

Т АЛЛЕЛЬ UCP3 (RS1800849) АССОЦИИРОВАН СО СНИЖЕННЫМ НАКОПЛЕНИЕМ ЖИРОВОЙ МАССЫ НЕЗАВИСИМО ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

О.И. Парфентьева, parfenteva.olga@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7895-6887>
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования: анализ ассоциаций –55С>Т полиморфизма UCP3 (rs1800849) с антропологическими признаками и индексами, отражающими количество жировой массы и топографию жировотложения в группе взрослых мужчин и женщин с различным уровнем физической активности. **Материалы и методы.** В поперечном антропогенетическом обследовании приняли участие 182 добровольца с различным уровнем физической активности (80 женщин и 102 мужчины) в возрасте от 18 до 33 лет, проживавшие в Москве и Московской области. У добровольцев определялся генотип UCP3 (rs1800849), проводились измерения длины, массы и состава тела, рассчитывались индексы массы тела (ИМТ) и центрального ожирения (WHtR). **Результаты.** В целом в изученной выборке минорный Т аллель UCP3 (rs1800849) был ассоциирован с более низкими значениями доли жировой массы тела и индекса центрального ожирения. Аналогичные данные были получены как в подгруппе физически активных, так и в группе физически малоактивных испытуемых. Физическая активность усиливала протекторное влияние Т аллеля на 20 %. **Заключение.** В данном исследовании показано, что физическая активность усиливала протекторное влияние Т аллеля UCP3 (rs1800849) и снижала риск избыточного накопления жировой массы.

Ключевые слова: UCP3, физическая активность, ожирение, разобщающие белки, индекс центрального ожирения

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ № 20-09-00276.

Для цитирования: Парфентьева О.И. Т аллель UCP3 (RS1800849) ассоциирован со сниженным накоплением жировой массы независимо от уровня физической активности // Человек. Спорт. Медицина. 2022. Т. 22, № 1. С. 29–34. DOI: 10.14529/hsm220104

Original article
DOI: 10.14529/hsm220104

UCP3 –55C>T VARIANT IS ASSOCIATED WITH REDUCED FAT MASS ACCUMULATION REGARDLESS OF PHYSICAL ACTIVITY LEVELS

O.I. Parfenteva, parfenteva.olga@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7895-6887>
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. The study aimed to investigate the association between UCP3 –55C>T variant and obesity-related traits in physically active and inactive female and male adults. **Material and methods.** A total of 182 physically active and inactive subjects (80 females and 102 males, 18–33 years of age) from Moscow and Moscow region participated in the study. The genotyping of the polymorphic site in UCP3 gene (rs1800849) was performed. Body length, body mass and body composition were measured. Body mass index (BMI) and waist to height ratio (WHtR) were calculated. **Results.** Regression analysis revealed that the T allele was significantly associated with a lower amount of body fat and WHtR in both physically active and inactive individuals. Physical activity enhanced the protective effect of the UCP3 –55C>T variant by 20%. **Conclusion.** Physical activity enhanced the protective effect of the UCP3 –55C>T variant and reduced obesity risks.

Keywords: UCP3, physical activity, obesity, uncoupling proteins, waist to height ratio

Acknowledgements. The study was supported by RFBR, Grant No. 20-09-00276.

For citation: Parfenteva O.I. UCP3 –55C>T variant is associated with reduced fat mass accumulation regardless of physical activity levels. *Human. Sport. Medicine.* 2022;22(1):29–34. (In Russ.) DOI: 10.14529/hsm220104

