

УДК 577.[113.4+212+214+217+218]:612.392:613.24

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ЭКСПРЕССИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ микроРНК В РЕГУЛЯЦИИ МАССЫ ТЕЛА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2019 г. И. В. Гмошинский¹, *, С. А. Апрятин¹, Д. Б. Никитюк¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, Москва, Россия

*E-mail: gmosh@ion.ru

Поступила в редакцию 12.01.2018 г.

В обзоре рассмотрена роль эпигенетических эффектов и экспрессии микроРНК (miRs) в контроле массы тела и развитии ожирения (Ож) у млекопитающих. В основе эпигенетических изменений лежит энзиматическая модификация ядерного хроматина, состоящая, главным образом, в метилировании/деметилировании ДНК, и химическая модификация гистонов. Повышение степени метилирования ДНК рассматривается как один из основных механизмов “молчания” генов, ответственных за дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, синтез и накопление триглицеридов, инсулиновую резистентность, воспалительные реакции в жировой ткани. В результате внедрения ацильных и других функциональных групп в гистоны понижаются их основные свойства, и ослабляется их связывание с промотерными участками “генов Ож”, что приводит к усилению их транскрипции. Происходящие в гаметах эпигенетические изменения могут приводить к передаче от матери к ее потомству ряда фенотипических признаков Ож. В качестве универсальных регуляторов активности генов, связанных с дифференцировкой жировой ткани, адипо- и ангиогенезом, синтезом и утилизацией липидов, выступают miRs. Они характеризуются органоспецифическим профилем экспрессии и оказывают свое действие как местно в органах и тканях, так и системно. Структура более чем 1800 идентифицированных miRs высоко консервативна. По современным представлениям miRs проявляют свои эффекты на посттранскрипционном уровне, блокируя трансляцию мРНК или усиливая их деградацию. Большинство miRs, для которых доказаны эффекты в отношении контроля массы тела, выступают в роли стимуляторов роста жировой ткани, накопления жира и развития инсулиновой резистентности, хотя известен и ряд miRs, проявляющих противоположную активность. Многие из miRs рассматриваются как маркеры метаболических нарушений при Ож, а также мишени фармакологических воздействий.

Ключевые слова: ожирение, эпигенетика, метилирование ДНК, гистоны, микроРНК, *in vivo* модели

DOI: 10.1134/S0301179819010065

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение (Ож) представляет собой системное расстройство обмена веществ, не имеющее единого этиологического фактора. Господствовавшая ранее концепция о том, что единственной причиной Ож является несоответствие между энерготратами организма и энергетической ценностью потребляемого рациона, в последнее время активно пересматривается с учетом роли системного воспаления, характер и выраженность которого зависит от сложного комплекса факторов, включая генетические полиморфизмы, экспрессию сложного комплекса генов, отвечающих за жировой, белковый, углеводно-энергетический обмен. Имеющиеся данные о наличии пренатального и постнатального “программирования” Ож у потомства за счет характера питания матерей (и, отчасти, отцов) указывает на возмож-

ность стойкого закрепления фенотипа Ож в ограниченном числе (1–2) поколений за счет эпигенетических механизмов, в том числе, в половых клетках. Значительный материал накоплен в раскрытии согласованных путей передачи сигнала от “генов ожирения” к контролируемым им эффекторным механизмам (ферментным, транспортным системам, структурам, ответственным за накопление и диссипацию метаболической энергии) за счет регуляторных микроРНК. Различные компоненты указанных регуляторных систем рассматриваются как высокоспецифичные маркеры системных метаболических и иммунных расстройств при Ож. В задачи настоящего обзора входит анализ современного состояния вопроса о эпигенетических эффектах и роли регуляторных микроРНК в контроле массы тела и развитии Ож у человека и млекопитающих.

ОЖИРЕНИЕ И ЭПИГЕНОМ КЛЕТКИ

Наблюдаемая при развитии Ож и связанных с ним патологических состояний (метаболический синдром, диабет 2-го типа) стойкость изменений в экспрессии генов в жировой ткани и внутренних органах, имеющиеся различия в склонности разных животных одной инбредной линии к алиментарному Ож, а также возможность фенотипической передачи некоторых из его признаков от матери к ее потомству [6] указывают на наличие механизма модификации генетического аппарата клеток, не сводящегося к процессам перераспределения генов по законам Менделя и ненаправленного мутагенеза. В основе этих изменений, объединяемых термином “эпигенетическое наследование”, по современным представлениям лежит энзиматическая модификация ядерного хроматина [44]. Ее формами, представленными у млекопитающих, являются метилирование ДНК по остатку цитозина с формированием 5-метилцитозина [34], происходящее, главным образом, в т.н. CpG¹ локусах, а также химическая модификация гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитилирование) [65].

Биологический смысл этих изменений клетки, во многом, противоположен. Если метилирование ДНК, как правило, приводит к подавлению транскрипции (“молчанию”) генов, то модификация гистонов, вызывающая снижение величины изоэлектрической точки этих белков и ослабляющая, тем самым, их связывание с ДНК, способствует снятию защиты с кодируемых участков генов и часто сопровождается активацией транскрипции. Разнообразие последней группы эффектов определяется тем, что статус хроматина ядра клетки регулируется более чем 80 гистонами, контролирующими взаимодействие с транскрипционными факторами, а также с ферментами, способными модифицировать ДНК и ремоделировать нуклеосомы [73].

По данным ряда экспериментальных исследований метилирование ДНК связано со стойкими изменениями в жировой ткани при Ож. У мышей с алиментарно-индуцированным Ож (АОж), вызванным высокожировым рационом (ВЖР), наблюдалось деметилирование ДНК адипоцитов, не связанное с дефицитом в рационе веществ — доноров метильных групп [6]. До известной степени, эти изменения передавались от матерей с АОж к потомству в первом поколении, что приводило у него к большей склонности к развитию Ож на ВЖР, в сравнении с потомством от самок с нормальной массой тела [60]. В преадипоцитах 3T3-L1 с использованием метода, называемого “микрочиповый интегрированный анализ мети-

лирования изошизомеров” (MIAMI), показано, что экзон гена *Rho*, фактора 19 обмена гуаниновых нуклеотидов (*ARHGEF19*; *WGEF*) деметилировался в ходе дифференцировки этих клеток в адипоциты [32].

Эпигенетические факторы предположительно играют роль в процессах воспаления жировой ткани [43]. Так, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией гена *Dnmt3a* (ДНК-метилтрансфераза), участвующего в деметилировании, был повышен уровень экспрессии цитокинов TNF- α и MCP-1, что может вносить вклад в развитие воспаления жировой ткани, характерное для Ож [37].

У крыс и нокаутных линий мышей в результате приема с рационом добавки фруктозы отмечалась дифференциальная экспрессия в гиппокампе и гипоталамусе 581 и 146 генов, соответственно, и были установлены миллионы сайтов измененного метилирования ДНК [48]. На основе биоинформатического анализа этих массивов данных построены сети взаимодействия генов, позволившие установить, что ключевыми генами, ответственными за изменения при этом многочисленных биохимических маркеров головного мозга и поведенческих реакций, являются *Bgn* и *Fmod*, кодирующие небольшие, богатые цистеином гликопротеиды внеклеточного матрикса [48]. При этом у мышей с нокаутом этих генов выявлены изменения в упомянутых показателях, аналогичные наблюдавшимся при воздействии фруктозы.

