^{AFR} –0.42 ^{EUR}	0.42	ИМТ, ИМТ+	Ожирение (экстремальное)
20	rs9972653	G, ?	T: 0.17 ^{EAS} –0.41 ^{AFR} , EUR	0.41	Минеральная плотность пяточной кости; количество лейкоцитов	
21	rs9939973 ^{\$}	A	A: 0.21 ^{EAS} –0.44 ^{EUR}	0.44	ИМТ, ИМТ+	
22	rs9939609	A, ?	A: 0.17 ^{EAS} –0.49 ^{AFR}	0.41	ИМТ, ИМТ+, минеральная плотность пяточной кости; ДАД, САД; пульс; менархе; гематокрит; глюкоза; ЛПВП; холестерин; желудочковый ритм	СД2, СД2+; рак; ИБС, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий; смертность
23	rs11075990	G	G: 0.17 ^{EAS} –0.49 ^{AFR}	0.14	ИМТ	
24	rs1121980 ^{\$}	A, T, ?	A: 0.21 ^{EAS} –0.47 ^{AFR}	0.44	ИМТ, ИМТ+, физическая активность; ХЛПВП; триглицериды	Экстремальное ожирение, раннее начало
25	rs11642015 [#]	T, ?	T: 0.06 ^{AFR} –0.43 ^{EUR}	0.43	ИМТ; сила захвата руки; азот мочевины в крови; ДАД, ДАД*; САД, САД*; менархе	
26	rs12149832	A	A: 0.06 ^{AFR} –0.42 ^{EUR}	0.42	ИМТ, ИМТ+, ИМТ*	
27	rs1421084	A	G: 0.04 ^{EUR} –0.32 ^{AFR}	0.04	ИМТ+	
28	rs1558902 ^{\$}	A, T, ?	A: 0.06 ^{AFR} –0.43 ^{EUR}	0.43	ИМТ, ИМТ+, ИМТ*; C-реактивный белок; ХЛПВП; гликированный гемоглобин; ширина распределения эритроцитов; менархе	Ожирение; экстремальное ожирение, раннее начало
29	rs17817288	G, A	G: 0.37 ^{AMR} –0.63 ^{EAS}	0.53	ИМТ; продолжительность сна	
30	rs17817449 ^{\$}	T, ?	G: 0.17 ^{EAS} –0.41 ^{EUR}	0.41	ИМТ	Ожирение; онкопатология молочной железы
31	rs17817964 [#]	T	T: 0.06 ^{AFR} –0.41 ^{EUR}	0.41	ИМТ	

Таблица 1. Продолжение

№ п/п	Полиморфный вариант ¹	Алели риска ²	Частота аллеля ³		Ассоциированные с полиморфным вариантом ⁴	
			аллель: min-max	EUR	фенотипы	болезни
32	rs28429148	A	A: 0.26 ^{EAS} -0.46 ^{EUR}	0.46	Ширина распределения эритроцитов	
33	rs28567725	T	C: 0.18 ^{AFR} -0.42 ^{EUR}	0.42	Триглицериды	
34	rs3751812 [#]	T	T: 0.05 ^{AFR} -0.41 ^{EUR}	0.41	ИМТ, ИМТ*; ХЛПВП	
35	rs55872725 ^{\$}	T, ?	T: 0.05 ^{AFR} -0.43 ^{EUR}	0.43	ИМТ, ИМТ+; САД*; физическая активность	
36	rs56094641 ^{\$}	G, ?	G: 0.05 ^{AFR} -0.43 ^{EUR}	0.43	Средний корпускулярный гемоглобин; микроальбуминемия	Нефропатия при СД2
37	rs57292959	T, ?	T: 0.21 ^{EAS} -0.44 ^{EUR}	0.44	ИМТ; минеральная плотность пяточной кости	
38	rs62033400	G	G: 0.06 ^{AFR} -0.42 ^{EUR}	0.42	ИМТ	
39	rs62033406 ^{\$}	A, ?	G: 0.08 ^{AFR} -0.54 ^{EAS}	0.44	Среднее артериальное давление*; пульсовое давление; размер груди	
40	rs9940128 ^{\$}	A	A: 0.21 ^{EAS} -0.44 ^{EUR}	0.44	ИМТ, ИМТ+; ДАД, ЛПВП	Метаболический синдром
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 2						
41	rs11075995	A, ?	A: 0.16 ^{AFR} -0.32 ^{EAS}	0.22		Онкопатология молочной железы
42	rs11642841	A	A: 0.05 ^{AFR} , EAS -0.41 ^{EUR}	0.41	ИМТ, ИМТ+, ИМТ*	СД2
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 4						
43	rs12597422	?	G: 0.21 ^{EUR} , SAS -0.64 ^{EAS}	0.21	Толщина бровей	
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 5						
44	rs10521305 ^{\$}	?	C: 0.00 ^{AFR} , EAS -0.06 ^{EUR}	0.06	Возраст менопаузы	
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 7						
45	rs12920255	?	T: 0.00 ^{AMR} -0.01 ^{EUR}	0.01	ИМТ	
46	rs35420030	T, ?	C: 0.00 ^{AFR} , EAS -0.06 ^{EUR}	0.06	Функция легких, FEV/FEC	

Таблица 1. Окончание

№ п/п	Полиморфный вариант ¹	Аллели риска ²	Частота аллеля ³		Ассоциированные с полиморфным вариантом ⁴	
			аллель: min-max	EUR	фенотипы	болезни
Полиморфные варианты, локализованные в интроне 8						
47	rs7187423 ^{\$}	?	A: 0.02 ^{EAS} –0.21 ^{AFR}	0.04		Аллергический ринит, сезонный
48	rs7195994	?	A: 0.10 ^{EUR} –0.43 ^{AFR}	0.10	Реакция на антагонисты TNF при ревматоидном артрите	Ревматоидный артрит
49	rs7197239	?	G: 0.00 ^{EAS} –0.27 ^{AFR}	0.02		Подростковый идиопатический сколиоз
50	rs9924983	C	C: 0.08 ^{EAS} –0.50 ^{SAS}	0.47	Минеральная плотность пяточной кости	
51	rs12596638	?	A: 0.12 ^{AMR} –0.33 ^{EAS}	0.18	Количество невузов	Меланома кожи
52	rs12600060	?	T: 0.05 ^{AFR} –0.47 ^{EAS}	0.27	Минеральная плотность пяточной кости	
53	rs16953002	A, ?	A: 0.12 ^{AMR} –0.31 ^{EAS}	0.18	Цвет волос	
54	rs56077980	CT	T: 0.09 ^{EAS} –0.32 ^{EUR}	0.32		Карцинома молочной железы
55	rs12596210	C	C: 0.06 ^{SAS} –0.24 ^{AMR} , ^{EAS}	0.09	Глобулин, связывающий половые гормоны	
56	rs2540766	?	A: 0.05 ^{EUR} –0.28 ^{AFR}	0.05		Подростковый идиопатический сколиоз
Полиморфные варианты, локализованные в 3'UTR						
57	rs62034143 ^{\$}	?	T: 0.24 ^{SAS} –0.47 ^{EAS}	0.42	ИМТ	
Полиморфные варианты, локализованные в межгенном регионе (вблизи 3'UTR)						
58	rs2140440	A	G: 0.21 ^{SAS} –0.43 ^{AFR}	0.33	Образовательный уровень (годы обучения)	
59	rs2542673	A	A: 0.21 ^{SAS} –0.39 ^{AFR}	0.33	Образовательный уровень (годы обучения)	

Примечание. Таблица составлена по данным GWAS [3] и GIANT [15, 21]. ¹ знаком \$ отмечены значимые варианты [8, 14]; ² ? – в исследовании не обозначен аллель риска; ³ – минимальные и максимальные значения частоты аллеля по данным “1000 Genomes Project Phase 3”, буквенными индексами отмечены этно-территориальные группы: ^{AFR} – Африки; ^{AMR} – Америки; ^{EAS} – Восточной Азии; ^{SAS} – Южной Азии; ^{EUR} – Европы (по [15]); ⁴ ИМТ – индекс массы тела; ИМТ+ – признаки, ассоциированные с ожирением; СД2 – сахарный диабет, тип 2; ДАД и САД – диастолическое и систолическое давление соответственно; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; * – отмечены признаки в случае их изучения с учетом модифицирующего влияния средовых и других факторов.

Приведенные в табл. 1 как полиморфные варианты гена *FTO*, так и ассоциированные с ними заболевания не являются исчерпывающими. Так, показано, что аллель *A* rs9939609 повышает вероятность развития рака эндометрия и рака поджелудочной железы, особенно в азиатских популяциях [27], связан с более выраженным воспалением, независимым от ИМТ [32]. У пациентов с псориазом этот аллель ассоциирован с риском развития не только ожирения и резистентности к инсулину, но и с более тяжелой клинической картиной псориаза [33]. Варианты rs8050136 ассоциированы с туберкулезом (у иранцев) [34], с поликистозом яичников (с данным заболеванием ассоциирован также rs1588413), при этом у женщин с неблагоприятными аллелями по данным SNP регистрируется меньшее число овуляций, но более высокие показатели имплантации, чем у женщин с другими генотипами [35]. У женщин с гестационным сахарным диабетом, обладающих аллелями риска по rs8050136, rs9939609 и rs1421085, установлен более высокий уровень TNF и более низкий уровень адипонектина, а неблагоприятный аллель rs1421085 также связан с увеличением веса во время беременности [36]. С риском возникновения и прогрессирования дегенерации межпозвоночных дисков показана ассоциация rs11076008 и некоторых других аллельных вариантов, гаплотипов и сочетаний генотипов по ряду SNP гена *FTO* [37, 38].