Введение. Разобщающие белки, являющиеся митохондриальными белками, переносят протоны через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс, минуя АТФ-синтазу, что в итоге приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и преобразованию энергии протонного градиента в тепловую энергию [14]. Впервые разобщающие белки, а именно UCP1, были обнаружены в клетках бурой жировой ткани, где их основная роль заключалась в несократительном термогенезе – образовании тепла в ответ на холодное воздействие. В бурой жировой ткани обнаруживался еще один член семейства разобщающих белков – UCP3 [15]. Предполагалось, что он также задействован в несократительном термогенезе [15]. Помимо бурой жировой ткани UCP3 обнаруживался в мышечной ткани, где он задействован в регуляции энергетического метаболизма, в связи с чем, он активно изучается в контексте исследования причин ожирения и борьбы с ним [15]. Так, с помощью методов молекулярной и популяционной генетики были выявлены генетические варианты UCP3, ассоциированные с повышенным риском развития ожирения [4, 6, 12, 17]. Носители исходного С аллеля UCP3 (rs1800849) обладали более высоким риском ожирения по сравнению с носителями альтернативного Т аллеля. Alonso и коллеги исследовали наличие ассоциаций между –55С>Т полиморфизмом UCP3 (rs1800849) и риском развития ожирения у взрослых людей с различным уровнем физической активности [5]. Так, исследователи показали, что Т аллель UCP3 (rs1800849) был ассоциирован с более низким риском развития ожирения только в группе физически активных испытуемых. Jun и коллеги обнаружили значимые ассоциации данного генетического варианта в группе с низким уровнем физической активности, в то время как в группе физически активных испытуемых таких ассоциаций обнаружено не было [8]. В то же время Berentzen и коллеги не обнаружили значимых взаимодействий между –55С>Т полиморфизмом UCP3 (rs1800849) и уровнем физической активности [10]. Таким образом, на данный момент остается открытым вопрос о влиянии данного однонуклеотидного полиморфизма на количество жира и его топографию у людей с разным уровнем физической активности. В связи с этим целью данной работы являлось исследование ассоциаций –55С>Т полиморфизма UCP3 (rs1800849) с

антропологическими признаками и индексами, отражающими особенности жировоголожения в группе взрослых мужчин и женщин с различным уровнем физической активности.

Материалы и методы. В поперечном обсервационном антропогенетическом исследовании приняли участие 182 добровольца (80 женщин и 102 мужчины) в возрасте от 18 до 33 лет, проживавшие в Москве и Московской области и имевшие различный уровень физической активности. В исследование были включены только испытуемые, оба родителя которых были русскими. Средний возраст мужчин и женщин составил 21 ± 3 и 19 ± 2 лет соответственно. Исследованная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от уровня физической активности добровольцев. В первую подгруппу контроля (физически малоактивных) были отнесены 51 женщина и 22 мужчины, которые не занимались спортом регулярно или их физическая активность была менее 150 минут в неделю. Добровольцы (29 женщин и 80 мужчин), являвшиеся на момент исследования квалифицированными спортсменами (1 взрослый разряд и выше), были отнесены ко второй подгруппе (физически активных). Этническая принадлежность, уровень физической активности (количество минут в неделю), разряд и вид спорта испытуемых определялись в ходе анкетирования. Антропогенетическое исследование проводилось на базе НИИ и Музея антропологии МГУ имени М.В. Ломоносова. Забор биологического материала (буккального эпителия) производился при помощи стерильных зондов. Процедуры выделения, амплификации, очистки и минисеквенирования проводились на базе НПФ «Литех» (Москва, Россия). Выделение ДНК проводилось с помощью наборов COrDIS Sprint kit (COrDIS, Россия). Генотип –55С>Т полиморфизма UCP3 (rs1800849) определялся с помощью процедуры минисеквенирования с детекцией результатов в режиме MALDI-TOF согласно протоколу, представленному в работе Pusch и коллег [14]. Антропометрическое исследование проводилось по стандартным методикам [1]. В ходе исследования были проведены измерения длины (ДТ, см) и массы тела (МТ, кг), обхваты талии (см) и бедер (см). Для измерения длины и массы тела использовали антропометр GPM (DKSH, Швейцария) и весы SECA (Великобритания). Рассчитывались индексы массы тела (ИМТ) как отношения массы тела к длине тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)

и соотношения обхвата талии к длине тела (индекс центрального ожирения – WHtR). Исследование состава тела проводилось с использованием анализатора ABC-02 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия) по стандартной тетраполярной схеме при частоте зондирующего тока 50 кГц [2]. При помощи программного обеспечения ABC02-0362 были определены абсолютные и относительные значения жировой (ЖМ), скелетно-мышечной (СММ) и безжировой массы (БЖМ). На проведение данного исследования было получено положительное заключение Комиссии по биоэтике Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (№ 91-о от 24.05.2018 г.). Антропометрическое обследование и сбор биологического материала осуществлялись с письменного информированного согласия обследуемого. Все добровольцы, участвовавшие в обследовании, были осведомлены о целях и методах обследования. Все данные анализировались в обезличенном виде.