Роль метилирования ДНК в нейрогормональной регуляции пищевого поведения состоит в изменениях уровня экспрессии и снижении метилирования генов обмена дофамина в гипоталамусе потомства самок мышей C57BL/6J, имевших индуцированное ВЖР АОж [75]. На связь процессов метилирования ДНК с нарушениями циркадных ритмов и развитием Ож указывают данные исследования [19].

Экспрессия ряда генов, отвечающих за митохондриальное окислительное фосфорилирование, подавляется в скелетных мышцах крыс при потреблении избыточного количества жира, что рассматривается как одно из звеньев в патогенезе инсулиновой резистентности, опосредуемой митохондриальной дисфункцией и приводящей к диабету 2-го типа [28]. В качестве основного механизма влияния ВЖР на экспрессию данной группы генов рассматривается метилирование ДНК. С использованием полногеномного анализа метилирования промоторов в скелетных мышцах в сочетании с ПЦР и бисульфитным секвенированием было выявлено избирательное метилирование промотора гена *Cox5a* субъединицы 5A цитохром-С оксидазы. Результатом этого явилось снижение активности АТФ-синтезирующего митохондриального комплекса IV. Эти данные были подтверждены на *in vitro* модели крысиных мио-

¹ Фрагменты нуклеотидной последовательности, состоящие из остатков ЦГ в направлении от 5' к 3' концу.

трубочек (myotubes), в которой введение пальмитата вызывало гиперметилирование промотора *Cox5a*, а удаление метильных групп путем обработки 5-аза-29-дезокситидином приводило к восстановлению активности митохондриального комплекса IV и уровня АТФ.

Изменения в качественном и количественном составе жира рациона влияло на эпигенетическую регуляцию экспрессии гена десатуразы 2 жирных кислот (*FADS2*) у самок крыс, которых кормили рационами с 3,5, 7 или 21% жирового компонента в форме сливочного масла или рыбьего жира, начиная с 14-го дня до зачатия и далее на протяжении беременности и лактации. Потомство переводили на рацион с 4,5% жира в форме соевого масла. Отмечено снижение у потомства экспрессии *FADS2* с ростом квоты жира рациона матери, при том, что степень метилирования проксимального промотора этого гена увеличивалась, причем в большей степени на рационе со сливочным маслом, чем с рыбьим жиром [30]. Метилирование C_pG сайта 394 в последовательности гена отрицательно коррелировало с экспрессией *FADS2* у потомства и с квотой длинноцепочечных ω3 ПНЖК в материнском рационе. Были выявлены сильные однофакторные эффекты влияния жира на метилирование указанного сайта [40]. Эти данные показывают, что изменение количества и типа жира в материнской диете могут приводить к эпигенетической модификации ДНК у потомства.

С целью выявления роли эпигенетической модификации ДНК в развитии Ож у человека степень метилирования C_pG сайтов гена *Fto* у женщин, страдающих Ож, была соотнесена с наличием гаплотипа этого гена, маркируемого однонуклеотидной заменой (SNP), обозначаемой как rs8050136 [7]. При этом сигнал метилирования был генетически детерминирован однонуклеотидными заменами в трех сайтах в узкой области гена, включающей 900 пар нуклеотидов. Тем самым, была намечена возможность объединения данных полногеномных и эпигенетических исследований при Ож.

Обобщение данных о роли метилирования ДНК при алиментарно-индуцированном Ож позволило высказать гипотезу, что уменьшение степени метилирования ДНК ряда т.н. “генов Ож” может рассматриваться как первичный дефект, приводящий к активации этих генов, отвечающих за гиперплазию жировой ткани, ангиогенез, развитие системного воспаления, стеатоза печени [69].

Значение модификации гистонов при Ож было изучено в большом числе исследований на различных моделях. Так, у потомства беременных самок обезьян, получавших ВЖР, фиксировались изменения в эпигеноме, включающие профиль иммунопреципитации хроматина и степень аце-

тирования H3 гистона клеток печени [2], щитовидной железы [68] и соответствующее снижение экспрессии деацетилазы гистонов сиртуина 1 (*Sirt-1*) [67]. Модификацию гистонов, связанных с генами адипонектина и лептина, наблюдали у потомства самок мышей с АОж, потреблявших в течение 8 недель ВЖР [47]. В числе передаваемых от матери к потомству признаков отмечали повышение артериального давления, уровней лептина и триглицеридов, нарушенную толерантность к глюкозе. Эти эффекты коррелировали с повышением ацетилирования гистона H3K9 в области промотора гена адипонектина.

Среди процессов модификации гистонов ацетилирование изучено наиболее подробно. Охарактеризованы участвующие в этом процессе ферменты ацетилтрансферазы и деацетилазы гистонов. Так, гистон-деацетилаза 5 (HDAC5) была идентифицирована в качестве регулятора передачи сигнала лептина в процессах контроля энергетического баланса. У мышей с нокаутом гена *HDAC5* отмечались увеличение потребления пищи и большая степень развития Ож при потреблении ВЖР в сравнении с нормальными животными. Фармакологическое и генетически опосредованное ингибирование активности HDAC5 в медиобазальном гипоталамусе увеличивает потребление пищи и модулирует сигнальные пути лептина. Установлено, что HDAC5 прямо регулирует локализацию STAT3 и транскрипционную активность его гена за счет деацетилирования Lys685 и фосфорилирования Tyr705. При генетическом дефекте *HDAC5* у мышей в значительной мере нарушается чувствительность к лептину. Гиперэкспрессия *HDAC5* в гипоталамусе восстанавливает действие лептина и частично защищает от нарушения его функции при алиментарном Ож. Таким образом, HDAC5 рассматривается как универсальный регулятор действия лептина на эпигенетическом уровне [35].

У плодов, полученных от самок крыс линии Ctrl:OR(CD), генетически резистентных к ожирению и получавших в течение беременности высокожировую рацион, отмечены изменения в профиле ацетилирования гистонов ядер клеток печени, влиявшие на функцию генов глюконеогенеза, включая фосфоенолпируват-карбоксикиназу, что приводило, в конечном счете, к повышению уровня гликемии и развитию инсулиновой резистентности. Примечательно, что собственно у беременных самок подобных изменений выявлено не было [64].

Изменения в модификации гистонов, вызванные потреблением высокоуглеводных рационов, могут затрагивать транскрипционную активность генов, связанных с развитием диабета, системного воспаления [49] и т.н. “гликемической памяти” [63]. Резистентность к развитию Ож у мышей маркировалась снижением модификации двух

гистоновых сайтов *H3K9ac* и *H3K9me1* в печени [6]. При этом в условиях метаболических нарушений, вызванных потреблением высокоуглеводного рациона, в печени и скелетных мышцах животных наблюдается дифференциальная экспрессия 15 генов, участвующих как в ацетилировании гистонов, так и в метилировании/деметилировании ДНК.

Экспрессия в печени генов, ответственных за циркадные ритмические процессы (*Clock*, *Bmal1*, *Rev-ERBa*, *Cry*, *Per*) и метаболизм липидов (*Pparα*, *Sirt1*), была снижена у потомства самок крыс с Ож и/или получавших ВЖР [9]. Для объяснения этого феномена применительно к гену *Pparα* обсуждались два возможных механизма, включая замедление синтеза мРНК и ускорение ее неспецифической деградации. При этом было показано, что изменения в транскрипции гена *Pparα* коррелировали с эпигеномными изменениями в сайтах *H3K4me3* и *H3K27me3* гистонов, защищающих начало транскрибируемого участка этого гена, играющего важную роль как в процессах окисления жирных кислот, так и в поддержании циркадных ритмов.