Постоянно описываются новые варианты гена *FTO*, ассоциированные с патологиями: у афроамериканцев rs56137030 ассоциирован с ИМТ [12]; у детей школьного возраста майя (но только у мальчиков) установлены ассоциации rs8057044 и CNV с избыточным весом [39]; у китайцев rs7202296, rs56137030 (всего – 9 SNP) – с ИМТ [40]; у пакистанцев rs993969 – с ИБС [41]; у жителей ОАЭ для аллеля *G* rs9930506 отмечена тенденция к повышению уровня глюкозы натощак и НОМА-2IR, но к снижению уровня инсулина и HbA1c [42]. Для вариантов гена *FTO* описаны также ассоциации с боковым амиотрофическим склерозом [43].

Однако наличие неблагоприятных аллельных вариантов выступает лишь в качестве фактора, повышающего риск развития того или иного патологического фенотипа. Ассоциации полиморфных вариантов гена *FTO* установлены не во всех привлеченных к исследованию этнических группах [44, 45], а иногда только у представителей одного пола [39, 46]. В ряде исследований показано, что ассоциации полиморфных вариантов гена *FTO* регистрируются при определенном образе жизни или средовых воздействиях [47, 48], а также зависят от полиморфных вариантов других генов [49, 50] и общего генетического фона [51]. Так, по rs8050136 ассоциация с процентным содержанием телесного жира зарегистрирована у европеоидов, но не у азиатов Индии [44]. Гаплотип интрона 1 гена *FTO*

(но не отдельные SNP) имел сильную связь с показателями ожирения у иранских мужчин-подростков [52].

Согласно данным о вариативности частот аллелей полиморфных вариантов гена *FTO*, ассоциированных с заболеваниями и патогенетически значимыми признаками в различных этно-территориальных группах, можно заключить, что значительная часть населения является носителями неблагоприятных аллелей [3, 15] (см. также табл. 1). Так, для rs9939609 частота неблагоприятного аллеля у европеоидов составляет 0.41 (табл. 1), соответственно ожидаемым является, что 17% жителей обладают гомозиготным генотипом по аллелю *A* и еще 48% имеют гетерозиготный генотип. По некоторым полиморфным вариантам частота неблагоприятного варианта у европеоидов еще выше (rs6499640, rs8044769, rs9928094, rs9972653 и др. – см. табл. 1), значит носителями неблагоприятных вариантов в гомо- и гетерозиготном состоянии будет являться еще большая доля населения данной расы. В этой связи актуальным представляется установление функциональной значимости ассоциированных с патологическими состояниями вариантов гена *FTO* (как и кодируемого данным геном фермента) и понимание причин/условий, при которых эффекты неблагоприятных аллельных вариантов не проявляются. Все это позволит глубже понять патогенез болезней, в формирование которых они вовлечены.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *FTO* И ИХ “СФЕРА КОМПЕТЕНЦИИ”

Как уже отмечалось, ассоциированные с признаками полиморфные варианты гена *FTO* локализованы в некодирующих участках и не влияют на структуру и функцию альфа-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы. Однако более 20 ассоциированных SNP либо являются eQTL (могут влиять на уровень транскрипции), либо доказана их функциональная значимость (см. табл. 1). Большинство ассоциированных SNP (rs1421085, rs1121980, rs11642015, rs17817449, rs55872725, rs56094641, rs62033406, rs62048402, rs72805613, rs8044769, rs9928094, rs9930333, rs9930506, rs9939973, rs9940128) являются eQTL для *FTO* в скелетных мышцах; для генотипов по rs62034143 установлены различия по уровню экспрессии в большеберцовом нерве, а варианты rs1421085 влияют на уровень экспрессии *FTO* в клетках скелетных мышц, левого желудочка сердца, поджелудочной железы, гипофиза и щитовидной железы, тестикулах (во всех случаях более высокий уровень экспрессии характерен для генотипа *TT*), а также гена *IRX3* в клетках поджелудочной железы [8]. Ассоциации для rs1421085 установлены с ИМТ (и дру-

гими антропометрическими признаками, отражающими степень ожирения), силой сцепления рук, мышечной массой тела; хронотипами, СД2 и ожирением (см. табл. 1). Так как rs1421085 является eQTL для гена *FTO* в скелетных мышцах, ассоциация данного SNP с силой сцепления рук и мышечной массой тела в некоторой степени может быть объяснена различиями по уровню экспрессии *FTO* в зависимости от генотипов.

Замена *C* на *T* в случае rs1421085 приводит к нарушению эволюционно консервативного у позвоночных мотива для связывания репрессора ARID5B, вследствие чего наблюдается дерепрессия мощного энхансера преадипоцитов и двукратное увеличение экспрессии двух дистальных к *FTO* генов – *IRX3* и *IRX5* [13]. Кодированные генами *IRX3* и *IRX5* белки при дифференцировке преадипоцитов смещают их развитие от бурых (рассеивающих энергию) к белым (накапливающим энергию) адипоцитам; увеличение экспрессии *IRX3* и *IRX5* приводит также к пятикратному снижению митохондриального термогенеза и увеличению накопления липидов [13]. В то же время X. Wang с соавт. [53] установили, что снижение уровня белка *FTO* также подавляет биогенез митохондрий и выработку энергии (снижается уровень мтДНК и экспрессия митохондриальных генов). На модельных организмах (мыши) показано, что при блокировке экспрессии гена *Fto* или наличии мутаций, приводящих к потере функциональной активности альфа-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы, наблюдается повышенный расход энергии, а избыточная экспрессия гена *Fto* приводит к дозо-зависимому увеличению массы тела и жира, не связанному с характером диеты (стандартная или с избыточным потреблением жиров), но на диете с высоким содержанием жиров развивается также непереносимость глюкозы [54]. При этом наиболее высокий уровень мРНК *FTO* регистрируется в головном мозге, особенно в ядрах гипоталамуса, регулирующих энергетический баланс, а уровни мРНК *Fto* в дугообразном ядре изменяются при кормлении и голодании [55]. Все это свидетельствует о функциональной значимости альфа-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы в метаболических нарушениях, приводящих к развитию ожирения/избыточной массы тела.

Аллель-специфическое сродство для связывания транскрипционного фактора PAX5 предсказано для rs11642015 (только аллель *T* обеспечивает связывание с данным транскрипционным фактором), аллель *C* rs1421085 обладает сниженной аффинностью для Cut-подобного гомеобокса 1 (*CUX1*), а rs17817964 и rs3751812 расположены в пределах потенциальных регуляторных элементов [12]. Варианты rs8050136 влияют на аффинность двух изоформ транскрипционного фактора *CUX1* [10]. Связывание изоформы P200 с этим сайтом подавляет экспрессию *FTO*, тогда как связывание

P110 увеличивает транскрипционную активность *FTO* и гена *RPGRIP1L* (локализован вблизи начала транскрипции *FTO*), при этом для аллеля риска ожирения (*A*) характерна пониженная аффинность к изоформе P110, активирующей транскрипцию *FTO* и *RPGRIP1L*. Этот результат находится, на первый взгляд, в некотором противоречии с данными о неблагоприятных эффектах как аллеля *A* rs8050136, так и высокого уровня экспрессии *FTO* на риск развития избыточной массы тела. Однако следует принять во внимание, что в данном случае рассматривается экспрессия гена *FTO* в нейронах гипоталамуса, и авторами процитированной работы показано, что снижение уровня экспрессии данного гена вследствие пониженной аффинности к изоформе P110CUX1 запускает каскад событий, приводящих к снижению клеточного ответа на лептин [10]. Таким образом, эффект экспрессии гена *FTO* на риск развития патологического фенотипа не может быть рассмотрен вне зависимости от органа, типа ткани, а также условий и этапов, на которых реализуются физиологические свойства кодируемого данным геном белка.

Ассоциированный с ожирением и сахарным диабетом (тип 2) rs9939609 влияет на уровень транскрипции *FTO*: более высокий уровень в клетках крови и фибробластах установлен в случае наличия неблагоприятного аллеля *A* [6, 11]. При этом rs9939609 ассоциирован с такими показателями как чувство голода/сытости, уровень грелина (гормон голода) и лептина [11, 56, 57], уровень активности стеарил-КоА-дегидрогеназы (*SCD* – связана с метаболизмом липидов) [58]. В клетках периферической крови индивидов с генотипом *AA* по rs9939609 установлено не только увеличение мРНК *FTO*, но и уменьшение метилирования мРНК N6-метиладенозина грелина и увеличение количества мРНК кодирующего грелин гена (*GHRL*) по сравнению с клетками, полученными от индивидов с генотипом *TT* [11]. В зависимости от генотипов по rs9939609 индивиды также различались по уровню потребления белка, холестерина, витаминов B3, B5, B6 и B12, а также ряда био-металлов (селена, калия и натрия) [57].

