

Генетика на метаболизма – затлъстяване и отслабване

Драгомира Николова

Затлъстяването е комплексно заболяване и се влияе от различни фактори като генетичния статус, поведението и околната среда. То се среща по-често в определени семейства – не толкова заради наследствеността, колкото заради еднаквия начин на хранене и общите лоши навици. Броят на хората със затлъстяване се повишава стабилно през последните 50 години и това не може да се обясни с драматични промени в нашите гени.

При съвместно изследване на Масачузетския технологичен институт и Харвардския медицински университет бе установен ген, чиято активация кара мастните клетки да горят енергията, складирана в тях. Такъв ефект е наблюдаван при лабораторни мишки, при които клетките – енергийни гена, са се превърнали в клетки, изгарящи енергия. Мазнините в човешкото тяло имат различна природа. Бялата мастна тъкан, която се натрупва основно в областта на корема, е основният „съхранител на енергия“. Кафявата мастна тъкан около врата и гръбначния стълб е свързана с изгаряне на енергия и производство на топлина. Учените отгатна се вълнуват от въпроса дали е възможно белите мастни клетки да се превърнат в кафяви? Този феномен би могъл да се постигне чрез генетично „превключване“. То се състои в активиране на генната експресия на гена *FTO*. Този ген е открит през 2007 година и показва категорична асо-

циация със затлъстяването. Около 44% от европейците носят вариант, който повишава риска за затлъстяване с около 30% или средно той носи около 3 kg телесно тегло в повече.

Предишни изследвания показват, че *FTO* се експресира в мозъка и повлиява апетита и чувството на глад, като влияе основно на мастните клетки. Предполага се, че *FTO* активира два гена – *IRX3* и *IRX5*, които насочват клетките към складиране на енергия. При слаби хора двата гена са изключени и в резултат на това клетките им изгарят енергия, вместо да я складираат. Чрез съвременните техники за генно редактиране е възможно да се промени експресията на *FTO* в мастните клетки и те да се превръщат от складиращи в разграждащи мазнините, а мастната тъкан – от бяла, съответно, в кафява.

В хода на посоченото проучване били изследвани и мозъчните клетки при двете групи лица (с ниска и висока експе-

сия на *FTO*) и разлика не била открита, което значи, че влиянието на *гена* се ограничава основно върху мастните, а не върху мозъчните клетки. От друга страна обаче, метаболизмът на собствените мастни клетки влияе повече върху теглото, отколкото диетата или физическите упражнения.

Лабораторни мишки с активен *IRX3* ген имат средно с 15% по-високо тегло. След инактивиране на *IRX3* и *IRX5*, мастните клетки постоянно изгарят енергия, независимо от количеството храна, която животните поемат или продължителността на съня им. От тези открития постепенно изкрystalизира идеята за създаване на лекарство, което да пуска/спира активността на *IRX* гените. Доколко обаче това лекарството ще бъде ефективно не се знае, защото превключването на гените става по време на ембрионалното развитие на мезенхимните тъкани и не е ясно дали това ще може да стане през живота на възрастния организъм.

Друга линия на изследователските търсения предполага, че ензимът *TBK1* (*TANK-binding kinase 1*) е основен фактор, който регулира разхода на енергия в организма, респективно изгарянето на калории – както при отслабване, така и при напълняване. Този ген функционира по типа на обратната връзка и може да се сравни с термостат, който реагира на промените в температурата и включва/изключва отоплението.

С помощта на миши модели се доказва, че хроничният стрес, предизвикан



Тази пародия на „Марша на прогреса“ напомня, че в началото на века човечеството преминава една граница. За пръв път броят на хората с наднормено тегло превишава броя на хората с недостатъчно килограми
Par Salsero35 — File:Evolution-des-wissens.jpg, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org>

от наднорменото тегло, предизвиква възпаление чрез активацията на пътя на *NFKB* (важен път в клетките, регулиращ имунния отговор, растежа и клетъчната смърт). Този път активира поредица от гени, включително *TBK1*. Той, от своя страна, потиска *AMPK* – основен регулатор на разхода на енергия, като намалява способността на клетките да изгарят енергия и води до натрупване на мазнини. Така напълняването индуцира възпаление, което отново засилва пълнеенето. Обратно, когато *TBK1* не е активен, *AMPK* засилва метаболизма на мастните клетки, в резултат на което те изгарят калории.