Гиперацетилирование гистонов приводит к усилению транскрипционной активности гена *ChREBP*, кодирующего углевод-опосредованный элемент-связывающий белок, представляющий собой транскрипционный активатор семейства липогенных и гликолитических генов [10]. В качестве эффекторного звена данного вида эпигенетической модификации *ChREBP* рассматривается активатор гистоновой ацетилтрансферазы (НАТ) р300, стимулируемый глюкозой. Индуцируемая солями серин/треониновой киназа 2, (*SIK2*), фосфорилирующая остаток Сер89 в этом белке, приводит, в свою очередь, к снижению его активности и подавлению экспрессии *ChREBP*. На модели мышей было показано, что как нокадаун *SIK2*, так и гиперэкспрессия НАТ р300 имели результатом развитие инсулиновой резистентности и стеатоза печени.

Гиперацетилирование гистонов семейства H3 у мышей с Ож усиливает экспрессию генов провоспалительных цитокинов TNFα и CCL2 (MCP-1) [50]. Еще одной мишенью данного типа эпигенетической модификации является печеночная стерол-12 α гидроксилаза (*CYP8B1*), отвечающая за утилизацию холестерина и синтез холевой кислоты. Фактором, опосредующим гиперацетилирование гистонов промотера данного гена, является по данным [57] ретиноевый орфаный рецептор α (*RORα*), который в норме обладает функцией регулятора циркадного ритма, биосинтеза желчных кислот и холестерина.

В литературе обсуждается вопрос о возможности повлиять на процессы эпигенетического наследования за счет включения в диету биологически активных веществ. В работе [16] было показано,

что обогащение рациона соединениями, участвующими в переносе метильных групп (холин, бетаин, витамин B₁₂, фолиевая кислота) повышает метилирование ядерной ДНК по ряду функционально значимых сайтов и одновременно способствует снижению накопления жира в печени у крыс на ВЖР.

Таким образом, данные многочисленных работ свидетельствуют о том, что эпигенетические эффекты играют важную роль в формировании патологических изменений в липидном и углеводно-энергетическом обмене, развитии системного воспаления при Ож. Вместе с тем, эпигенетическое “наследование” фенотипа Ож, как можно понять из данных литературы, является нестойкими, и уже во 2–3 поколении животные возвращаются к норме в отсутствие действия адипогенного пищевого фактора. Это связано с наличием репаративных механизмов, способствующих восстанавливать эпигенетический статус ДНК. В их числе наиболее изученными являются НАД-зависимые деацетилазы гистонов – сиртуины 1, 2, 6, 7 [1].

Схема основных эпигенетических эффектов в гомеостазе массы тела и развитии Ож приведена на рис. 1.

Необходимо остановиться и на ряде работ, в которых роль эпигенетических факторов в развитии Ож ставится под сомнение. Так, было показано, что вызванная диетой стимуляция продукции лептина, экспрессии генов *Mest/Peg1* и *sFRP5* в белой жировой ткани (БеЖТ) в процессе развития Ож у мышей не опосредуется изменениями в метилировании этих генов [56]. Не было выявлено связи между экспрессией гена резистина и степенью метилирования его ДНК у крыс с Ож на ВЖР [55]. В исследовании [18] у мышей не было установлено зависимости метилирования ДНК как в глобальном геноме, так и в сайте промотера гена цистатионин-β-синтазы от потребления ВЖР.

Причины расхождений результатов различных работ относительно значимости эпигенетических эффектов в развитии Ож не вполне ясны, однако можно предположить, что они обусловлены как различиями в экспериментальных протоколах (выбор линии животных, культуры клеток, состава потенциальных генов-мишеней, методов контроля эпигенетической модификации), так и возможным неучетом в ряде случаев связи эпигенетических изменений с циркадными ритмами организма. Для уточнения роли эпигенетических изменений в контроле массы тела и гомеостазе энергии необходимы дальнейшие исследования.

ЭКСПРЕССИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ микроРНК

Новым и принципиально важным разделом постгеномных исследований механизмов контроля массы тела является экспрессия регулятор-

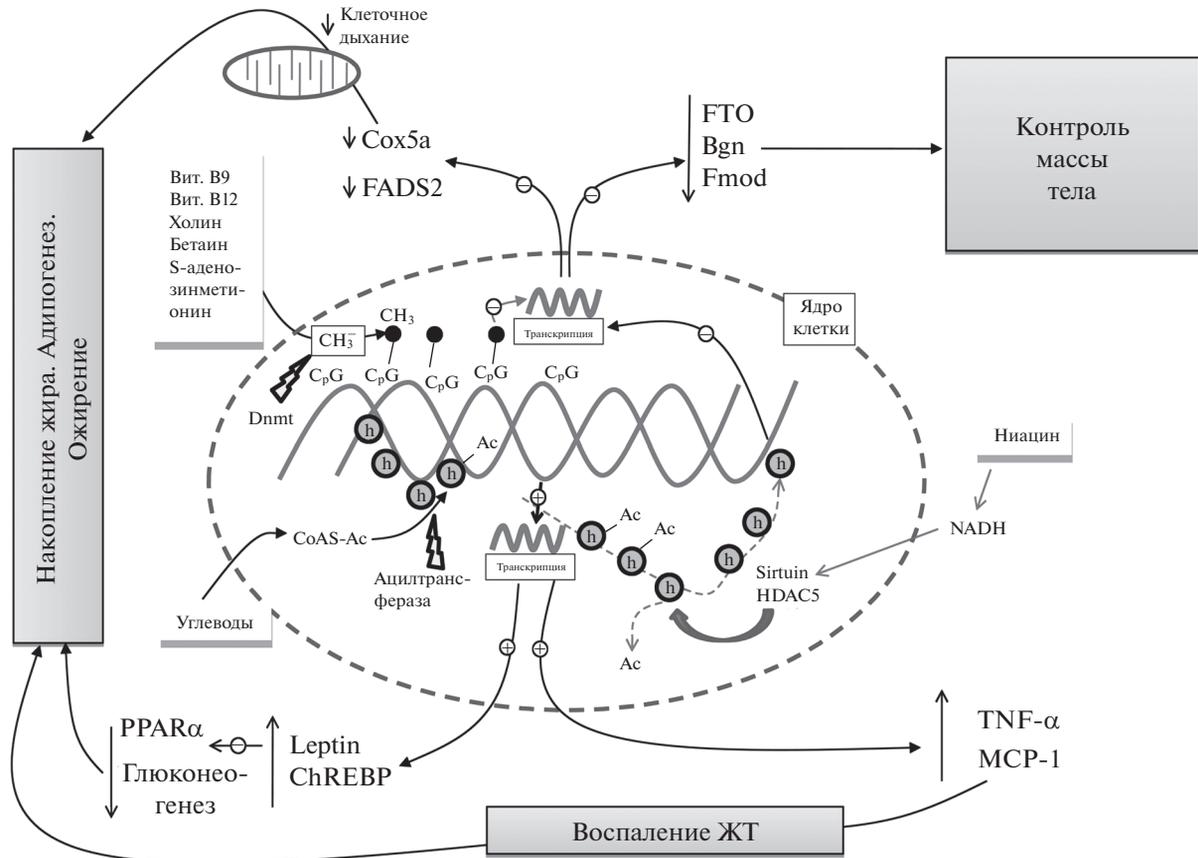


Рис. 1. Схема основных эпигенетических эффектов в гомеостазе массы тела и развитии ожирения. Обозначения: ЖТ – жировая ткань, Dnmt – ДНК-метилтрансфераза, HDAC5 – деацетилаза гистонов, Ac – ацетильная группа, CH₃ – метильная группа. Остальные обозначения – см. текст статьи.