Доказано, что *FTO* вовлечен в процесс адипогенеза и поддержание уровня липидов в зрелых адипоцитах [59–61]. С помощью *FTO* в адипоцитах происходит регуляция уровня N6-метиладенозина (m6A), что важно при определении моделей сплайсинга мРНК генов, задействованных в регуляции адипогенеза [59, 60]. Фермент *FTO* необходим для поддержания экспрессии *CEBPB* (ССААТ/enhancer-binding protein beta – ССААТ/энхансер-связывающий белок бета – значим для адипогенеза) и *Cebpd/CEBPD* (ССААТ/enhancer-binding protein delta – ССААТ/энхансер-связывающий белок дельта – вовлечен в дифференцировку жировых клеток); *Fto* влияет на транскрипцию гена *Cebpd* путем деметилирования ДНК N6-метилдезоксаденози-

на в промоторе данного гена [61]. Для мышей с двумя дополнительными копиями гена *Fto* (*Fto-4*) характерно ожирение и гиперфагия, наблюдается активация анаболических путей и подавление катаболизма [62].

Однако не всегда высокий уровень экспрессии гена *FTO* является неблагоприятным. В частности, *FTO* как деметилаза m6A играет критическую противоопухолевую роль при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме (в тканях опухоли экспрессия *FTO* снижена); низкая экспрессия данного фермента коррелирует с неблагоприятной клинической картиной и плохой выживаемостью пациентов с данной онкопатологией [63]. Аналогичные данные получены и в отношении рака желудка (увеличивается уровень мРНК и белка *FTO* в ткани опухоли; высокий уровень экспрессии *FTO* связан с низкой дифференцировкой, метастазированием в лимфатические узлы, стадией TNM) [64], рака молочной железы (увеличен уровень экспрессии *FTO* в ткани опухоли) [65] и плоскоклеточного рака легкого [66]. Но в то же время при других онкозаболеваниях наблюдаются иные закономерности. Так, на мышинных моделях показано, что ингибирование *Fto* подавляло прогрессирование глиобластомы и существенно продлевало жизнь животным [67]. Возможно, что в случае онкозаболеваний эффекты *FTO* могут различаться в зависимости от локализации патологического процесса и/или стадии заболевания.

В целом можно заключить, что многочисленными исследованиями доказана значимость *FTO* в регуляции адипогенеза, накопления липидов и энергетического гомеостаза, а полиморфные варианты гена *FTO*, ассоциированные с ожирением/избыточным весом (и другими патологическими состояниями), могут оказывать влияние на уровень экспрессии как гена *FTO*, так и других локализованных в данном регионе генов, продукты которых значимы для метаболизма липидов и энергетического обмена.

ФАКТОРЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕНА *FTO* И ЕГО ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ

В отличие от многих других генетических маркеров, для которых установлены ассоциации с заболеваниями, для полиморфных вариантов гена *FTO*, как правило, не наблюдается противоречивости результатов, а регистрируется лишь неустойчивость ассоциаций (не во всех исследованиях подтверждаются) (см. табл. 1). В качестве возможных причин такой неустойчивости ассоциаций можно выделить уровень полиморфизма и/или особенности гаплотипической структуры, межгенные взаимодействия; модифицирующие эффекты среды и образа жизни; эпигенетические модификации.

Генетические факторы. С учетом функциональной значимости ряда ассоциированных с заболеваниями/признаками SNP можно предположить, что наличие одновременно нескольких гомозиготных генотипов (или увеличение числа неблагоприятных вариантов по разным SNP) у индивидов может повышать риск развития патологии/неблагоприятного признака. Действительно, почти 40% женщин с ожирением в Хорватии имели гомозиготные генотипы по неблагоприятным аллелям гена *FTO*: *AA* rs9939609, *CC* rs1421085 и *GG* rs17817449 [68], но в некоторой степени это может отражать специфичность гаплотипической структуры данного гена.

Особенность гена *FTO* заключается в том, что наблюдаются, с одной стороны, межпопуляционные различия по частоте регистрации аллелей, с другой, — устойчивая гаплотипическая структура со специфическими чертами (в частности, по размеру блоков сцепления) в разных территориальных группах [15, 22], что может влиять на характер ассоциаций при изучении отдельных SNP. Кроме того, *FTO*, как и любой другой ген (и белок), находится во взаимодействии с многочисленными молекулами (см., например, [69, 70]), что также может модифицировать эффекты SNP с точки зрения их влияния на функционирование организма (в том числе и в зависимости от генетических особенностей взаимодействующих молекул). Например, показано, что *Zfp217* (гомолог у человека — *ZNF217*) активирует транскрипцию гена *Fto* [71], в регуляцию экспрессии *FTO* вовлечена АМР-активированная протеинкиназа (АМРК, у человека — *PRKAA1*) [72]. Для генов *ZNF217* и *PRKAA1* известны eQTL [8], оказывающие влияние на уровень экспрессии в различных тканях (в том числе в мышечной, нервной ткани, для *ZNF217* — и в жировой ткани); кроме того, в гене *ZNF217* зарегистрированы несинонимичные замены [41].

Экзогенные и эндогенные средовые факторы. Накапливаются исследования, согласно которым уровень экспрессии *FTO* и эффекты SNP гена могут модифицироваться различными как экзогенными, так и эндогенными средовыми факторами (табл. 2). В исследованиях на модельных объектах и клеточных линиях установлено, что на уровень мРНК и фермента *FTO* могут оказывать влияние лекарственные препараты, тип диеты и отдельные нутриенты, тепловой стресс и т.д. Так, показано, что добавление в рацион куркумина влияло на уровень экспрессии *FTO* в клетках печени поросят [76]. У крыс диета с высоким содержанием жиров приводила к повышению уровня экспрессии генов *Fto* и *Irx3* в клетках подкожной и висцеральной жировой ткани, причем это повышение носило линейную зависимость от продолжительности такой диеты [78]. Более того, рацион питания родителей может оказывать влияние на уро-

вень экспрессии гена *FTO* у потомков [80, 96] (см. также табл. 2). Однако, несмотря на то что во многих исследованиях зарегистрировано влияние на уровень экспрессии гена *FTO* характера питания (калорийность, потребление жиров, белков, углеводов, пищевые добавки и др.), результаты в ряде случаев были противоречивыми [97, 98]. В частности, в обзоре S. Доаеи с соавт. [97] отмечается, что в некоторых публикациях ограничение калорийности рассматривается как фактор, повышающий уровень экспрессии *FTO*, в других — описывалась противоположная ситуация. Такое противоречие может быть следствием генетических особенностей обследованных выборок (это подтверждается научными публикациями — см. далее).

Проведены также исследования по выявлению условий, при которых не проявляются неблагоприятные эффекты генетических вариантов. Спектр факторов, которые могут модифицировать эффекты SNP гена *FTO*, включает характер питания, уровень обеспеченности организма витаминами, физическую активность, вредные привычки и др. (табл. 2). Так, только у детей с низким уровнем витамина D неблагоприятный аллель rs9939609 связан с увеличением ИМТ с возрастом [90]. Более высокий риск развития диабета типа 2 зарегистрирован лишь у тех носителей неблагоприятных аллелей по rs9939609, кто не придерживался средиземноморской диеты [87]. Эффект аллельных вариантов по этому же SNP различался в зависимости от уровня потребления напитков с искусственными подсластителями, индекса физической активности (более выраженные различия по риску развития ожирения между лицами с разными генотипами наблюдались при низкой физической активности и с увеличением количества потребления напитков) и числа выкуриваемых пачек сигарет в год (разная зависимость изменения веса от генотипов показана у мужчин и женщин) [92]. То, что при увеличении физической активности уменьшается влияние неблагоприятного аллеля по rs9939609 на риск формирования избыточного ИМТ, подтверждено и другими исследованиями [47, 99].

M. Rask-Andersen с соавт. [48] изучили эффекты взаимодействия ряда генов с 131 фактором окружающей среды (включая диетические привычки, курение, употребление алкоголя, показатели физической активности, социально-экономический статус, психическое здоровье, особенности сна, а для женщин — менопауза и роды) в определении ИМТ. Значимые взаимодействия с генетическими вариантами установлены для 15 факторов, среди которых наиболее информативными оказались частота употребления алкоголя, обычный темп ходьбы, индекс депривации Таунсенда и показатель социально-экономического статуса, при этом локус *FTO* был самым сильным

единичным локусом, взаимодействующим с любым из этих факторов образа жизни [48].