Статистический анализ был выполнен в компьютерной среде R, версия 3.5.1 (R Development Core Team). Сравнительный анализ распределения генотипов UCP3 (rs1800849) и согласие с равновесием Харди-Вайнберга проводились с помощью точного теста Фише-

ра. Для сравнения групп мужчин и женщин, а также физически активных и физически малоактивных испытуемых были использованы перестановочные тесты из пакета «coin». Для анализа ассоциаций между –55С>Т полиморфизмом UCP3 (rs1800849, СС против СТ+ТТ – доминантная модель) и исследуемыми антропометрическими показателями были использованы перестановочные тесты в регрессионном анализе (линейная регрессия и алгоритм случайного леса), реализованные в пакетах «lmPerm» и «rRF». Для построения доверительных интервалов коэффициентов линейной регрессии был использован метод бутстрепа, реализованный в пакете «boot». В модели были включены кофакторы пола, возраста и уровня физической активности. Анализ ассоциаций проводился сначала в целом для обследованной выборки, а затем отдельно в подгруппах физически малоактивных (контроль) и физически активных (спортсмены).

Результаты. В таблице представлены результаты описательной статистики для изученной выборки взрослых мужчин и женщин с высоким и низким уровнем физической активности. В подгруппе физически активных испытуемых (квалифицированных спортсменов) и в подгруппе физически малоактивных

Морфологические характеристики в подгруппах обследованных мужчин и женщин
Morphological characteristics of females and males

Показатель Parameter	Женщины (n = 80) Females (n = 80)		Мужчины (n = 102) Males (n = 102)		Точное Р-значение Exact P-value
	Медиана Median	Межквартильный размах IQR	Медиана Median	Межквартильный размах IQR	
Возраст, лет Age, years	18	1	19	2	0,31
Обхват талии, см Waist circumference, cm	67,3	6,9	77,0	9,0	$8 \cdot 10^{-5}$
Обхват бедер, см Hip circumference, cm	95,1	7,7	94,3	6,4	0,89
Масса тела, кг Body mass, kg	56,6	10,0	70,8	12,5	$3 \cdot 10^{-16}$
Длина тела, см Body length, cm	164,1	8,0	177,0	9,7	$3 \cdot 10^{-16}$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	20,8	2,9	23,3	3,6	$8 \cdot 10^{-5}$
%ЖМТ-БИА %Body fat	26,2	6,2	17,0	8,7	$7 \cdot 10^{-16}$
%БЖМ-БИА %Fat free mass	73,8	6,2	83,0	8,7	$5 \cdot 10^{-15}$
Индекс центрального ожирения Waist to height ratio	0,40	0,04	0,43	0,04	$5 \cdot 10^{-3}$

(контроля) было 27 и 69 % женщин соответственно. Подгруппы физически активных и малоактивных не отличались по возрасту (P -значение = 0,31). В изученной выборке мужчины независимо от уровня физической активности обладали более низкими значениями доли жировой массы тела (%ЖМТ-БИА) (точное P -значение = $7 \cdot 10^{-16}$) и индекса центрального ожирения (WHtR) (точное P -значение = $5 \cdot 10^{-3}$) по сравнению с женщинами. Данная закономерность сохранялась при разделении изученной выборки на 2 подгруппы: физически активных испытуемых (квалифицированных спортсменов) (%ЖМТ-БИА: точное P -значение = 0,003 и WHtR: точное P -значение = 0,05) и группу контроля (%ЖМТ-БИА: точное P -значение = $9 \cdot 10^{-9}$ и WHtR: точное P -значение = 0,01). Физическая активность оказывала значимое влияние на исследуемые антропометрические показатели. Испытуемые из группы физически активных (квалифицированные спортсмены) обладали значимо более низкими значениями доли жировой массы тела (точное P -значение = $1 \cdot 10^{-11}$) и индекса центрального ожирения (точное P -значение = 0,04) по сравнению с группой контроля.