ных микроРНК (*miRs*), представленных во всех метаболически активных тканях [3]. Изначально существовало предположение, что *miRs* являются регуляторами транскрипции, однако впоследствии было доказано, что действие *miRs* реализуется в основном на посттранскрипционном уровне [20, 33]. Считается, что *miRs*, связываясь с мРНК на нетранслируемых участках, ускоряют ее деградацию или блокируют трансляцию. Известно около 9 механизмов подавления трансляции белков под действием *miRs*, причем считается, что все они реализуются в той или иной степени [52]. Наиболее популярным в литературе объяснением эффектов *miRs* является их действие в составе т.н. “РНК-индуцируемого комплекса выключения гена” (RISC) [61], содержащего *miRs*, малые интерферирующие РНК (*siRNA*) и белки группы Argonaute (AGO), представляющие собой эндонуклеазы, вызывающие специфическую деградацию двунитовой РНК [72].

MiRs – это маленькие (в среднем по 22 нуклеотидных остатка) однонитевые РНК, которые образуются путем ограниченного расщепления более длинных РНК-предшественников и локализованы

ны не только внутриклеточно, но и циркулируют в крови, главным образом, в составе липидных микровезикул. Они секретируются адипоцитами, моноцитами и клетками эндотелия и являются компонентами универсального механизма, ответственного за установление коммуникаций между различными видами клеток и за системное распространение патологического процесса. По состоянию на 2014 год в организме человека и лабораторных животных было идентифицировано свыше 1800 *miRs* [59], нуклеотидные последовательности которых представлены в международной базе данных [31]. Последовательности множества *miRs* высоко консервативны и мало различаются у филогенетически далеких видов. Так, например, по данным [31] последовательности *miR-29b-2* мыши и человека полностью идентичны, за исключением отсутствия у последней трех остатков на 3'-конце. Ввиду этого, многие эффекты, выявленные для *miRs* на культурах клеток животных и всевозможных *in vivo* моделях, могут быть, с большей долей вероятности, экстраполированы на человека.

MiRs активно вовлечены в регуляцию липидного обмена. Значительная часть *miRs* с установленной физиологической функцией обладают способностью усиливать адипо- и атерогенез, хотя есть и такие *miRs*, которые могут подавлять эти процессы. К числу “адипогенных” принадлежит полифункциональная *miR-122*, ключевой активатор синтеза холестерина и жирных кислот в печени. Ингибирование ее синтеза на модели АОЖ у мышей приводило к снижению уровня холестерина плазмы крови, существенному облегчению симптомов стеатоза печени, подавлению экспрессии таких липогенных генов, как синтаза жирных кислот (*FAS*), ацетил-КоА карбоксилаза типа 2 (*ACC2*), стеарил-КоА-десатураза 1 (*SCD-1*) и др. [21].

Синтез *miR-143* повышается в преадипоцитах человека, дифференцирующихся в зрелые адипоциты, а также при аналогичных процессах в культуре мышечных преадипоцитов 3T3-L1 [22, 36]. В работе [4] с использованием этой же *in vitro* модели показано, что в процессе адипогенеза возрастает синтез *miR-146b*. Наиболее вероятной мишенью этой *miR* является сиртуин 1 (*SIRT1*). Предполагается, что *miR-146b* подавляет экспрессию *SIRT1* и, соответственно, опосредуемое им деацетилирование транскрипционного фактора FOXO1. Ацетилированная форма FOXO1 имеет сниженную активность, и *miR-146b*, подавляя этот механизм, оказывает адипогенное действие.

Система сиртуинов (деацетилаз гистонов, роль которой рассмотрена в предыдущем разделе) является также объектом воздействия *miR-486-5p*, которая по данным [42] экспрессируется в мезенхимальных стволовых клетках, происходящих из жировой ткани, выделенной от старых людей (линия hADSC). При инкубировании этих клеток *in vitro* с избытком глюкозы запускался синтез *miR-486-5p*. В клетках печени экспрессия *SIRT1* подавляется под действием *miR-181a* и, напротив, снижение уровня *miR-181a* приводит к возрастанию экспрессии *SIRT1*. На модели АОЖ у мышей супрессия *miR-181a* была способна улучшить гомеостаз глюкозы за счет увеличения чувствительности клеток к инсулину [81].

Экспрессия *miR-335* была в наибольшей степени, в сравнении с другими изученными *miRs*, положительно сопряжена с развитием Ож [53], что было установлено методами Northern-блоттинга и количественной ПЦР “в реальном времени”. У мышей C57Bl/6 наиболее высокая экспрессия этой *miR* отмечалась в БеЖТ, а также в головном мозге, легких, сердце и скелетных мышцах; в печени она была, напротив, относительно невелика. Однако, у происходящих от этой линии генетически предрасположенных к Ож db/db мышей, экспрессия в печени *miR-335* резко (в 3–5 раз) возрастала. Это коррелировало с накоплением

триглицеридов и холестерина в печени. Еще более сильным было у этих мутантных мышей усиление экспрессии *miR-335* в БеЖТ.

MiR-27b печеночного происхождения была идентифицирована у мышей C57BL/6J в качестве по-разному экспрессируемой в зависимости от потребления сбалансированного, либо т.н. “западного” (Western) ВЖР [74]. В дальнейшем было обнаружено, что эта *miR* непосредственно регулирует экспрессию таких вовлеченных в метаболизм липидов генов, как *Ppar-γ*, *Angpt3*, *Ndst1* и *Gram*. Интронная *miR-378/378**, встроенная в ген коактиватора 1b (*PGC-1b*) рецептора PPAR-γ, согласованно экспрессируется в ходе адипогенеза в тех же тканях, что и этот рецептор [26]. Специфическими мишенями данной *miR* были экспрессия генов *Crot* (карнитин-О-ацетилтрансфераза) и *Med13* (субъединица медиаторного комплекса, полифункциональный белок, участвующий, в числе прочего, в обмене тиреоидных гормонов) [11]. Авторы работы, используя мышей с нокаутом *miR-378/378**, показали, что эти животные были устойчивы к развитию Ож, когда им давали ВЖР, причем у них отмечалась повышенная интенсивность метаболизма жирных кислот.

MiR-107 воздействовала на ген синтазы жирных кислот (*Fasn*) так, что при этом возрастало накопление триглицеридов в клетках печени [8]. Мишенью *miR-205* является ацил-КоА синтаза жирных кислот с большой длиной цепи (*Acs11*) [17]. По данным [54] *miR-24* антагонистична в отношении синтеза трансмембранного белка *INSIG1*, ответственного за удержание липогенного транскрипционного фактора SREBP от поступления в комплекс Гольджи и далее, после процессинга, в ядро клетки. Экспрессия *miR-185* повышается у мышей на ВЖР, причем ее мишенью является *SREBP2*, а синтез самой этой *miR* регулируется на транскрипционном уровне под действием SREBP-1c [79].