На уровень экспрессии и функциональную значимость *FTO* могут влиять и эндогенные факторы, связанные с состоянием здоровья. Например, депрессия может увеличивать эффект вариантов гена *FTO* на увеличение ИМТ, и, согласно некоторым оценкам, при данном патологическом состоянии регистрируется дополнительное увеличение ИМТ на 2.2% на каждый аллель риска [100]. С другой стороны, препараты, используемые для лечения психических заболеваний, также могут влиять на экспрессию гена *FTO* и эффекты его SNP: такие препараты индуцируют экспрессию *FTO* (показано на клеточных линиях, см. табл. 2), а у лиц с неблагоприятными аллелями по rs7185735 прием антипсихотиков второго поколения провоцирует набор веса [101]. В данном случае нельзя исключить, что не само психическое заболевание, а прием препаратов оказывает модифицирующее влияние на эффект SNP. Уровни мРНК *Fto* снижены у мышей с гипергликемией и гиперинсулинемией по сравнению с мышами с нормальным уровнем глюкозы и инсулина, в то время как экспрессия не различалась между гипергликемическими/гипоинсулинемическими мышами и нормогликемическими/нормоинсулинемическими мышами [83]. Авторы данного исследования заключили, что, с одной стороны, *Fto* в печени участвует в поддержании гомеостаза глюкозы (возможно, за счет опосредующего ингибирующего действия глюкозы и инсулина на экспрессию генов глюконеогенеза), с другой, — нарушения пищевой и гормональной регуляции экспрессии *Fto* могут приводить к нарушениям контроля гликемии при диабете.

Выше уже отмечалось, что в некоторых исследованиях установлены гендерные различия по ассоциации SNP с патологиями/признаками — ассоциации с патологиями полиморфных вариантов гена *FTO* регистрировались только у представителей одного пола или наблюдались разнонаправленные эффекты у мужчин и женщин [39, 46, 92], что предполагает возможное модифицирующее влияние гормонального фона. Возраст и соответственно возрастные гормональные особенности также могут влиять на характер ассоциаций [102]. Для лиц старше 65 лет не установлено ассоциаций rs9939609 с ИМТ, а по rs8050136 носители неблагоприятного аллеля *A* (генотипов *AA* и *AC*) имели более низкие массу тела, объем жировых отложений, более низкий уровень триглицеридов, но более высокий уровень ХЛПВП; лучше показатели теста на глюкозотолерантность: более высокий индекс чувствительности к инсулину, ниже уровень лептина, но выше — адипонектина и витамина D. На основании полученных результатов авторы заключили, что в отличие от молодых индивидов аллель риска *A* может обеспечивать

Таблица 2. Факторы, влияющие на уровень экспрессии гена *FTO* и модифицирующие эффекты полиморфных вариантов на риск развития патологических фенотипов

Объект	Фактор	Механизм/эффект
Мышечные клетки Neuro-2a [73]	Вальпроат (лечение психических расстройств)	Индукция экспрессии <i>Fto</i>
Поросята [74]	Тепловой стресс	Увеличение экспрессии в брюшной полости и печени; повышение уровня белка в брюшной полости, но не в печени
Цыплята [75]	LPS	Снижение уровня полноразмерного белка сFTO1 и повышение уровня укороченного белка сFTO4 в печени
Поросята [76]	LPS + куркумин	Снижение мРНК <i>FTO</i> в печени
Крысы [77]	48-часовое голодание	Повышение как мРНК <i>Fto</i> , так и белка в гипоталамусе, также изменяется внутриклеточное распределение <i>Fto</i>
Крысы [78]	Диета с высоким содержанием жиров	Повышение транскрипции <i>Fto</i> в жировой ткани (подкожной и висцеральной), эффект зависит от продолжительности диеты
Мыши [79]	Диета с высоким содержанием жира	Увеличение экспрессии <i>Fto</i> в клетках печени
Мыши, самки [80]	Диета с высоким содержанием жира + бетаин	Нет увеличения экспрессии <i>Fto</i>
Обзор [81, 82]	Диета с высоким содержанием жиров	У потомков: в висцеральном жире транскрипция <i>FTO</i> значительно ингибирована через три недели и стимулирована в возрасте 15 нед.
Молоко, экзосомные miRNA-29; аминокислоты с разветвленной цепью и глутамин	Молоко, экзосомные miRNA-29; аминокислоты с разветвленной цепью и глутамин	Экзосомные miRNA-29 молока подавляют DNM1T, что снижает уровень метилирования гена <i>FTO</i> и увеличивает экспрессию <i>FTO</i> ; аминокислоты с разветвленной цепью и глутамин молока повышают экспрессию <i>FTO</i>
Мыши, печень [83]	Инсулин	Снижение уровня мРНК <i>Fto</i>
Клетки гепатомы НерG2 [84]	Физиологический уровень глюкозы в условиях гипоксии	Подавление экспрессии <i>FTO</i>
Преадициты 3T3-L1 [85]	Эпигаллокатехин галлат (катехин зеленого чая)	Снижение экспрессии <i>FTO</i>
Дети [86]	Витамин B12	Увеличение уровня метилирования CpG (cg26580413) <i>FTO</i> и снижение метилирования miR-21 (подавляет трансляцию <i>FTO</i>)
Лица с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [87]	Средиземноморская диета	Приверженность средиземноморской диете противодействует неблагоприятному эффекту вариантов rs9939609 в отношении риска развития СДЗ
Взрослые [88]	Средиземноморская диета	Среди приверженцев средиземноморской диеты риск ожирения ниже у лиц, имеющих минорные аллели по rs9939973, rs8050136, rs1781749 и rs375181 по сравнению с обладателями гомозиготных генотипов по предковым аллелям. Абдоминальное ожирение не связано с rs9939973, rs8050136, rs1781749 и rs375181

Таблица 2. Окончание

Объект	Фактор	Механизм/эффект
Взрослые [89]	Потребление углеводов	При высоком уровне потребления углеводов носители аллеля <i>A</i> rs8050136 имели высокий риск развития СД2
Взрослые [86]	Потребление пищевых волокон	При высоком уровне потребления пищевых продуктов, ИМТ и окружность талии выше у лиц с генотипами ТТ и АТ по rs11076023
Дети [90]	Витамин D	Только у детей с дефицитом витамина D регистрировалась ассоциация rs9939609 с избыточной массой тела
Женщины [91]	»	Уровень витамина D в предоперационном периоде влияет на величину генотипических эффектов rs9939609 на вызванную операцией шунтирования желудка потерю веса у пациентов с ожирением
Взрослые [92]	Напитки с искусственными подсластителями	С увеличением уровня потребления напитков с искусственными подсластителями более значим оказывается эффект генотипов по rs9939609 на увеличение ИМТ (эффект более выражен у мужчин)
Взрослые [92]	Курение	Генотипы rs9939609 оказывают разнонаправленные эффекты у мужчин и женщин на увеличение ИМТ в зависимости от числа выкуриваемых пачек сигарет в год
Взрослые [92]	Физическая активность	С увеличением физической активности индивидов в возрасте 20–40 лет снижается эффект генотипов rs9939609 на ИМТ и отношение объема талии к объему бедер (индекс талия/бедра)
Школьники [93]	»	Физическая активность модифицировала эффект генотипов rs1558902 на ИМТ у мальчиков (но не у девочек): наблюдалось увеличение веса у лиц с генотипом <i>AA</i> и снижение веса у лиц с генотипом <i>TT</i>
Взрослые [94]	»	Примерно на 30% снижается эффект гена на ожирение
Взрослые [95]	»	Физическая активность снижает эффект rs1421085 на риск ожирения
Взрослые [91]	Возраст	Ассоциация генотипов rs9939609 с индексом талия/бедра и ИМТ наблюдалась в выборках индивидов в возрасте 20–40 и 40–60 лет, но не у лиц старше 60 лет

Примечание. LPS – липополисахарид; СД2 – сахарный диабет, тип 2; ИМТ – индекс массы тела.

снижение кардиометаболического риска у пожилых людей с ожирением, что предполагает селективную выживаемость взрослых людей с ожирением в пожилом возрасте. То есть не только факторы, отражающие состояние здоровья, но и гормональный фон, а также возрастные особенности могут модифицировать эффекты гена *FTO*.

Эпигенетические модификации. Ряд средовых факторов (в том числе и особенности питания, уровень потребления витаминов) оказывает влияние на экспрессию гена *FTO*, следовательно можно предположить эпигенетический уровень регуляции его экспрессии. Действительно, метилирование и экспрессия гена *FTO* зависели от некоторых нутриентов. Употребление диеты с полиненасыщенными жирными кислотами увеличивало метилирование промоторной области гена *FTO* в подкожной жировой ткани (насыщенные жирные кислоты такого эффекта не оказывали) [103]), а употребление витамина В12 – метилирование CpG-сайта cg26580413 в регионе гена *FTO* (при этом наблюдалось снижение метилирования *miR21*, мишень для которой находится и на мРНК *FTO*) [86]. Интересно, что в исследовании на крысах показано, что диета с высоким содержанием жиров приводила к повышению уровня экспрессии генов *Fto* и *Irx3* в клетках подкожной и, в меньшей степени, висцеральной жировой ткани (это повышение носило линейную зависимость от продолжительности диеты), но не оказывала влияния на характер метилирования гена [78]. Возможно, что на метилирование гена *FTO* оказывает влияние не столько уровень потребления жиров, сколько его качественный состав. Кроме того, известно, что результаты, полученные на модельных объектах, не всегда согласуются с таковыми у человека. В то же время у взрослого населения эффект на риск ожирения ряда SNP гена *FTO* в зависимости от типа диеты (средиземноморская диета) выявлен только для ожирения в целом, но не наблюдался в случае его абдоминальной формы [88].

