

УДК 616.13.004– 004.6 (575.2) (04)

TRP64ARG ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА  $\beta$ -3-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

А.С. Керимкулова

Рассматривается важная роль в метаболизме липидов и углеводов  $\beta$ -3-адренорецепторов (ADRB3), принадлежащих к классу мембранных рецепторов. Представлен обзор экспериментальных, клинических исследований влияния Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на компоненты метаболического синдрома.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -3-адренорецепторы; Trp64Arg полиморфизм; метаболический синдром; инсулино-резистентность; ожирение.

$\beta$ -адренорецепторы (ADRB) представляют собой класс мембранных протеинов, реагирующих на эндогенные катехоламины – норадреналин и адреналин. ADRB играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем. При этом широко известны два подтипа ADRB –  $\beta$ -1 и  $\beta$ -2 [1].

В 1977 г. Harms et al. [2], исследовав белые адипоциты крыс, выдвинули гипотезу о существовании неких “атипичных” ADRB. Позднее ADRB, расположенные в белых адипоцитах, были названы  $\beta$ -3-адренорецепторами (ADRB3) [3]. Основное подтверждение существования ADRB3 получили Arch et al. [4], изучившие в 1984 г. серию новых  $\beta$ -адренергических лигандов (BRL 26830A, BRL 33725A, BRL 35135A), неспецифичных к классическим  $\beta$ -рецепторам, но эффективных у мышей с выраженным ожирением и диабетом. ADRB3 были клонированы Emorine et al. в 1989 г. [5].

В настоящее время присутствие специфичных мРНК ADRB3 человека установлено в различных органах: сердце, мочевом пузыре, мочеточнике, скелетной мускулатуре, головном мозге, желчном пузыре, предстательной железе, кишечнике, желудке, миометрии, кавернозных телах [6, 7]. Но особую роль играет белая и бурая жировая ткань, где ADRB3 являются преобладающим подтипом рецепторов и регулируют опосредованные норадреналином изменения в процессах липолиза и термообразования [5].

Так же как  $\beta$ -1- и  $\beta$ -2-адренорецепторы, ADRB3 относятся к большому семейству рецепторов, связанных с G-протеинами [8]. Стимуляция  $\beta$ -3-агонистами активирует фермент аденилатциклазу, которая в свою очередь, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ, усиливает процессы липолиза в белой жировой ткани и про-

дукцию тепла в бурой жировой ткани [8]. Снижение активности ADRB3 приводит к замедлению окисления и повышенному накоплению жиров в белой жировой ткани, по всей видимости, способствуя развитию ожирения [9]. Согласно данным экспериментальных исследований, снижение экспрессии ADRB3 в жировой ткани грызунов [10] приводило к фенотипу с ожирением и инсулинорезистентностью (ИР).

Как известно, существуют два вида жировой ткани: бурая и белая [8]. Бурая жировая ткань у человека обнаруживается преимущественно в период новорожденности (в межлопаточной зоне), а у представителей фауны (некоторые виды грызунов и впадающие в спячку животные) – присутствует на протяжении всей жизни [8]. Белая и бурая жировая ткань иннервируются симпатической нервной системой [11]. При этом бурые адипоциты отличаются обильной симпатической иннервацией [8]. Активация катехоламинами ADRB3 в белой жировой ткани ускоряет липолиз и высвобождение свободных жирных кислот, а в бурой жировой ткани усиливает термообразование [8].

Участие ADRB3 в углеводном обмене изучалось на животных моделях грызунов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с применением  $\beta$ -3-агонистов. В экспериментальных исследованиях длительное использование  $\beta$ -3-агонистов у грызунов приводило к снижению гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии [12], ускоряло стимулированное инсулином усвоение глюкозы [13]. При этом следует отметить селективность ADRB3 в нормализации углеводного обмена. Так, различные  $\beta$ -3-агонисты оказались эффективными в снижении гипергликемии при химически (стрептозотоцином или аллоксаном) вызванном диабете у грызунов, в то время как у нормогликемических

животных уровень сахара крови оставался неизменным [14]. Антидиабетические эффекты  $\beta$ -3-агонистов у животных могут быть обусловлены различными механизмами: стимуляцией секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы; повышением чувствительности к инсулину периферических тканей в ответ на увеличение экспрессии переносчиков глюкозы или инсулиновых рецепторов, а также увеличением локального кровотока; уменьшением высвобождения глюкозы печенью; увеличением инсулиннезависимого захвата глюкозы и ее утилизацией в тканях (в бурой и белой жировой ткани, скелетных мышцах) [14].