MiR-34a рассматривается в качестве фактора, ингибирующего действие ростовых факторов фибробластов FGF15 и FGF19, участвующих в регуляции энергетического обмена и предотвращении Ож. У мышей, которым вводили синтетические антисмысловые последовательности для *miR-34a*, снижалось накопление триглицеридов и повышались запасы гликогена в печени, возрастала инсулиновая чувствительность. Напротив, при Ож отмечено аномальное повышение экспрессии этой *miR* [23].

В отличие от перечисленных *miRs*, стимулирующих процессы адипогенеза, продукция *miR-27* (*miR-27a* по классификации [31]) снижается в ходе дифференцировки жировой ткани [45]. В эксперименте с дифференцировкой преадипоцитов 3T3-L1 *miR-27a* ингибировала экспрессию *Pparγ* и С/ЕВРа (энхансер-связывающего белка альфа)

[82]. Эта *miR* была также идентифицирована как важный регулятор адипогенеза бурой жировой ткани (БуЖТ), воздействующий на ряд ее транскрипционных факторов, таких как PRDM16, PPAR α и CREB [66]. Кроме этого, *miR-27* ингибирует адипогенез в мезенхимальных стволовых клетках hADSCs [38]. Таким образом, *miR-27*, имеющая значительную гомологию последовательности с рассмотренной выше *miR-27b*, обладает, в отличие от последней, отчетливой антиадипогенной функцией в жировой ткани.

MiR-199a-3p способна по данным [15] оказывать подавляющее действие на накопление триглицеридов и экспрессию липогенных генов в печени мышей C57BL/6J. В качестве мишени воздействия данной *miR* был идентифицирован специфический липогенный белковый фактор (*Sp1*).

Роли *miR-137* и *miR-363* в адипогенезе были изучены на рассмотренной выше *in vitro* модели клеток hADSC. Первая из этих *miRs* ингибирует пролиферацию и адипогенез в hADSCs, воздействуя на ген, который кодирует фактор контроля деления клеток CDC42, а вторая ингибирует рост и пролиферацию hADSCs, блокируя переход от клональной экспансии к конечной дифференцировке [62].

У мышей с групповым нокаутом кластера *miR-200b/a/429*, получавших как сбалансированный рацион, так и ВЖР, возрастала склонность к набору жировой массы тела, снижались чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе. Следствием дефицита указанных *miRs* было подавление липолиза в адипоцитах и снижение чувствительности жировой ткани к синтетическому агонисту β -адренорецепторов CL-316, 243 [70].

Повышенная экспрессия *miR-145* ингибирует дифференцировку и накопление триглицеридов в ходе дифференцировки адипоцитов свиньи [29]. Экспрессия *miR-540* снижается в ходе дифференцировки крысиных стволовых клеток в адипоциты. При этом *miR-540* подавляет адипогенез, регулируя экспрессию PPAR γ [12].

Ряд идентифицированных *miRs* обладают сложным, амбивалентным характером влияния на адипогенез. Так, *miR-21* дифференцированно экспрессируется в БуЖТ в ходе развития Ож у мышей и может играть две функциональные роли: при низких уровнях *miR-21* на ранних стадиях Ож происходит пролиферация предшественников адипоцитов, а высокие уровни этой *miR* на поздних стадиях Ож вносят вклад в усиление адипогенной дифференцировки. Специфической мишенью *miR-21* является STAT3, ингибирование которого снижает адипогенную дифференцировку [41].

Стволовые клетки стромы жировой ткани дифференцируются в адипоциты благодаря серии регулируемых стадий, которые являются мишенью воздействия *miR-143*, опосредуемого MAP2K5-ERK5

сигнальным путем. Увеличение экспрессии *miR-143* может ингибировать адипогенез на ранней стадии дифференцировки и, напротив, усилить его на поздних стадиях (подавление роста и конечная дифференцировка). Предполагаемый механизм состоит в том, что *miR-143* регулирует переход от клональной экспансии к конечной дифференцировке, что создает потенциальную мишень для терапевтического воздействия на эти процессы [13].

MiR-224-5p меняет функцию в зависимости от стадии дифференцировки адипоцитов [58]. На ранних стадиях адипогенеза эта *miR* присутствует в малых количествах, однако ее количество значительно возрастает на поздних стадиях. В ходе терминальных стадий дифференцировки *miR-224-5p* может регулировать метаболизм жирных кислот, воздействуя на ACSL4 (синтетазу ацил-КоА с большой длиной цепи), что приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот.

Ряд *miRs* играют важную роль в термогенезе и функции бурой жировой ткани (БуЖТ). Так, *miR-26a/b* определяют развитие БуЖТ у мышей, причем их мишенью является ген пептидазы, осуществляющей высвобождение растворимой формы TNF- α – цитокина, активирующего процессы энергетического катаболизма и термогенеза [39]. Выработка *miR-26a* значительно усиливается при холодовом воздействии, требующем повышенной выработки тепла для поддержания постоянной температуры тела. Высказывается предположение, что модуляция уровней *miR-26a in vivo* может быть использована для сдвига обмена в БуЖТ в сторону большего расхода энергии. При этом в работе [24] было показано снижение экспрессии *miR-26a* у людей и мышей с Ож. *MiR-26a* повышает чувствительность к инсулину, за счет чего снижает глюконеогенез и синтез жирных кислот в печени мышей с Ож. С другой стороны, подавление *miR-26a* у мышей, получавших обычный рацион, приводит к нарушению инсулиновой чувствительности, повышенной продукции глюкозы и увеличению синтеза жирных кислот. В тестах *in vitro* и *in vivo* были идентифицированы гены, являющиеся мишенями этой *miR*, такие, как вовлеченные в глюконеогенез *Tcf7l2* и *Pck1*, участвующие в биосинтезе жирных кислот *Acs13*, *Acs14* и ответственные за передачу инсулинового сигнала *Gsk3b*, *PKCd* и *PKCq*. По данным [77] экспрессия *miR-26a* при Ож снижена в хондроцитах ткани хряща суставов, что рассматривается как один из патогенетических признаков сопутствующего развития остеоартрита.

Пролиферацию БуЖТ также усиливает *miR-196a*, которая вызывает дифференцировку преадипоцитов в бурые адипоциты посредством ингибирования гена *Hoxc8*, функционально связанного с белым жиром. *Hoxc8* представляет собой репрессор фактора C/EBP β , который, в свою очередь, яв-

на [78], и *ETS1* – транскрипционный фактор, влеченный в метаболический гомеостаз и инсулиновую резистентность [80].

С помощью полнотранскриптомного скрининга тканей генетически предрасположенных к Ож мышей db/db (с нокаутом гена, кодирующего рецептор лептина) было отмечено значительное повышение в сравнении с мышами нормального генотипа C57Bl/6 уровней экспрессии *miR-335* (в 4,7 раза), *miR-183*, *miR-212*, *miR-328*, *miR-207*, *miR-19a*, *miR-434*, *miR-326*, *miR-409* и *miR-467* и, напротив, подавление – *miR-384* (в 26 раз), *miR-133*, *miR-137*, *miR-33*, *miR-129*, *miR-34c*, *miR-142*, *miR-448*, *miR-144*, *miR-146* [53].