От друга страна, *NKFB* активира гена *TBK1*, а той, по типа на обратната връзка, може да инхибира *NKFB*. Активацията на *TBK1* редуцира възпалението, макар да не го елиминира напълно. Но без *TBK1*, възпалението отново расте. Делецията (премахването) на *TBK1* при затлъстели мишки води до загуба на тегло и повишаване на възпалението, но при мишки с нормално тегло не предизвиква никакви промени.



TBK1 на кръстопътя на възпалението и енергийната хомеостаза в адипозната (мастната) тъкан

Потискането на TBK1 има потенциал да възстановява енергийния баланс при състояние на затлъстяване, като повишава способността на клетките да изгарят мазнините. Днес се предполага, че това не е основният път за загуба на енергия, но все пак е насока за това как може да се въздейства върху метаболизма.

Един от възможните инхибитори на TBK1 се нарича амлексанокс (**Amlexanox**), противовъзпалително и противоалергично лекарство, използвано за лечение на астма, което е създадено през 1980 година в Япония.

Един от механизмите на неговото действие е да потиска възпалението, като намалява освобождаването на хистамин и левкотриени. Освен че потиска TBK1, има същия ефект и върху IKK-3 (Inflammatory Kinase) и така съдейства за намаляване на телното и повишаване на чувствителността на клетките към инсулин. В статия, публикувана в сп. Cell Metabolism, се говори за значителна регулация на кръвната захар в клинично проучване на пациенти със захарен диабет, които са използвали амлексанокс за 12 седмици. Когато лекарството е

давано на мишки със затлъстяване, те губели тегло, чувствителността им към инсулин се покачвала, повлиявайки положително върху диабета и стеатозата (омазняването на черния дроб).

Резултатите се подобряват при комбиниране на амлексанокс с тетрагецилтиооцетна киселина (TTA). Това е мастна

киселина, която регулира отлагането на мазнини в клетките и контролира метаболизма. При прием помага на човек да се засити по-бързо и намалява чувството на глад. Освен това, тази мастна киселина има антивъзпалителни и засилващи имунитета свойства и не преминава процес на бета-окисление в митохондриите. Основни нейни ефекти са, че стимулира пролиферацията на митохондриите (увеличаване на броя на основни енергийни органели в клетката) в черния дроб и намалява серумните триглицериди (мазнини) и общия холестерол. В последните изследвания дори се твърди, че TTA подобрява функцията на миокарда при сърдечна недостатъчност.

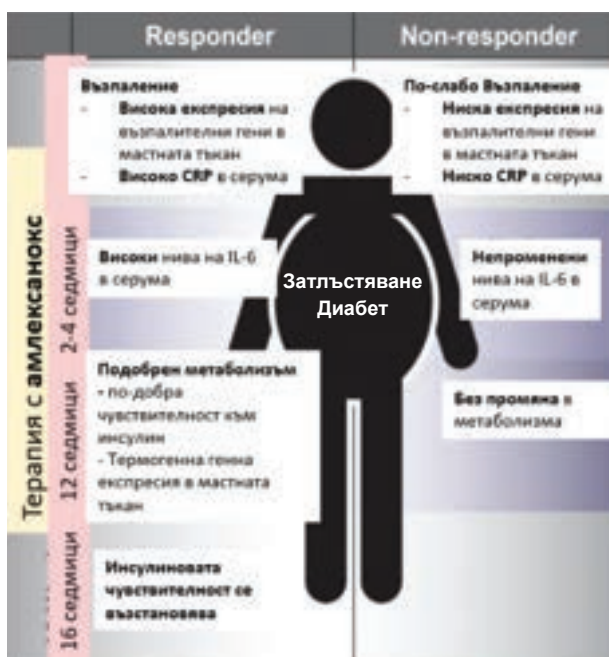
Основните ефекти на инхибитора амлексанокс са: 1. Намаляване на телесните мазнини, 2. Подобряване на глюкозния контрол, 3. Подобряване на инсулиновата резистентност, 4. Нормализиране на нивата на HbA1C (гликирания хемоглобин).

За съжаление, някои хора не се повлияват на лечението с амлексанокс. При тях той не действа и причината за това е все още неясна. Ето защо изсле-

дователите смятат, че все пак двупосочното действие остава най-печелившо: ограничаване на енергийния прием чрез диетата и повишаване на енергийния разход чрез изгаряне на повече калории. Само диетите не действат достатъчно ефективно.