Ген ADRB3 локализован в коротком плече 8-й хромосомы и кодирует 396 аминокислот. В 1995 г. одновременно три группы ученых описали однонуклеотидный полиморфизм гена ADRB3, представляющий собой замену триптофана на аргинин в 64-м кодоне (Trp64Arg), в начале первой внутриклеточной петли рецептора [15–17]. При этом мутантные гомозиготы Arg64 характеризовались абдоминальным ожирением, резистентностью к инсулину, склонностью к накоплению веса и раннему началу инсулиннезависимого СД [15–17]. В последующем наличие аллели Arg64 было изучено во многих популяциях. Частота аллели колеблется от 30 % у индейцев пима, 19 % – у японцев до 4,7 % – у французов [18].

Результаты исследований влияния Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на липидный и углеводный обмен неоднозначны. При изучении висцеральных адипоцитов пациентов гомозигот Arg64, в сравнении с гомозиготами Trp64, выявлено десятикратное замедление липолитического ответа на воздействие агониста ADRB3 – CGP12177 [19]. С другой стороны, Umekawa et al. [20], изучив жировые клетки сальника у гомозигот Arg64, не нашли различий в мощности и реактивности липолиза в ответ на изопrenalин или CGP12177.

Snitker et al. [21] вводили изопrenalин в подкожную жировую ткань абдоминальной области индейцам пима и не обнаружили генотип-зависимых различий в интенсивности липолиза (базального и стимулированного введением агониста ADRB3). В то же время Melis et al. [22], исследовав пациентов без артериальной гипертензии, дислипидемии и диабета, отметили, что у гетерозигот Trp64Arg, в отличие от гомозигот Trp64, в ответ на инфузию низких доз норадреналина наблюдались гипертриглицеридемия, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот и диастолического артериального давления.

Для понимания возможного влияния Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на толерантность

к глюкозе и чувствительность к инсулину рассмотрим ряд проведенных клинических исследований среди пациентов различных возрастных групп. Результаты оказались противоречивыми. Так, Christiansen et al. [23] выявили гипергликемию и снижение инсулина в крови у дизиготных близнецов (65–74 года), гетерозигот Trp64Arg. Однако генотип-зависимые различия в содержании сахара и инсулина плазмы натощак не подтвердились при исследовании молодых (18–32 года) пациентов [24], а также больных СД 2 типа в возрасте 55–75 лет [25]. Хотя в исследованиях не обнаружено генотип-зависимых различий в содержании сахара и инсулина [25], Urhammer et al. [24] выявили повышенный уровень С-пептида в крови и низкую чувствительность к инсулину у пациентов с генотипом Arg64Arg.

Влияние генетического полиморфизма Trp64Arg на функции ADRB3 традиционно изучалось с помощью  $\beta$ -агонистов. При использовании селективного агониста ADRB3 – L-755,705 у гомозигот Arg64 и гетерозигот Trp64Arg по сравнению с гомозиготами Trp64 отмечалось ухудшение липолиза в жировых клетках сальника [20]. При исследовании изопrenalина, норадреналина и CGP12176 липолиз не отличался среди генотипов [26].

Присутствие рецессивной аллели Arg64, по-видимому, способствует развитию дислипидемии, ожирения и ИР. Например, при обследовании датчанок в постменопаузе у носительниц аллели Arg64 выявлен сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) [27], а у здоровых японских мужчин и женщин – высокий холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) [28]. С другой стороны, Urhammer et al. [24] выявили повышенный уровень холестерина, ЛПНП-ХС и триглицеридов (ТГ) крови у носителей Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3. По всей видимости, аллель Arg64 оказывает неблагоприятное влияние на липидный обмен, что может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Данные о влиянии Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 на развитие ожирения противоречивы. В мета-анализе 23-х исследований (общее количество включенных пациентов – 7399) взаимосвязи Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с индексом массы тела (ИМТ) не обнаружено [29]. Kurokawa et al. провели мета-анализ 97 исследований [30] и выявили ассоциацию генетического варианта Trp64Arg с ИМТ среди жителей Восточной Азии, но не у европейцев [30]. При исследовании группы европейцев с ожирением у носителей аллели Arg64 выявлены повышенные ИМТ

и окружность талии [31]. В исследовании Gjessing et al. [32] в группе датчан у носителей аллели Arg64 высокого риска ожирения не было, но выявлена ассоциация с риском развития СД 2 типа, ИР и нарушенной толерантности к глюкозе. В другом исследовании у носителей аллели Arg64 отмечены повышенные уровни ТГ, сахара и инсулина крови [33].