Можно предположить, что в патогенезе Ож участвуют и другие *miRs*, однако их точная роль неизвестна.

Схема основных воздействий *miRs* на обмен липидов, развитие БеЖТ, БуЖТ, контроль массы тела и ожирения, представлена на рис. 2.

Установление уникальных профилей *miRs*, характерных для клеток различных типов, создало возможность разработки на этой основе транскрипционных подходов к регуляции продукции *miRs*, являющихся эффекторами процессов липогенеза при Ож, атеросклерозе и неалкогольном стеатогепатите. Так, был получен новый класс молекул, называемых “antagomirs”, которые способны заставить “замолчать” эндогенные *miRs* [33]. Они представляют собой синтетические короткие РНК, комплементарные определенным последовательностям мРНК, являющимся мишеням действия *miRs*. “Antagomirs” могут быть химически модифицированы, с целью повысить их стойкость к биодеградации. Считается, что они также способны необратимо связываться с *miRs*, но это предположение требует подтверждения. В противоположность этому, существуют и подходы, позволяющие активировать *miRs* с помощью специфических т.н. *miR*-миметиков. Их функциональный участок идентичен соответствующему активному участку *miRs*, а нефункциональный присоединяет некую эффекторную молекулу, например, холестерин, благодаря чему многократно усиливается их захват клетками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетическое наследование играет важную роль в регуляции активности генов липидного и энергетического обмена, связанных с патогенезом Ож. В его основе лежит энзиматическая модификация ядерного хроматина, состоящая, главным образом, в метилировании/деметиляции ДНК и различная химическая модификация гистонов. Повышение степени метилирования ДНК рассматривается как один из основных механизмов “молчания” генов, ответственных за дифферен-

цировку преадипоцитов в адипоциты БеЖТ, синтез и накопление триглицеридов, инсулиновую резистентность, воспалительные реакции в жировой ткани. В результате внедрения ацильных и других функциональных групп в гистоны понижаются их основные свойства, и ослабляется их связывание с промотерными участками “генов Ож”, что приводит к усилению их транскрипционной активности. Разрабатываются подходы к диетической коррекции нарушенных при Ож эпигенетических механизмов, включая увеличение поступления с пищей соединений – доноров метильных групп. Происходящие в гаметах (главным образом, в яйцеклетках) эпигенетические изменения “наследственной плазмы” приводят к передаче от матери к ее потомству ряда фенотипических признаков Ож. Однако результат такого эпигенетического “наследования” является нестойким и утрачивается в последующих поколениях в отсутствие внешних адипогенных факторов.

В качестве универсальных регуляторов активности генов, связанных с дифференцировкой жировой ткани, адипо- и ангиогенезом, синтезом и утилизацией липидов выступают многочисленные *miRs*, которые характеризуются органоспецифическим профилем экспрессии и оказывают свое действие как местно в органах и тканях (внутриклеточно), так и системно, циркулируя в составе липидных микровезикул в крови. Структура более чем 1800 идентифицированных *miRs* высоко консервативна и мало различается у человека и других млекопитающих, что косвенно указывает на общие для разных видов физиологические механизмы их действия. По современным представлениям *miRs* проявляют свои эффекты на посттранскрипционном уровне, блокируя трансляцию мРНК или усиливая их деградацию. Большинство *miRs*, для которых доказано влияние на процессы адипогенеза, выступают в роли стимуляторов роста жировой ткани, накопления жира и развития инсулиновой резистентности, однако известен и ряд *miRs*, проявляющих противоположные этому виды активности. Секвенирование последовательности большого числа *miRs* наряду с установлением их функций позволило разработать новый класс фармакологических препаратов, включая синтетические антагонисты и агонисты отдельных *miRs*. Многие из *miRs* рассматриваются как удобные маркеры метаболических нарушений при Ож как в клинике, так и на экспериментальных *in vivo* моделях.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного фонда № 17-16-01043 “Поиск эффекторных звеньев метаболизма, регулируемых алиментарными факторами при ожирении, для разработки инновационных специализированных пищевых продуктов”.

Список основных сокращений

АОЖ – алиментарное ожирение; БеЖТ – белая жировая ткань; БуЖТ – бурая жировая ткань; ВЖР – высокожировой рацион; Ож – ожирение; *miRs* – микроРНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Новикова Л.В., Климина Г.М. Влияние характера питания на Sirtuin1-опосредованное изменение метаболических процессов // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85. № 4. С. 5–13.
2. Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J. et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome // *J. Mol. Endocrinol.* 2008. V. 41. № 2. P. 91–102.
3. Abente E.J., Subramanian M., Ramachandran V., Najaifi-Shoushtari S.H. MicroRNAs in obesity-associated disorders // *Arch. Biochem. Biophys.* 2016. V. 589. P. 108–119.
4. Ahn J., Lee H., Jung C.H. et al. MicroRNA-146b promotes adipogenesis by suppressing the SIRT1-FOXO1 cascade // *EMBO Mol. Med.* 2013. V. 5. № 10. P. 1602–1612.
5. Arner E., Mejhert N., Kulyte A. et al. Adipose tissue MicroRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity // *Diabetes*. 2012. V. 61. № 8. P. 1986–1993.
6. Attig L., Vige A., Gabory A. et al. Dietary alleviation of maternal obesity and diabetes: increased resistance to diet-induced obesity transcriptional and epigenetic signatures // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 6. Article ID e66816.
7. 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. P. e14040.
8. Bhatia H., Verma G., Datta M. MiR-107 orchestrates ER stress induction and lipid accumulation by post-transcriptional regulation of fatty acid synthase in hepatocytes // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1839. № 4. P. 334–343.
9. Borengasser S., Kang P., Faske J. et al. High fat diet and *in utero* exposure to maternal obesity disrupts circadian rhythm and leads to metabolic programming of liver in rat offspring // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 1. P. e84209.
10. Bricambert J., Miranda J., Benhamed F. et al. Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator P300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice // *J. Clin. Investig.* 2010. V. 120. № 12. P. 4316–4331.
11. Carrer M., Liu N., Grueter C.E. et al. Control of mitochondrial metabolism and systemic energy homeostasis by microRNAs 378 and 378* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012. V. 109. № 38. P. 15330–15335.
12. Chen L., Chen Y., Zhang S. et al. MiR-540 as a novel adipogenic inhibitor impairs adipogenesis via suppression of PPAR γ // *J. Cell. Biochem.* 2015. V. 116. № 6. P. 969–976.
13. Chen L., Hou J., Ye L. et al. MicroRNA-143 regulates adipogenesis by modulating the MAP2K5- ERK5 signaling // *Sci Rep*. 2014. V. 4. P. 3819.
14. Chen Y., Siegel F., Kipschull S. et al. MiR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 1769.
15. Cheng Y., Huang L., Ping J. et al. MicroRNA-199a-3p attenuates hepatic lipogenesis by targeting Sp1 // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9. № 4. P. 1905–1913.
16. Cordero P., Gomez-Uriz A.M., Campion J. et al. Dietary supplementation with methyl donors reduces fatty liver and modifies the fatty acid synthase DNA methylation profile in rats fed an obesogenic diet // *Genes Nutr.* 2013. V. 8. № 1. P. 105–113.
17. Cui M., Wang Y., Sun B. et al. MiR-205 modulates abnormal lipid metabolism of hepatoma cells via targeting acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (ACSL1) mRNA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 444. № 2. P. 270–275.
18. Dahlhoff C., Desmarchelier C., Sailer M. et al. Hepatic methionine homeostasis is conserved in C57BL/6N mice on high-fat diet despite major changes in hepatic one-carbon metabolism // *PLoS ONE*. 2013. V. 8. № 3. P. e57387.
19. Dan F., Lasar M.A. Clocks, metabolism, and the epigenome // *Mol. Cell*. 2012. V. 47. № 2. P. 158–167.
20. Deuliis J.A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2016. V. 40. № 1. P. 88–101.
21. Esau C., Davis S., Murray S.F. et al. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting // *Cell Metab.* 2006. V. 3. № 2. P. 87–98.
22. Esau C., Kang X., Peralta E. et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 50. P. 52361–52365.
23. Fu T., Kemper J.K. MicroRNA-34a and impaired FGF19/21 signaling in obesity // *Vitam. Horm.* 2016. V. 101. P. 175–196.
24. Fu X., Dong B., Tian Y. et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 6. P. 2497–2509.
25. Gaudet A.D., Fonken L.K., Gushchina L.V. et al. MiR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 22862.
26. Gerin I., Bommer G.T., McCoin C.S. et al. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 299. № 2. P. E198–E206.
27. Gomes J.L.P., Fernandes T., Soci U.P.R., Silveira et al. Obesity downregulates microRNA-126 inducing capillary rarefaction in skeletal muscle: effects of aerobic exercise training // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. V. 2017. Article ID 2415246.
28. Gong Y.Y., Liu Y.Y., Li J. et al. Hypermethylation of Cox5a promoter is associated with mitochondrial dys-