Около 1% от световната популация са много слаби хора, независимо от това, че не спортуват или ядат много. Международен екип идентифицира кандигат-ген, отговорен за ниското тегло на някои хора. След анализиране на проби от 47 000 човека от Естонската биобанка бил установен генът *ALK*, който потиска натрупването на мазнини при метаболитно слаби хора. При отстраняване (делеция) на *ALK* при лабораторни мишки, те остават слаби и това доказва, че този ген регулира разхода на енергия. Лекарства инхибитори на *ALK* се използват сравнително отдавна при лечение на някои видове рак. Дали прилагането на *ALK* инхибиторите е свързано с дълготрайно намаляване на теглото предстои да бъде установено в бъдеще.

Изследвания на *ALK* гена при *Drosophila* (плодова мушица) и мишки показват, че потискането на генната експресия води до резистентност към натрупване на тегло при висококалорийна диета. За разлика от *FTO*, *ALK* има висока експресия и в мозъка и директно „инструктира“ мастните клетки да активират мастния си метаболизъм. Естонската национална биобанка е много подходяща за такова изследване, защото включва хора от широк възрастов диапазон (между 18 и 44 години) с ясни фенотип-



Повлияващи се (*responders*) и неповлияващи се (*non-responders*) пациенти на терапията с амлексанокс

ни характеристики. По-нататъшните изследвания следва да репликират (повторят) резултатите при друга голяма група пациенти и последващи метаанализи. Ако резултатите при хората се сравнят с мишки и плодови мушици, ще се установи еволюционното дърво на метаболизма, ролята на *ALK* и подлежащите биохимични и генетични зависимости.

ALK генът, обаче, не е единствената причина хората да бъдат постоянно слаби. Независимо, че ролята му вече е доказана, все пак съществуват и други фактори, които действат в комбинация с „добрите гени“:

- Те имат навика да ядат само когато са наистина гладни. Понякога става въпрос за психическо пристрастяване към храната, а при тях то отсъства.

- Гладът се контролира от два хормона – грелин и лептин. Лептинът, който се продуцира от мастните клетки,

ЛЕПТИН И ГРЕЛИН



Действие на лептина и грелина

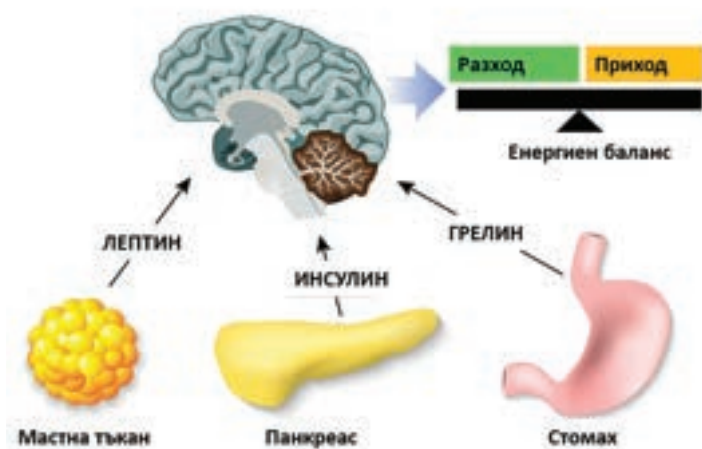
потиска апетита, докато грелинът има обратно действие – той стимулира апетита. Хората с повишена чувствителност към лептин или повишена продукция на този хормон могат по-лесно да контролират теглото си.

Грелинът е хормон, произведен от ентоероендокринните клетки на гастроинтестиналния тракт, особено в стомаха и често се нарича „хормон на глада“. Нивата му са най-високи при усещане за глад и се нормализират след хранене. Този хормон подготвя тялото за прием на храна – стимулира движението на червата и секрецията на стомашен сок. Грелинът въздейства пряко върху мозъка, като активира клетките на хипофизната жлеза и хипоталамуса, включително невронептиг У невроните, които отговарят за апетита.