Есть и другие средовые факторы, оказывающие влияние на уровень метилирования генов, в том числе и гена *FTO*. Так, курение матери во время беременности приводило к гиперметилированию CpG-сайтов cg26681628 и cg03687532 гена *FTO*, причем такой статус метилирования сохранялся у потомства в течение многих лет после пренатального воздействия табачного дыма [104, 105]. Как отмечалось выше, межпоколенный эффект наблюдался и в отношении влияния питания на уровень экспрессии *Fto* на модельных объектах [80, 96]. В другом исследовании показано, что при низком уровне метилирования отдельных CpG-сайтов *FTO* (CpG6.7.8.9) в плаценте (и соответственно более высоком уровне экспрессии) дети рождались с большим весом [106]. То, что уровень метилирования гена *FTO* и его экспрес-

сия коррелировали с ИМТ, отмечено и в других исследованиях [107, 108].

В некоторых исследованиях установлены различия по уровню метилирования CpG-сайтов гена *FTO* между пациентами с СД2 и здоровыми индивидами, хотя результаты неоднозначны (возможно, в связи с разным спектром CpG-сайтов, привлеченных к анализу) [109–112]. Так, дифференциальное метилирование отдельных CpG, расположенных в области промотора гена *FTO*, наблюдалось между здоровыми индивидами и пациентами с СД2 и метаболическим синдромом, но только по одному CpG-сайту (Chr16: 53,704,034) различия достигли уровня статистической значимости при сравнении контрольной группы и группы пациентов с метаболическим синдромом, у которых уровень метилирования был выше [111]. Зарегистрировано снижение метилирования CpG-сайтов cg26982104 и cg01485549 гена *FTO* у лиц с СД2 по сравнению с индивидами, не страдающими данной патологией [113].

Интересные результаты получены в исследованиях G. Torerooff с соавт. [109, 110]. Авторы установили, что шанс развития СД2 увеличивался при гипометилировании CpG-сайта в интроне 1, при этом эффект не зависел от полиморфных вариантов данного региона, а вероятность принадлежности к группе СД2 увеличивалась на 6.1% на каждые 1% снижения метилирования [109]. Гипометилирование CpG-сайта (Chr16: 53,809,231–2; hg19) в регионе интрона гена *FTO* у пациентов с СД2 связано с нарушением метаболизма глюкозы и данным заболеванием независимо от пола и индекса массы тела. Эти данные согласуются с результатами, полученными при изучении уровня экспрессии гена *FTO* на модельных объектах при нарушении углеводного обмена (см. выше) [83]. При этом ассоциация между гипометилированием и СД2 зависела от возраста обследуемых: у пациентов с диабетом в более раннем возрасте наблюдалось снижение метилирования, и именно этот процесс, по мнению авторов публикаций, увеличивал риск развития СД2 с возрастом [109, 110]. Возможно, именно длительность периода гипометилирования *FTO* значима для формирования риска развития СД2, а не только факт изменения уровня метилирования. Это предположение в определенной степени поддерживается результатами исследования R. Armamento-Villareal с соавт. [102] (см. выше).

Уровень метилирования может зависеть не только от возраста, но и от этнической принадлежности индивидов. В частности, устойчивые различия в характере метилирования гена *FTO* наблюдали между коренными жителями Индии и европейской популяцией [114], а среди больных СД2 у арабов-палестинцев гипометилирование *FTO* было более значительным и имело место в

более раннем возрасте, чем у евреев-ашкенази [110]. Как справедливо отмечают исследователи, межэтнические различия по статусу метилирования могут быть связаны с генетическими особенностями и/или региональной специфичностью факторов окружающей среды [114], что подтверждается результатами других исследований. Так, выявлены различия по уровню метилирования в зависимости от генотипов по rs8050136 [115]. При этом более высокий уровень метилирования установлен для гомозигот по аллелю риска *A* (0.531), наименьший — для гомозигот по аллелю *G* (0.497), а для гетерозиготных генотипов показаны средние значения (0.510); разница в уровне метилирования распространялась в пределах 7.7 тпн. Данный результат находится в противоречии с результатами других исследований, согласно которым именно низкий уровень метилирования и соответственно высокий уровень экспрессии *FTO* повышают риск развития ожирения и других патологий. Однако на эффекты данного варианта в отношении риска развития ожирения и СД2 оказывают влияние нутриенты и характер диеты (табл. 2), которые также могут влиять на уровень метилирования [103]. Кроме того, для данного варианта различия по частоте аллелей между территориальными группами составляют 25% (см. табл. 1), что также может оказать влияние на межэтнические различия по уровню метилирования.

Уровень метилирования может влиять на характер ассоциаций SNP с признаками. Показано, что только в выборке лиц с высоким уровнем метилирования гена *FTO* генотипы по rs9939609 ассоциированы с риском ожирения [116]. Предполагается также опосредованное влияние вариантов гена *FTO* (rs9939609) на ассоциированные признаки — через эпигенетические модификации, в том числе и других генов. В частности, в группе новорожденных с размером плода больше нормы для соответствующего гестационного возраста и генотипом *AA* по rs9930506 гена *FTO* наблюдался более низкий уровень метилирования региона промотора гена *PPARGC1A* по сравнению с новорожденными — обладателями генотипов *AG* и *GG* и с размером плода, соответствующим гестационному возрасту или меньшим [117]. Ген *PPARGC1A* кодирует транскрипционный коактиватор, регулирующий гены, продукты которых участвуют в энергетическом обмене. В зависимости от генотипов rs9939609 установлены различия по уровню метилирования CpG-сайтов генов *KARS*, *TERF2IP*, *DEX1*, *MS11*, *STON1*, *BCAS3* и 20 CpG-сайтов, связанных с ожирением [118]. Интересно, что ген *TERF2IP* кодирует субъединицу комплекса, включенного в регуляцию длины теломеры, а по данным Y. Zhou с соавт. [116] варианты rs9939609 ассоциированы не только с риском ожирения, но и с длиной теломер (рассматривается в качестве одного из факторов риска ожирения)

[16]. Кроме того, по данным GWAS [3] SNP гена *TERF2IP* ассоциированы со статусом курения, а гена *MS11* — с таким антропометрическим параметром как отношение объема талии к объему бедер (с учетом ИМТ), *STON1* — с ИМТ, окружностью талии (с поправкой на ИМТ), отношением объема талии к объему бедер, хронотипами, т.е. теми признаками, для которых установлены ассоциации с полиморфными вариантами гена *FTO* (см. табл. 1). Специфичность генетических особенностей данных генов может вносить вклад в модификации эффектов полиморфных вариантов гена *FTO*.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что за 20-летний период изучения для гена *FTO* установлены ассоциации с различными патологиями, прежде всего — с ожирением и сопутствующими ему признаками и заболеваниями. Несмотря на то что ассоциации зарегистрированы с вариантами, локализованными в некодирующих регионах, доказана их значимость для уровня экспрессии как гена *FTO*, так и других генов, вовлеченных в метаболические пути, связанные с энергопотреблением, метаболизмом жиров и дифференцировкой различных типов жировой ткани. Рядом исследований доказана патогенетическая значимость изменения экспрессии гена *FTO* и соответственно уровня кодируемого им фермента — альфа-кетоглутарат-зависимой диоксигеназы. В то же время наличие неблагоприятных генетических вариантов гена *FTO* лишь повышает риск развития патологических состояний, на их проявление могут влиять многие факторы, в том числе — эпигенетические модификации, а также факторы внешней и внутренней среды (особенности диеты, прием лекарственных препаратов, вредные привычки, гормональный фон и др.). Понимание взаимосвязи между генетическими вариантами гена *FTO* и средовыми факторами, определяющими формирование здоровья и риск развития различных патологий, позволяет разрабатывать индивидуальные программы по снижению риска развития заболеваний для лиц с неблагоприятными генотипами.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peters T., Ausmeier K., Rütther U. Cloning of Fatso (*Fto*), a novel gene deleted by the Fused toes (*Ft*) mouse mutation // Mamm. Genome. 1999. V. 10. P. 983–986.

2. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. URL: <http://www.omim.org/>. Accessed 10.2019.
3. The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>. Accessed 10.2019.
4. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase // Nucl. Acids Res. 2017. V. 45. D158–D169 [Electronic resource]. URL: <http://www.uniprot.org/>. Accessed 10.2019.
5. Jia G., Yang C.G., Yang S. et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO // FEBS Lett. 2008. V. 582(23–24). P. 3313–3319. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.08.019>
6. Berulava T., Rahmann S., Rademacher K. et al. N6-adenosine methylation in miRNAs // PLoS One. 2015. V. 10(2): e0118438. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118438>
7. Mauer J., Luo X., Blanjoie A. et al. Reversible methylation of m6Am in the 5' cap controls mRNA stability // Nature. 2017. V. 541(7637). P. 371–375. <https://doi.org/10.1038/nature21022>
8. GTExPortal [Electronic resource]. URL: <https://gtexportal.org/>. Accessed 10.2019.
9. Berulava T., Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels // Eur. J. Hum. Genet. 2010. V. 18(9). P. 1054–1056. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.71>
10. Stratigopoulos G., LeDuc C.A., Cremona M.L. et al. Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIPL) genes and coordinates leptin receptor signaling // J. Biol. Chem. 2011. V. 286(3). P. 2155–2170. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.188482>
11. Karra E., O'Daly O.G., Choudhury A.I. et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness // J. Clin. Invest. 2013. V. 123(8). P. 3539–3551. <https://doi.org/10.1172/JCI144403>
12. Peters U., North K.E., Sethupathy P. et al. A systematic mapping approach of 16q12.2/FTO and BMI in more than 20000 African Americans narrows in on the underlying functional variation: results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study // PLoS Genet. 2013. V. 9(1): e1003171. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003171>
13. Claussnitzer M., Dankel S.N., Kim K.-H. et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans // New Eng. J. Med. 2015. V. 373. P. 895–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513316>
14. National Center for Biotechnology Information. Search database [Electronic resource]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed 10.2019.
15. Ensembl genome browser 88 [Electronic resource]. URL: <http://www.ensembl.org/>. Accessed 10.2019.
16. VISTA Enhancer Browser [Electronic resource]. URL: <https://enhancer.lbl.gov/>. Accessed 10.2019.
17. Gene Ontology and GO Annotations [Electronic resource] – <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>. Accessed 10.2019.
18. Expression Atlas [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/gxa/genes/>. Accessed 10.2019.
19. Boissel S., Reish O., Proulx K. et al. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations // Am. J. Hum. Genet. 2009. V. 85(1). P. 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.06.002>
20. The portal for rare diseases and orphan drugs [Electronic resource]. URL: <https://www.orpha.net/>. Accessed 10.2019.
21. GIANT: Genetic Investigation of ANthropometric Traits [Electronic resource]. URL: <http://portals.broadinstitute.org/collaboration/giant/>. Accessed 10.2019.
22. Mao L., Fang Y., Campbell M., Southerland W.M. Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs // BMC Genomics. 2017. V. 18(1): 861. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4262-9>
23. Li W., Liu Q., Deng X. et al. Association between obesity and puberty timing: A systematic review and meta-analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2017. V. 14(10). pii: E1266. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101266>
24. Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Симонова Г.И. и др. Ассоциации полиморфизмов генов FTO и TCF7L2 с кардиометаболическими параметрами у подростков Сибири // Бюл. Сиб. отд. РАМН. 2011. Т. 31. № 5. С. 5–13.
25. Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов FTO и MC4R с развитием ожирения в популяции татар // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 248–255. <https://doi.org/10.7868/S0016675814120054>
26. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов FTO, KCNJ11, SLC30A8 и CDKN2B с сахарным диабетом типа 2 // Мол. биология. 2015. Т. 49. № 1. С. 119–128. <https://doi.org/10.7868/S0026898415010115>
27. Huang X., Zhao J., Yang M. et al. Association between FTO gene polymorphism (rs9939609 T/A) and cancer risk: a meta-analysis // Eur. J. Cancer Care (Engl.). 2017. V. 26(5). <https://doi.org/10.1111/ecc.12464>
28. Al-Serri A., Al-Bustan S.A., Kamkar M. et al. Association of FTO rs9939609 with obesity in the Kuwaiti population: A Public Health Concern? // Med. Princ. Pract. 2018. V. 27(2). P. 145–151. <https://doi.org/10.1159/000486767>
29. Sabarneh A., Erekat S., Cauchi S. et al. Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine // BMC Med. Genet. 2018. V. 19(1): 156. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0668-8>
30. Zhang Q., Xia X., Fang S., Yuan X. Relationship between fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms with obesity and metabolic syndrome in ethnic Mongolians // Med. Sci. Monit. 2018. V. 24.

- P. 8232–8238.
<https://doi.org/10.12659/MSM.910928>
31. *Mozafarizadeh M., Mohammadi M., Sadeghi S. et al.* Evaluation of *FTO* rs9939609 and *MC4R* rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: a population-based cross-sectional study // *Oman Med. J.* 2019. V. 34(1). P. 56–62.
<https://doi.org/10.5001/omj.2019.09>
 32. *Fisher E., Schulze M.B., Stefan N. et al.* Association of the *FTO* rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels // *Obesity (Silver Spring)*. 2009. V. 17(2). P. 330–334.
<https://doi.org/10.1038/oby.2008.465>
 33. *Tupikowska-Marzec M., Kolačkov K., Zdrojowy-Wetna A. et al.* The influence of *FTO* polymorphism rs9939609 on obesity, some clinical features, and disturbance of carbohydrate metabolism in patients with psoriasis // *Biomed. Res. Int.* 2019: 7304345.
<https://doi.org/10.1155/2019/7304345>
 34. *Naderi M., Hashemi M., Dejkam N. et al.* Association study of the *FTO* gene polymorphisms with the risk of pulmonary tuberculosis in a sample of Iranian population // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2017. V. 64(1). P. 91–99.
<https://doi.org/10.1556/030.64.2017.010>
 35. *Liu A.L., Liao H.Q., Zhou J. et al.* The role of *FTO* variants in the susceptibility of polycystic ovary syndrome and in vitro fertilization outcomes in Chinese women // *Gynecol. Endocrinol.* 2018. V. 34(8). P. 719–723.
<https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1441397>
 36. *Saucedo R., Valencia J., Gutierrez C. et al.* Gene variants in the *FTO* gene are associated with adiponectin and TNF-alpha levels in gestational diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017. V. 9: 32.
<https://doi.org/10.1186/s13098-017-0234-0>
 37. *Wu Z., Yang Y., Qiu G.* Association study between the polymorphisms of the fat mass- and obesity-associated gene with the risk of intervertebral disc degeneration in the Han Chinese population // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2013. V. 17(10). P. 756–762.
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0225>
 38. *Chen J., Zhu Q., Liu G. et al.* Fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene polymorphisms are associated with risk of intervertebral disc degeneration in Chinese Han population: a case control study // *Med. Sci. Monit.* 2018. V. 24. P. 5598–5609.
<https://doi.org/10.12659/MSM.911101>
 39. *González-Herrera L., Zavala-Castro J., Ayala-Cáceres C. et al.* Genetic variation of *FTO*: rs1421085 T>C, rs8057044 G>A, rs9939609 T>A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight // *Am. J. Hum. Biol.* 2019. V. 31(1): e23192.
<https://doi.org/10.1002/ajhb.23192>
 40. *Chen B., Li Z., Chen J. et al.* Association of fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa guanosine triphosphatase (GTPase) regulator-interacting protein-1 like polymorphisms with body mass index in Chinese women // *Endocr. J.* 2018. V. 65(7). P. 783–791.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0554>
 41. *Shahid S.U., Shabana, Cooper J.A. et al.* Genetic risk analysis of coronary artery disease in Pakistani subjects using a genetic risk score of 21 variants // *Atherosclerosis*. 2017. V. 258. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.024>
 42. *Saber-Ayad M., Manzoor S., El Serafi A. et al.* The *FTO* rs9939609 “A” allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population // *Gene*. 2019. V. 681. P. 93–98.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.053>
 43. *Mitropoulos K., Merkouri Papadima E., Xiromerisiou G. et al.* Genomic variants in the *FTO* gene are associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Greek patients // *Hum. Genomics*. 2017. V. 11(1): 30.
<https://doi.org/10.1186/s40246-017-0126-2>
 44. *Kilpeläinen T.O., Zillikens M.C., Stančáková A. et al.* Genetic variation near *IRS1* associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile // *Nat. Genet.* 2011. V. 43(8). P. 753–760.
<https://doi.org/10.1038/ng.866>
 45. *Ningombam S.S., Chhungi V., Newmei M.K. et al.* Differential distribution and association of *FTO* rs9939609 gene polymorphism with obesity: A cross-sectional study among two tribal populations of India with East-Asian ancestry // *Gene*. 2018. V. 647. P. 198–204.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.009>
 46. *Saldaña-Alvarez Y., Salas-Martínez M.G., García-Ortiz H. et al.* Gender-dependent association of *FTO* polymorphisms with body mass index in Mexicans // *PLoS One*. 2016. V. 11(1): e0145984.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145984>
 47. *Oyeyemi B.F., Ologunde C.A., Olaoye A.B., Alamukii N.A.* *FTO* gene associates and interacts with obesity risk, physical activity, energy intake, and time spent sitting: pilot study in a Nigerian population // *J. Obes.* 2017: 3245270.
<https://doi.org/10.1155/2017/3245270>
 48. *Rask-Andersen M., Karlsson T., Ek W.E., Johansson Å.* Gene-environment interaction study for BMI reveals interactions between genetic factors and physical activity, alcohol consumption and socioeconomic status // *PLoS Genet.* 2017. V. 13(9): e1006977.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006977>
 49. *Abadi A., Alyass A., Robiou du Pont S. et al.* Penetrance of polygenic obesity susceptibility loci across the body mass index distribution // *Am. J. Hum. Genet.* 2017. V. 101(6). P. 925–938.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.10.007>
 50. *Sun X., Luquet S., Small D.M.* DRD2: bridging the genome and ingestive behavior // *Trends Cogn. Sci.* 2017. V. 21(5). P. 372–384.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.03.004>
 51. *Nagpal S., Gibson G., Marigorta U.M.* Pervasive modulation of obesity risk by the environment and genomic background // *Genes (Basel)*. 2018. V. 9(8). pii: E411.
<https://doi.org/10.3390/genes9080411>
 52. *Kalantari N., Keshavarz Mohammadi N., Izadi P. et al.* A haplotype of three SNPs in *FTO* had a strong association with body composition and BMI in Iranian male adolescents // *PLoS One*. 2018. V. 13(4):