- function in skeletal muscle of high fat diet-induced insulin resistant rats // PLoS ONE. 2014. V. 9. № 12. P. e113784.
29. Guo Y., Chen Y., Zhang Y. et al. Up-regulated miR-145 expression inhibits porcine preadipocytes differentiation by targeting IRS1 // Int. J. Biol. Sci. 2012. V. 8. № 10. P. 1408–1417.
 30. Hoile S.P., Irvine N.A., Kelsall C.J. et al. Maternal fat intake in rats alters 20:4n-6 and 22:6n-3 status and the epigenetic regulation of Fads2 in offspring liver // J. Nutr. Biochem. 2013. V. 24. № 7. P. 1213–1220.
 31. Homo sapiens miRNAs in the miRBase at Manchester University, http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa.
 32. Horii T., Morita S., Kimura M., Hatada I. Epigenetic regulation of adipocyte differentiation by a Rho guanine nucleotide exchange factor, WEGF // PLoS One. 2009. V. 4. № 6. Article ID e5809.
 33. Hulsmans M., De Keyser D., Holvoet P. MicroRNAs regulating oxidative stress and inflammation in relation to obesity and atherosclerosis // FASEB J. 2011. V. 25. № 8. P. 2515–2527.
 34. Jeltsch A. Beyond Watson and Crick: DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases // Chem. Bio. Chem. 2002. V. 3. № 4. P. 275–293.
 35. Kabra D.G., Pfuhlmann K., García-Cáceres C. et al. Hypothalamic leptin action is mediated by histone deacetylase 5 // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 10782.
 36. Kajimoto K., Naraba H., Iwai N. MicroRNA and 3T3-L1 pre-adipocyte differentiation // RNA. 2006. V. 12. № 9. P. 1626–1632.
 37. Kamei Y., Suganami T., Ehara T. et al. Increased expression of DNA methyltransferase 3a in obese adipose tissue: studies with transgenic mice // Obesity. 2010. V. 18. № 2. P. 314–321.
 38. Kang T., Lu W., Xu W. et al. MicroRNA-27 (miR-27) targets prohibitin and impairs adipocyte differentiation and mitochondrial function in human adipose-derived stem cells // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. № 48. P. 34394–34402.
 39. Karbiener M., Pisani D.F., Frontini A. et al. MicroRNA-26 family is required for human adipogenesis and drives characteristics of brown adipocytes // Stem Cells. 2014. V. 32. № 6. P. 1578–1590.
 40. Kelsall C.J., Hoile S.P., Irvine N.A. et al. Vascular dysfunction induced in offspring by maternal dietary fat involves altered arterial polyunsaturated fatty acid biosynthesis // PLoS One. 2012. V. 7. № 4. P. e34492.
 41. Kim Y.J., Hwang S.H., Cho H.H. et al. MicroRNA 21 regulates the proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and high-fat diet-induced obesity alters microRNA 21 expression in white adipose tissues // J. Cell. Physiol. 2012. V. 227. № 1. P. 183–193.
 42. Kim Y.J., Hwang S.H., Lee S.Y. et al. MiR-486-5p induces replicative senescence of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and its expression is controlled by high glucose // Stem Cells Dev. 2012. V. 21. № 10. P. 1749–1760.
 43. Kumar M.S., Priyanka J., Prashant M. Microarray evidences the role of pathologic adipose tissue in insulin resistance and their clinical implications // J. Obes. 2011. V. 2011. Article ID 587495.
 44. Lee J.H., Friso S., Choi S.-W. Epigenetic mechanisms underlying the link between non-alcoholic fatty liver diseases and nutrition // Nutrients. 2014. V. 6. № 8. P. 3303–3325.
 45. Lin Q., Gao Z., Alarcon R.M. et al. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis // FEBS J. 2009. V. 276. № 8. P. 2348–2358.
 46. Liu W., Kuang S. MiR-133 links to energy balance through targeting Prdm16 // J. Mol. Cell Biol. 2013. V. 5. № 6. P. 432–434.
 47. Masuyama H., Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression // Endocrinology. 2012. V. 153. № 6. P. 2823–2830.
 48. Meng Q., Ying Z., Noble E. et al. Systems nutrigenomics reveals brain gene networks linking metabolic and brain disorders // EBioMedicine. 2016. V. 7. P. 157–166.
 49. Miao F., Wu X., Zhang L. et al. Histone methylation patterns are cell-type specific in human monocytes and lymphocytes and well maintained at core genes // J. Immunol. 2008. V. 180. № 4. P. 2264–2269.
 50. Mikula M., Majewska A., Ledwon J.K. et al. Obesity increases histone H3 lysine 9 and 18 acetylation at TNF α and CCL2 genes in mouse liver // Int. J. Mol. Med. 2014. V. 34. № 6. P. 1647–1654.
 51. Mori M., Nakagami H., Rodriguez-Araujo G. et al. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells // PLoS Biol. 2012. V. 10. P. e1001314.
 52. Morozova N., Zinovyev A., Nonne N. et al. Kinetic signatures of microRNA modes of action // RNA. 2012. V. 18. № 9. P. 1635–1655.
 53. Nakanishi N., Nakagawa Y., Tokushige N. et al. The up-regulation of microRNA-335 is associated with lipid metabolism in liver and white adipose tissue of genetically obese mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. V. 385. № 4. P. 492–496.
 54. Ng R., Wu H., Xiao H. et al. Inhibition of microRNA-24 expression in liver prevents hepatic lipid accumulation and hyperlipidemia // Hepatology. 2014. V. 60. № 2. P. 554–564.
 55. Nowacka-Woszek J., Pruszyńska-Oszmala E., Szydłowski M. et al. Diet-induced variability of the resistin gene (Retn) transcript level and methylation profile in rats // BMC Genet. 2015. V. 16. P. 113.
 56. Okada Y., Sakaue H., Nagare T., Kasuga M. Diet induced up-regulation of gene expression in adipocytes without changes in DNA methylation // Kobe J. Med. Sci. 2008. V. 54. № 5. P. E241–E249.
 57. Pathak P., Li T., Chiang J.Y. Retinoic acid-related orphan receptor α regulates diurnal rhythm and fasting induction of sterol 12 α -hydroxylase in bile acid synthesis // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. № 52. P. 37154–37165.