Статистический анализ распределений генотипов UCP3 (rs1800849) между подгруппами физически активных (квалифицированных спортсменов) и физически малоактивных (контроль) выявил значимые различия (точное P -значение = 0,02). В группе физически активных (квалифицированных спортсменов) значимо возростала частота минорного Т аллеля по сравнению с группой контроля. Распределение частот встречаемости генотипов не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга (P -значение = 0,90). В целом в обследованной группе частота встречаемости минорного Т аллеля UCP3 (rs1800849) составила 0,37, что согласуется с популяционными данными GnomAD в европейских популяциях, где частота встречаемости минорного Т аллеля варьировалась от 0,26 до 0,37. В целом в изученной выборке минорный Т (СТ+ТТ) аллель UCP3 (rs1800849) был ассоциирован с более низкими значениями доли жировой массы тела (точное P -значение = 0,01). Минорный Т аллель также был ассоциирован с более низким значением индекса центрального ожирения (точное P -значение = 0,04). Схожая закономерность сохранялась при разделении изученной выборки на 2 группы: физически активных испытуемых (квалифици-

рованных спортсменов) и контроля. Так, носители минорного Т аллеля UCP3 (rs1800849) в группе спортсменов обладали более низкими значениями индекса центрального ожирения (точное P -значение = 0,005) и доли жировой массы (точное P -значение = 0,05). Аналогичные данные были получены в группе контроля. Однако влияние данного однонуклеотидного полиморфизма на содержание жировой массы в группе спортсменов было выше. Так, у физически активных добровольцев каждый добавочный Т аллель UCP3 (rs1800849) снижал накопление жировой массы (%ЖМТ-БИА) на 1,94 % ($\beta = -1,94$; 95%ДИ от -4,90 до -0,31), в то время как в группе контроля только на 1,55 % ($\beta = -1,55$; 95 %ДИ от -4,34 до 1,31). Таким образом, было показано, что физическая активность усиливает протекторное влияние Т аллеля на 20 %. Исследование влияния -55С>Т полиморфизма UCP3 (rs1800849) на риск развития ожирения проводилось ранее у добровольцев с различным уровнем физической активности [5, 8]. Однако полученные исследователями результаты противоречили друг другу. Так, Jun и коллеги показали, что в группе взрослых Т аллель UCP3 (rs1800849) был ассоциирован с более низким риском развития ожирения только в группе испытуемых с низким уровнем физической активности, но не в группе физически активных испытуемых [8]. В то время как Allonso и коллеги выявили значимые генетические ассоциации только в группе с высоким уровнем физической активности [5]. Вероятно, подобные результаты обусловлены размером выборок, мощностью статистических тестов, влиянием неучтенных кофакторов или этногенетическими различиями обследованных [13]. Для поиска ассоциаций в данном исследовании были использованы перестановочные тесты в регрессионном анализе (линейная регрессия и алгоритм случайного леса) и бутстрэп, которые становятся все более популярными методами анализа генетических ассоциаций, так как позволяют рассчитать точное значение достигаемого уровня значимости [16, 9, 7]. Перестановочные тесты также позволяют анализировать гетерогенные выборки [13, 3]. В данном исследовании с помощью перестановочных тестов в регрессии было выявлено значимое влияние -55С>Т полиморфизма UCP3 (rs1800849) на антропометрические показатели, отражающие количество жира и его топографию как в

группе физически малоактивных испытуемых, так и в группе физически активных. При этом физическая активность усиливает протекторное влияние Т аллеля на 20 %. Несмотря на то, что исследуемый генетический вариант UCP3 (rs1800849) объяснял лишь небольшой процент дисперсии исследуемых антропометрических признаков для данного генетического варианта ранее были выявлены значимые ассоциации с антропометрическими показателями, отражающими количество и топографию жировотложения, которые затем были подтверждены несколькими проведенными мета-анализами [6, 12]. Более того, в данном исследовании было показано, что включение в предсказательную модель исследуемого генетического варианта UCP3 (rs1800849) и генно-средовых взаимодействий (комбинации 2 факторов, снижающих риск ожирения: Т аллель и высокая физическая активность) улучшало ее прогноз как для индекса центрального ожирения ($R^2 = 0,11$ против $R^2 = 0,08$), так и для доли жировой массы тела ($R^2 = 0,55$ против $R^2 = 0,51$). Также необходимо заметить, что для оценки доли жировой массы был

использован метод биоимпедансометрии, который уступает по точности методу рентгеновской денситометрии.

Несмотря на ряд ограничений, полученные данные свидетельствовали о том, что физическая активность усиливала протекторный эффект $-55C>T$ полиморфизма UCP3 (rs1800849). Таким образом, физическая активность являлась эффективным способом контроля массы тела и модифицировала влияние исследуемого генетического варианта UCP3 (rs1800849) на риск избыточного накопления жировой массы тела.