Таким образом, результаты исследований указывают на этнические и гендерные различия в фенотипических проявлениях Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3. Например, у японских мужчин, в гетерозиготах Trp64Arg по сравнению с гомозиготами Trp64 отмечен сниженный уровень окисления жиров, хотя у женщин взаимосвязи генотипа с окислением жиров не отмечено [34]. При исследовании датчанок [27], в отличие от мужчин [35], ассоциации Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 с риском развития метаболического синдрома не было.

Симпатическая нервная система играет ключевую роль в регуляции артериального давления, обмена веществ и энергии. К настоящему времени клонированные в 1989 г. ADRB3 продолжают подвергаться всестороннему изучению. Повышенный интерес обусловлен участием ADRB3 в углеводном и липидном обмене. Безусловно, метаболические проявления считаются наиболее интересными эффектами стимуляции ADRB3. В настоящее время подробно описано распределение ADRB3 по органам и системам, участие в физиологических процессах, болезненные состояния и терапевтические перспективы применения селективных  $\beta$ -3-агонистов для лечения диабета и ожирения.

Генетическая изменчивость ADRB3 является предметом интенсивных исследований. По-видимому, аллель дикого (немутантного) типа обладает благоприятными или защитными эффектами по отношению к физиологическим маркерам метаболического синдрома и ожирения, в то время как рецессивный аллель (Arg64) имеет отношение к прогнозированию ожирения. Последнее заслуживает упоминания благодаря потенциалу неисследованных взаимодействий между генами, а также уникальным перспективам эволюционного многообразия специфических этнических и расовых популяций.

Определение связи между изменчивостью генов-кандидатов и физиологическими последствиями у здоровых индивидуумов до появления болезни может помочь в предупреждении риска развития заболевания. Растущая информация об изменчивости генов адренергических рецепторов иллюстрирует указанный потенциал.

### Литература

1. Bylund D.B., Eikenberg D.C., Hieble J.P., et al. IV. International Union of Pharmacology: nomenclature of adrenoceptors // *Pharmacol Rev.* 1994. V. 46. P. 212–136.
2. Harms H.H., Zaagsma J., De Vente J. Differentiation of beta-adrenoceptors in right atrium, diaphragm and adipose tissue of the rat, using stereoisomers of propranolol, alprenolol, nifenalol and practolol // *Life Sci.* 1977. V. 21. P. 123–8.
3. Tan S., Curtis-Prior P.B. Characterization of the betaadrenoceptor of the adipose cell of the rat // *Int J Obes.* 1983. V. 7. P. 409–14.
4. Arch J.R., Ainsworth A.T., Cawthorne M.A., et al. Atypical beta-adrenoceptor on brown adipocytes as target for antiobesity drugs // *Nature.* 1984. V. 309. P. 163–5.
5. Emorine L.J., Marullo S., Briand-Sutren M.M., et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor // *Science.* 1989. V. 245. P. 1118–21.
6. Rodriguez M., Carillon C., Coquerel A., et al. Evidence for the presence of beta 3-adrenergic receptor mRNA in the human brain // *Brain Res Mol Brain Res.* 1995. V. 29. P. 369–75.
7. Chamberlain P.D., Jennings K.H., Paul F., et al. The tissue distribution of the human  $\beta$ 3-adrenoceptor studied using a monoclonal antibody: direct evidence of the  $\beta$ 3-adrenoceptor in human adipose tissue, atrium and skeletal muscle // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999. V. 23. P. 1057–65.
8. Coman O.A., Păunescu H., Ghiță I., et al. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches // *Romanian J of Morphology and Embryology.* 2009. V. 50. P. 169–79.
9. Proenza A.M., Poissonnet C.M., Ozata M. et al. Association of sets of alleles of genes encoding b3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000. V. 24. P. 93–100.
10. Collins S., Daniel K.W., Rohlf E.M. Depressed expression of adipocyte  $\beta$ -adrenergic receptors is a common feature of congenital and diet-induced obesity in rodents // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999. V. 23. P. 669–77.
11. Fliers E., Kreier F., Voshol P.J., et al. White adipose tissue: getting nervous // *J Neuroendocrinol.* 2003. V. 15. P. 1005–10.
12. Yoshida T., Sakane N., Wakabayashi Y., et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of CL 316,243, a highly specific beta 3-adrenoceptor agonist in yellow KK mice // *Life Sci.* 1994. V. 54. P. 491–8.