58. Peng Y., Xiang H., Chen C. et al. MiR-224 impairs adipocyte early differentiation and regulates fatty acid metabolism // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013. V. 45. № 8. P. 1585–1593.
59. Peterson S.M., Thompson J.A., Ufkin M.L. et al. Common features of microRNA target prediction tools // *Front. Genet.* 2014. V. 5. P. 23.
60. Seki Y., Williams L., Vuguin P.M., Charron M.J. Epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models // *Endocrinology.* 2012. V. 153. № 3. P. 1031–1038.
61. Sen G.L., Blau H.M. Argonaute 2/RISC resides in sites of mammalian mRNA decay known as cytoplasmic bodies // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. № 6. P. 633–636.
62. Shin K.K., Kim Y.S., Kim J.Y. et al. MiR-137 controls proliferation and differentiation of human adipose tissue stromal cells // *Cell Physiol. Biochem.* 2014. V. 33. № 3. P. 758–768.
63. Siebel A.L., Fernandez A.Z., El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes // *Biochem Pharmacol.* 2010. V. 80. № 12. P. 1853–1859.
64. Strakovsky R.S., Zhang X., Zhou D., Pan Y.X. Gestational high fat diet programs hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring rats // *J. Physiol.* 2011. V. 589. Pt. 11. P. 2707–2717.
65. Sun C., Fan J.-G., Qiao L. Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. № 3. P. 5161–5179.
66. Sun L., Trajkovski M. MiR-27 orchestrates the transcriptional regulation of brown adipogenesis // *Metabolism Clin. Exp.* 2014. V. 63. № 2. P. 272–282.
67. Suter M.A., Chen A., Burdine M.S. et al. A maternal high-fat diet modulates fetal SIRT1 histone and protein deacetylase activity in nonhuman primates // *FASEB J.* 2012. V. 26. № 12. P. 5106–5114.
68. Suter M.A., Sangi-Haghpeykar H., Showalter L. et al. Maternal high-fat diet modulates the fetal thyroid axis and thyroid gene expression in a nonhuman primate model // *Mol. Endocrinol.* 2012. V. 26. № 12. P. 2071–2080.
69. Suzuki H., Toyota M., Sato H. et al. Roles and causes of abnormal DNA methylation in gastrointestinal cancers // *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2006. V. 7. № 2. P. 177–185.
70. Tao C., Ren H., Xu P. et al. Adipocyte miR-200b/a/429 ablation in mice leads to high-fat-diet-induced obesity // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 42. P. 67796–67807.
71. Trajkovski M., Ahmed K., Esau C.C., Stoffel M. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16 // *Nat. Cell Biol.* 2012. V. 14. № 12. P. 1330–1335.
72. Turchinovich A., Burwinkel B. Distinct AGO1 and AGO2 associated miRNA profiles in human cells and blood plasma // *RNA Biology.* 2012. V. 9. № 8. P. 1066–1075.
73. Verrier L., Vandromme M., Trouche D. Histone demethylases in chromatin cross-talks // *Biol. Cell.* 2011. V. 103. № 8. P. 381–401.
74. Vickers K.C., Shoucri B.M., Levin M.G. et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia // *Hepatology.* 2013. V. 57. № 2. P. 533–542.
75. Vucetic Z., Kimmel J., Totoki K. et al. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes // *Endocrinology.* 2010. V. 151. № 10. P. 4756–4764.
76. Wu Y., Zuo J., Zhang Y. et al. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 438. № 4. P. 575–580.
77. Xie Q., Wei M., Kang X. et al. Reciprocal inhibition between miR-26a and NF- κ B regulates obesity-related chronic inflammation in chondrocytes // *Biosci. Rep.* 2015. V. 35. № 3. P. e00204.
78. Yamauchi T., Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases // *Cell Metab.* 2013. V. 17. № 2. P. 185–196.
79. Yang M., Liu W., Pellicane C. et al. Identification of miR-185 as a regulator of de novo cholesterol biosynthesis and low density lipoprotein uptake // *J. Lipid Res.* 2014. V. 55. № 2. P. 226–238.
80. Yang Y., Wang Y., Zhou K., Hong A. Constructing regulatory networks to identify biomarkers for insulin resistance // *Gene.* 2014. V. 539. № 1. P. 68–74.
81. Zhou B., Li C., Qi W., Zhang Y., Zhang F., Wu J.X. et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity // *Diabetologia.* 2012. V. 55. № 7. P. 2032–2043.
82. Zuo Y., Qiang L., Farmer S.R. Activation of CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) alpha expression by C/EBP beta during adipogenesis requires a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-associated repression of HDAC1 at the C/ebp alpha gene promoter // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 12. P. 7960–7967.

Changes in Epigenome and Expression of Regulatory MicroRNAs in the Obesity

I. V. Gmoshinski^a, *, S. A. Apryatin^a, D. B. Nikitjuk^a

^aFederal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 109240, Moscow, Russia

*E-mail: gmosh@ion.ru

Received January 12.2018

The role is considered in the review of epigenetics and miRNA (miRs) expression in body mass control and development of obesity (Ob) in mammals. Epigenetic changes are based on the enzymatic modification of nuclear chromatin, consisting mainly in DNA methylation/demethylation and chemical modification of his-

tones. Increasing the degree of DNA methylation is considered as one of the main mechanisms of genes “silence” responsible for the differentiation of preadipocytes into adipocytes, the synthesis and accumulation of triglycerides, insulin resistance, and inflammatory response in adipose tissue. As a result of the introduction of acyclic and other functional groups into histones, their basic properties are reduced, and their binding to the promoter sites of “Ob genes” is weakened, which leads to an increase in their transcriptional activity. The epigenetic changes occurring in gametes can lead to the transfer from the mother to her offspring of a number of Ob phenotypic traits. MiRs act as universal regulators of gene activity associated with differentiation of adipose tissue, adipo- and angiogenesis, synthesis and utilization of lipids. They are characterized by an organ-specific expression profile and exhibit their effects both locally in organs and tissues, and systemically. The structure of more than 1800 identified miRs is highly conservative. miRs are now considered to show their effects at the posttranscriptional level, blocking the translation of mRNA or enhancing its degradation. The majority of miRs for which effects in Ob are proven, act as growth promoters for adipose tissue, fat accumulation, and insulin resistance, although a number of miRs exhibit opposite activities. Many of the miRs are considered to be convenient markers of metabolic abnormalities in Ob, as well as targets of pharmacological effects.

Keywords: obesity, epigenetics, DNA methylation, histones, microRNAs, *in vivo* models