- e0195589.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195589>
53. Wang X., Huang N., Yang M. et al. *FTO* is required for myogenesis by positively regulating mTOR-PGC-1 α pathway-mediated mitochondria biogenesis // *Cell Death Dis.* 2017. V. 8(3): e2702.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2017.122>
 54. Church C., Moir L., McMurray F. et al. Overexpression of *Fto* leads to increased food intake and results in obesity // *Nat. Genet.* 2010. V. 42(12). P. 1086–1092.
<https://doi.org/10.1038/ng.713>
 55. Gerken T., Girard C.A., Tung Y.C. et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase // *Science.* 2007. V. 318(5855). P. 1469–1472.
<https://doi.org/10.1126/science.1151710>
 56. den Hoed M., Westerterp-Plantenga M.S., Bouwman F.G. et al. Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in *FTO* // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 90(5). P. 1426–1432.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28053>
 57. Magno F.C.C.M., Guaraná H.C., Fonseca A.C.P. et al. Influence of *FTO* rs9939609 polymorphism on appetite, ghrelin, leptin, IL6, TNF α levels, and food intake of women with morbid obesity // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018. V. 11. P. 199–207.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S154978>
 58. Skuladottir G.V., Oskarsdottir H., Pisanu C. et al. Plasma stearoyl-CoA desaturase activity indices and bile acid concentrations after a low-fat meal: association with a genetic variant in the *FTO* gene // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2018. V. 11. P. 611–618.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S175730>
 59. Zhao X., Yang Y., Sun B.F. et al. *FTO*-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis // *Cell Res.* 2014. V. 24(12). P. 1403–1419.
<https://doi.org/10.1038/cr.2014.151>
 60. Wang X., Zhu L., Chen J., Wang Y. mRNA m6A methylation downregulates adipogenesis in porcine adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 459(2). P. 201–207.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.048>
 61. Martin Carli J.F., LeDuc C.A., Zhang Y. et al. *FTO* mediates cell-autonomous effects on adipogenesis and adipocyte lipid content by regulating gene expression via 6mA DNA modifications // *J. Lipid Res.* 2018. V. 59(8). P. 1446–1460.
<https://doi.org/10.1194/jlr.M085555>
 62. Merkestein M., McTaggart J.S., Lee S. et al. Changes in gene expression associated with *FTO* overexpression in mice // *PLoS One.* 2014. V. 9(5): e97162.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097162>
 63. Zhuang C., Zhuang C., Luo X. et al. N6-methyladenosine demethylase *FTO* suppresses clear cell renal cell carcinoma through a novel *FTO*-PGC-1 α signalling axis // *J. Cell Mol. Med.* 2019. V. 23(3). P. 2163–2173.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.14128>
 64. Xu D., Shao W., Jiang Y. et al. *FTO* expression is associated with the occurrence of gastric cancer and prognosis // *Oncol. Rep.* 2017. V. 38(4). P. 2285–2292.
<https://doi.org/10.3892/or.2017.5904>
 65. Liu Y., Wang R., Zhang L. et al. The lipid metabolism gene *FTO* influences breast cancer cell energy metabolism via the PI3K/AKT signaling pathway // *Oncol. Lett.* 2017. V. 13(6). P. 4685–4690.
<https://doi.org/10.3892/ol.2017.6038>
 66. Liu J., Ren D., Du Z. et al. m6A demethylase *FTO* facilitates tumor progression in lung squamous cell carcinoma by regulating MZF1 expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 502(4). P. 456–464.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.175>
 67. Cui Q., Shi H., Ye P. et al. m6A RNA Methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells // *Cell Rep.* 2017. V. 18(11). P. 2622–2634.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.059>
 68. Huđek A., Škara L., Smolkovič B. et al. Higher prevalence of *FTO* gene risk genotypes AA rs9939609, CC rs1421085, and GG rs17817449 and saliva containing *Staphylococcus aureus* in obese women in Croatia // *Nutr. Res.* 2017. V. 50. P. 94–103.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.12.005>
 69. “IntAct Molecular Interaction” Database [Electronic resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/intact/>. Accessed 10.2019.
 70. Orchard S., Ammari M., Aranda B. et al. The MIntAct project—IntAct as a common curation platform for 11 molecular interaction databases // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42(Database issue): D358–363.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt1115>
 71. Song T., Yang Y., Wei H. et al. Zfp217 mediates m6A mRNA methylation to orchestrate transcriptional and post-transcriptional regulation to promote adipogenic differentiation // *Nucl. Acids Res.* 2019. Apr 30. pii: gkz312.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz312>
 72. Wu W., Feng J., Jiang D. et al. AMPK regulates lipid accumulation in skeletal muscle cells through *FTO*-dependent demethylation of N6-methyladenosine // *Sci. Rep.* 2017. V. 7: 41606.
<https://doi.org/10.1038/srep41606>
 73. Tan N.N., Tang H.L., Lin G.W. et al. Epigenetic down-regulation of *Scn3a* expression by valproate: a possible role in its anticonvulsant activity // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54(4). P. 2831–2842.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-9871-9>
 74. Heng J., Tian M., Zhang W. et al. Maternal heat stress regulates the early fat deposition partly through modification of m6A RNA methylation in neonatal piglets // *Cell Stress Chaperones.* 2019. V. 24(3). P. 635–645.
<https://doi.org/10.1007/s12192-019-01002-1>
 75. Zhang Y., Guo F., Zhao R. Hepatic expression of *FTO* and fatty acid metabolic genes changes in response to lipopolysaccharide with alterations in m6A modification of relevant mRNAs in the chicken // *Br. Poult. Sci.* 2016. V. 57(5). P. 628–635.
<https://doi.org/10.1080/00071668.2016.1201199>

76. Lu N., Li X., Yu J. et al. Curcumin attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic lipid metabolism disorder by modification of m6A RNA methylation in piglets // *Lipids*. 2018. V. 53(1). P. 53–63. <https://doi.org/10.1002/lipd.12023>
77. Vujovic P., Stamenkovic S., Jasnica N. et al. Fasting induced cytoplasmic *Fto* expression in some neurons of rat hypothalamus // *PLoS One*. 2013. V. 8(5): e63694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063694>
78. Nowacka-Woszek J., Pruszyńska-Oszmialek E., Szydłowski M., Szczerbal I. Nutrition modulates *Fto* and *Irf3* gene transcript levels, but does not alter their DNA methylation profiles in rat white adipose tissues // *Gene*. 2017. V. 610. P. 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.002>
79. Chen J., Zhou X., Wu W. et al. FTO-dependent function of N6-methyladenosine is involved in the hepatoprotective effects of betaine on adolescent mice // *J. Physiol. Biochem*. 2015. V. 71(3). P. 405–413. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0420-1>
80. Li X., Yang J., Zhu Y. et al. Mouse maternal high-fat intake dynamically programmed mRNA m6A modifications in adipose and skeletal muscle tissues in offspring // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. V. 17(8). pii: E1336. <https://doi.org/10.3390/ijms17081336>
81. Melnik B.C. Milk: an epigenetic amplifier of FTO-mediated transcription? Implications for Western diseases // *J. Transl. Med*. 2015. V. 13: 385. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0746-z>
82. Melnik B.C., Schmitz G. Milk's role as an epigenetic regulator in health and disease // *Diseases*. 2017. V. 5(1). pii: E12. <https://doi.org/10.3390/diseases5010012>
83. Mizuno T.M., Lew P.S., Luo Y., Leckstrom A. Negative regulation of hepatic fat mass and obesity associated (*Fto*) gene expression by insulin // *Life Sci*. 2017. V. 170. P. 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.027>
84. Lai A.G., Forde D., Chang W.H. et al. Glucose and glutamine availability regulate HepG2 transcriptional responses to low oxygen // *Wellcome Open Res*. 2018. V. 3:126. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14839.1>
85. Wu R., Yao Y., Jiang Q. et al. Epigallocatechin gallate targets *FTO* and inhibits adipogenesis in an mRNA m6A-YTHDF2-dependent manner // *Int. J. Obes (Lond)*. 2018. V. 42(7). P. 1378–1388. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0082-5>
86. Yadav D.K., Shrestha S., Lillycrop K.A. et al. Vitamin B12 supplementation influences methylation of genes associated with Type 2 diabetes and its intermediate traits // *Epigenomics*. 2018. V. 10(1). P. 71–90. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0102>
87. Ortega-Azorín C., Sorlí J.V., Asensio E.M. et al. Associations of the *FTO* rs9939609 and the *MC4R* rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low // *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. V. 1: 137. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-137>
88. Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S. et al. Mediterranean dietary pattern adherence modify the association between *FTO* genetic variations and obesity phenotypes // *Nutrients*. 2017. V. 9(10). pii: E1064. <https://doi.org/10.3390/nu9101064>
89. Vimalaswaran K.S., Bodhini D., Lakshmi Priya N. et al. Interaction between *FTO* gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population // *Nutr. Metab (Lond)*. 2016. V. 13: 39. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0098-6>
90. Lourenço B.H., Qi L., Willett W.C., Cardoso M.A. ACTION Study Team. *FTO* genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood // *Diabetes*. 2014. V. 63. P. 808–814. <https://doi.org/10.2337/db13-1290>
91. Bandstein M., Schultes B., Ernst B. et al. The role of *FTO* and vitamin D for the weight loss effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients // *Obes Surg*. 2015. V. 25(11). P. 2071–2077. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1644-4>
92. Bjørnland T., Langaas M., Grill V., Mostad I.L. Assessing gene-environment interaction effects of *FTO*, *MC4R* and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study // *PLoS One*. 2017. V. 12(4): e0175071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175071>
93. Shinozaki K., Okuda M., Okayama N., Kunitsugu I. Physical activity modifies the *FTO* effect on body mass index change in Japanese adolescents // *Pediatr. Int*. 2018. V. 60(7). P. 656–661. <https://doi.org/10.1111/ped.13578>
94. Graff M., Scott R.A., Justice A.E. et al. Genome-wide physical activity interactions in adiposity – A meta-analysis of 200,452 adults // *PLoS Genet*. 2017. V. 13(4): e1006528. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006528>
95. Reddon H., Gerstein H.C., Engert J.C. et al. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study // *Sci. Rep*. 2016. V. 6: 18672. <https://doi.org/10.1038/srep18672>
96. Kaspi A., Khurana I., Ziemann M. et al. Diet during pregnancy is implicated in the regulation of hypothalamic RNA methylation and risk of obesity in offspring // *Mol. Nutr. Food Res*. 2018. Jun 7: e1800134. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800134>
97. Doaei S., Kalantari N., Mohammadi N.K. et al. Macronutrients and the *FTO* gene expression in hypothalamus; a systematic review of experimental studies // *Indian Heart J*. 2017. V. 69(2). P. 277–281. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.01.014>
98. Przeliorz-Pyszczek A., Regulaska-Ilow B. The role of macronutrient intake in reducing the risk of obesity and overweight among carriers of different polymor-