13. *De Souza C.J., Hirshman M.F., Horton E.S.* CL-316,243, a beta3-specific adrenoceptor agonist, enhances insulin-stimulated glucose disposal in nonobese rats // *Diabetes*. 1997. V. 46. P. 1257–63.
14. *Milagro F.I., Gomez-Ambrosi J., Forga L., Martinez J.A.* A beta3-adrenergic agonist increases muscle GLUT1/ GLUT4 ratio, and regulates liver glucose utilization in diabetic rats // *Diabetes Obes Metab*. 1999. V. 1. P. 97–104.
15. *Clement K., Vaisse C., Manning B.S., et al.* Genetic variation in the  $\beta$ 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity // *N Engl J Med*. 1995. V. 333. P. 352–4.
16. *Walston J., Silver K., Bogardus C., et al.* Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene // *N Engl J Med*. 1995. V. 333. P. 343–347.
17. *Widen E., Lehto M., Kanninen T., et al.* Association of a polymorphism in the  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns // *N Engl J Med*. 1995. V. 333. P. 348–51.
18. *Strosberg A.D.* Association of  $\beta$ 3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status // *Trends Pharmacol Sci*. 1997. V. 18. P. 449–54.
19. *Hoffstedt J., Poirier O., Thorne A., et al.* Polymorphism of the human  $\beta$ 3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function // *Diabetes*. 1999. V. 48. P. 203–5.
20. *Umekawa T., Yoshida T., Sakane N., et al.* Trp64Arg mutation of  $\beta$ 3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes // *Diabetes*. 1999. V. 48. P. 117–20.
21. *Snitker S., Odeleye O.E., Hellmer J., et al.* No effect of the Trp64Arg  $\beta$ 3-adrenoceptor variant on in vivo lipolysis in subcutaneous adipose tissue // *Diabetologia*. 1997. V. 40. P. 838–42.
22. *Melis M.G., Secchi G., Brizzi P., et al.* The Trp64Arg  $\beta$ 3-adrenergic receptor amino acid variant confers increased sensitivity to the pressor effects of noradrenaline in Sardinian subjects // *Clin Sci*. 2002. V. 103. P. 397–402.
23. *Christiansen C., Poulsen P., Beck-Nielsen H.* The Trp64Arg mutation of the adrenergic  $\beta$ 3 receptor gene impairs insulin secretion: a twin study // *Diabet Med*. 1999. V. 16. P. 835–40.
24. *Urhammer S.A., Clausen J.O., Hansen T., et al.* Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene // *Diabetes*. 1996. V. 45. P. 1115–20.
25. *Janssen J.A., Koper J.W., Stolk R.P., et al.* Lack of associations between serum leptin, a polymorphism in the gene for the  $\beta$ 3-adrenergic receptor and glucose tolerance in the Dutch population // *Clin Endocrinol*. 1998. V. 49. P. 229–34.
26. *Vrydag W., Alewijnse A.E., Michel M.C.* Do gene polymorphisms alone or in combination affect the function of human  $\beta$ 3-adrenoceptors? // *Br J Pharmacol*. 2009. V. 156. P. 127–34.
27. *Dunajska K., Lwow F., Milewicz A., et al.*  $\beta$ 3-Adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women // *Gynecol Endocrinol*. 2008. V. 24. P. 133–38.
28. *Kotani K., Sakane N., Kurozawa Y., et al.* Polymorphism of Trp64Arg in  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene and serum LDL-cholesterol concentrations in healthy Japanese // *Ann Clin Biochem*. 2008. V. 45. P. 313–15.
29. *Allison D.B., Heo M., Faith M.S., Pietrobelli A.* Meta-analysis of the association of the Trp64Arg polymorphism in the beta3-adrenergic receptor with body mass index // *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998. V. 22. P. 559–66.
30. *Kurokawa N., Young E.H., Oka Y., et al.* The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals // *Int J Obes*. 2008. V. 32. P. 1240–9.
31. *De Luis D.A., Aller R., Izaola O., et al.* Relation of Trp64Arg polymorphism of  $\beta$ 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients // *Ann Nutr Metab*. 2008. V. 52. P. 267–71.
32. *Gjesing A.P., Andersen G., Borch-Johnsen K., et al.* Association of the  $\beta$ 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: studies of 7605 middle-aged white people // *Mol Genet Metab*. 2008. V. 94. P. 90–7.
33. *Ueno T., Takahashi Y., Matsumoto T., et al.* Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsomal triglyceride transfer protein and beta3 adrenergic receptor genes // *Med Sci Monit*. 2007. V. 13. P. BR112–BR118.
34. *Morita E., Taniguchi H., Sakaue M.* Trp64Arg polymorphism in beta3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male // *Exp Diabetes Res*. 2009. V. 2009.
35. *Zhu L.Y., Hu L.Y., Li X.L.* A prospective study of the relationship between Trp64Arg beta3-adrenergic receptor gene polymorphism and metabolic syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008. V. 47. P. 811–14.