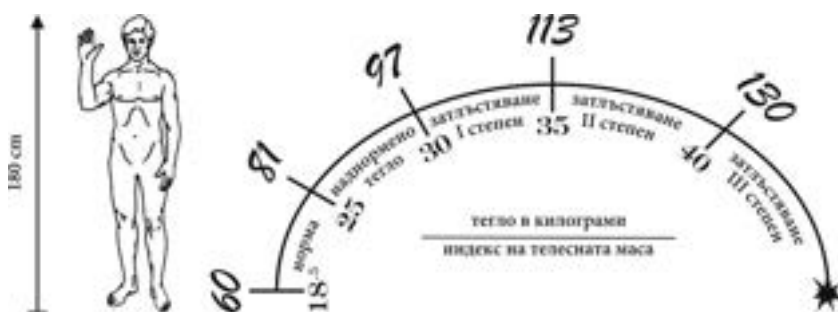
От своя страна лептинът е хормон, основно синтезиран от мастните клетки и ентероцитите в тънкото черво. Той спомага за поддържане на баланса като потиска глада и намалява отлагането на мазнини в мастните клетки. Той действа върху клетъчни рецептори в хипоталамуса в мозъка, като ги насища. При затлъстяване се развива понижена чувствителност на клетките към лептин (подобно на инсулиновата резистентност при тип 2 диабет). Така пълните хора не получават чувство на ситост, независимо от повишеното отлагане на енергия и високите нива на лептин.

Отдавна е известно, че сънят също има отношение към теглото. Хормоните се регулират най-добре при поне

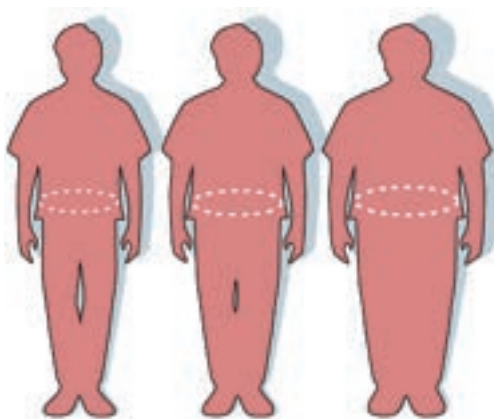
КОНТРОЛ НА ХРАНИТЕЛНИЯ ПРИЕМ



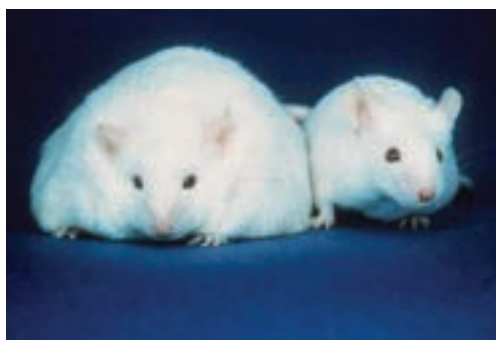
Хормонален контрол на хранителния прием



Нормално тегло (кг) и степени на затлъстяване при ръст 180 cm



Силуети и обиколки на талията, които показват нормално телосложение (вляво), наднормено тегло (в средата) и затлъстяване (вдясно). Схема Уикипедия



Сравнение между мишка, неспособна да произвежда лептин, което води до затлъстяване (вляво) и нормална мишка (вдясно)

7 часа сън на денонощие. Липсата на сън води до постоянно високи нива на грелин, а тялото свръхпродуцира кортизол – хормон, който събужда глада. Накратко, повече сън води до по-ниско тегло. Добрите хранителни навици също имат значение. Ако ядем бавно и дъвчем повече, мозъкът има по-дълго време да сигнализира тялото, че е настъпило насищане.

И затлъстяването, и патологичната слабост днес се считат не само за козметичен дефект. Те са комплексни заболявания, мултифакторни, социално-начини и до голяма степен предотвратими. И докато за слабостта няма все още ясни данни, то затлъстяването и наднорменото тегло засягат 30% от световната популация днес. Според някои прогнози до 2030 година, около 38% от световната популация в зряла възраст ще е с наднормено тегло, а 20% – със затлъстяване. Първенството по отношение на тази тенденция все още се гържи от САЩ, но все повече от развиващите се страни почти достигат тези нива. Това показва необходимостта и нуждата от нови, ефективни лекарствени средства за контрол и баланс на енергийния метаболизъм. Неслучайно натискът върху фармацевтичната индустрия все повече нараства, а наличните продукти все още са ненапълно ефективни и безопасни. ■