- phisms of *FTO* gene. A review // *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017. V. 68(1) P. 5–13.
99. Khan S.M., El Hajj Chehadeh S., Abdulrahman M. et al. Establishing a genetic link between *FTO* and *VDR* gene polymorphisms and obesity in the Emirati population // *BMC Med. Genet.* 2018. V. 19(1): 11. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0522-z>
 100. Rivera M., Locke A.E., Corre T. et al. Interaction between the *FTO* gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals // *Br. J. Psychiatry.* 2017. V. 211(2). P. 70–76. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.183475>
 101. Schröder C., Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Fat mass and obesity-related gene variants rs9939609 and rs7185735 are associated with second-generation anti-psychotic-induced weight gain // *Pharmacopsychiatry.* 2019. V. 52(1). P. 16–23. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125392>
 102. Armamento-Villareal R., Wingkun N., Aguirre L.E. et al. The *FTO* gene is associated with a paradoxically favorable cardiometabolic risk profile in frail, obese older adults // *Pharmacogenet. Genomics.* 2016. V. 26(4). P. 154–160. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000201>
 103. Perflyev A., Dahlman I., Gillberg L. et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. V. 105(4). P. 991–1000. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.143164>
 104. Tehranifar P., Wu H.C., McDonald J.A. et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and offspring DNA methylation in midlife // *Epigenetics.* 2017. V. 13(2). P. 129–134. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1325065>
 105. Richmond R.C., Suderman M., Langdon R. et al. DNA methylation as a marker for prenatal smoke exposure in adults // *Int. J. Epidemiol.* 2018. V. 47(4). P. 1120–1130. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy091>
 106. Liu Z.W., Zhang J.T., Cai Q.Y. et al. Birth weight is associated with placental fat mass- and obesity-associated gene expression and promoter methylation in a Chinese population // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. V. 29(1). P. 106–111. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.987749>
 107. Mansego M.L., Milagro F.I., Zulet M.A., Martinez J.A. SH2B1 CpG-SNP is associated with body weight reduction in obese subjects following a dietary restriction program // *Ann. Nutr. Metab.* 2015. V. 66(1). P. 1–9. <https://doi.org/10.1159/000368425>
 108. Rönn T., Volkov P., Gillberg L. et al. Impact of age, BMI and HbA1c levels on the genome-wide DNA methylation and mRNA expression patterns in human adipose tissue and identification of epigenetic biomarkers in blood // *Hum. Mol. Genet.* 2015. V. 24(13). P. 3792–3813. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv124>
 109. Toperoff G., Aran D., Kark J.D. et al. Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21(2). P. 371–383. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr472>
 110. Toperoff G., Kark J.D., Aran D. et al. Premature aging of leukocyte DNA methylation is associated with type 2 diabetes prevalence // *Clin. Epigenetics.* 2015. V. 7:35. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0069-1>
 111. van Otterdijk S.D., Binder A.M., Szarc Vel Szic K. et al. DNA methylation of candidate genes in peripheral blood from patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome // *PLoS One.* 2017. V. 12(7): e0180955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180955>
 112. Willmer T., Johnson R., Louw J., Pfeiffer C. Blood-based DNA methylation biomarkers for type 2 diabetes: potential for clinical applications // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2018. V. 9: 744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00744>
 113. Dayeh T., Volkov P., Salö S. et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion // *PLoS Genet.* 2014. V. 10(3): e1004160. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004160>
 114. Elliott H.R., Walia G.K., Duggirala A. et al. Migration and DNA methylation: a comparison of methylation patterns in type 2 diabetes susceptibility genes between Indians and Europeans // *J. Diabetes Res. Clin. Metab.* 2013. V. 2: 6. <https://doi.org/10.7243/2050-0866-2-6>
 115. Bell C.G., Finer S., Lindgren C.M. et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies haplotype-specific methylation in the *FTO* type 2 diabetes and obesity susceptibility locus // *PLoS One.* 2010. V. 5(11): e14040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014040>
 116. Zhou Y., Simmons D., Lai D. et al. rs9939609 *FTO* genotype associations with *FTO* methylation level influences body mass and telomere length in an Australian rural population // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2017. V. 41(9). P. 1427–1433. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.127>
 117. Gemma C., Sookoian S., Alvariñas J. et al. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns // *Obesity (Silver Spring).* 2009. V. 17(5). P. 1032–1039. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.605>
 118. Almén M.S., Jacobsson J.A., Moschonis G. et al. Genome wide analysis reveals association of a *FTO* gene variant with epigenetic changes // *Genomics.* 2012. V. 99(3). P. 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.12.007>

The *FTO* Gene and Diseases: Significance of Genetic Polymorphism, Epigenetic Modifications, and Environmental Factors

A. N. Kucher*

*Research Institute of Medical Genetics, National Research Medical Center
of the Russian Academy of Science, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru*

The review provides information on the function of the *FTO* gene (known as fat mass and obesity associated gene) and the *FTO* gene encoded enzyme; on the functional significance of SNP in the coding and non-coding regions of the gene and their sphere of competence; on associations of polymorphic variants of the *FTO* gene with diseases and signs; factors that modify the effects of polymorphic variants associated with diseases and traits were analyzed. The *FTO* gene encodes alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase with a wide range of competencies (including demethylation of RNA and single-stranded DNA), which are important for the functioning of the organism. Non-synonymous substitutions in the *FTO* gene lead to orphan autosomal recessive disease (OMIM 612938). In *FTO* non-coding regions, a large range of genetic variants (including those with regulatory significance – eQTL, sQTL, etc.), whose competence extends to both *FTO* and nearby genes (*IRX3*, *IRX5*, *RPGRIP1L*) have been registered. For the *FTO* intron polymorphic variants, associations with a wide range of diseases and traits of multifactorial nature (with obesity and related anthropometric traits; with lipid metabolism, with diabetes mellitus (type 2), coronary heart disease, metabolic syndrome and other diseases) were established. In most studies, the same alleles were classified as unfavorable. However, not all populations (ethnic groups) confirmed previously recorded associations of *FTO* SNPs with diseases (traits). It was found that the SNP effects of the *FTO* gene can be modified by exogenous and endogenous environmental factors, lifestyle (including of the diets, the nutrient intake and medications, physical activity, etc.). Epigenetic factors (methylation of CpG sites) were also important for regulating the *FTO* gene expression and the SNP effects. The accumulated data on the structure and function of the *FTO* gene, the functional value of the enzyme encoded by it, make this gene attractive for developing programs of personalized approaches to health management.

Keywords: *FTO* gene, polymorphic variants, associations of polymorphic variants with diseases, epigenetics, modifying environmental factors.