Заключение. В данном исследовании было показано, что регулярные занятия спортом являлись эффективным способом контроля массы тела и модифицировали силу связи генотип-фенотип. Физическая активность усиливала протекторное влияние $-55C>T$ полиморфизма UCP3 (rs1800849). В связи с тем, что ожирение носит полигенный характер, в дальнейшем необходимо учитывать не только генно-средовые взаимодействия, но и суммарный эффект генетических вариантов, ассоциированных с риском ожирения.

Список литературы / References

1. Негашева М.А. Основы антропометрии. М.: Экон-Информ, 2017. [Negasheva M.A. *Osnovy antropometrii* [Basics of Anthropometrics]. Moscow, Econ-Infom Publ., 2017.]
2. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrynskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansnyy analiz sostava tela cheloveka* [Bioimpedance Analysis of Body Composition]. Moscow, Science Publ., 2009. 392 p.]
3. Posthuma D., Koning D., Dolan C. et al. A Note on Permutation Tests for Genetic Association Analysis of Quantitative Traits when Variances are Heterogeneous. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*, 2009, vol. 33 (8), pp. 710–716. DOI: 10.1002/gepi.20423
4. Schrauwen P., Xia J., Walder K. et al. A Novel Polymorphism in the Proximal UCP3 Promoter Region: Effect on Skeletal Muscle UCP3 mRNA Expression and Obesity in Male Non-Diabetic Pima Indians. *International Journal of Obesity*, 1999, vol. 23 (12), pp. 1242–1245. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801057
5. Alonso A., Martí A., Corbalán M. et al. Association of UCP3 Gene $-55C>T$ Polymorphism and Obesity in a Spanish Population. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2005, vol. 49 (3), pp. 183–188. DOI: 10.1159/000086883
6. Brondani L., Souza B., Assmann T. et al. Association of the UCP Polymorphisms with Susceptibility to Obesity: Case-Control Study and Meta-Analysis. *Molecular Biology Reports*, 2014, vol. 41 (8), pp. 5053–5067. DOI: 10.1007/s11033-014-3371-7
7. Bůžková P., Lumley T., Rice K. Permutation and Parametric Bootstrap Tests for Gene-Gene and Gene-Environment Interactions. *Annals of Human Genetics*, 2011, vol. 75 (1), pp. 36–45. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00572.x
8. Jun H., Kim I., Lee H. et al. Song Effects of UCP2 and UCP3 Variants on the Manifestation of Overweight in Korean Children. *Obesity*, 2009, vol. 17 (2), pp. 355–362. DOI: 10.1038/oby.2008.531
9. Hu Y., Li L., Seidemann S. et al. Identification of Association of Common AGGF1 Variants with Susceptibility for Klippel-Trenaunay Syndrome Using the Structure Association Program. *Annals of Human Genetics*, 2008, vol. 72 (5), pp. 636–643. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00458.x

10. Berentzen T., Dalgaard L., Petersen L. et al. Interactions Between Physical Activity and Variants of the Genes Encoding Uncoupling Proteins-2 and -3 in Relation to Body Weight Changes During a 10-y Follow-up. *International Journal of Obesity*, 2005, vol. 29 (1), pp. 93–99. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802841
11. Pusch W., Wurmbach J., Thiele H. et al. MALDI-TOF Mass Spectrometry-Based SNP Genotyping. *Pharmacogenomics*, 2002, vol. 3 (4), pp. 537–548. DOI: 10.1517/14622416.3.4.537
12. Brondani L., Assmann, T., de Souza B. et al. Meta-Analysis Reveals the Association of Common Variants in the Uncoupling Protein (UCP) 1–3 Genes with Body Mass Index Variability. *PloS One*, 2014, vol. 9 (5), e96411. DOI: 10.1371/journal.pone.0096411
13. Patnala R., Clements J., Batra J. Candidate Gene Association Studies: a Comprehensive Guide to Useful in Silico Tools. *BMC Genetics*, 2013, vol. 14 (1), pp. 1–11. DOI: 10.1186/1471-2156-14-39
14. Nedergaard J., Golozoubova V., Matthias A. et al. UCP1: the Only Protein Able to Mediate Adaptive Non-Shivering Thermogenesis and Metabolic Inefficiency. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 2001, vol. 1504 (1), pp. 82–106. DOI: 10.1016/S0005-2728(00)00247-4
15. Vidal-Puig A., Solanes G., Grujic D. et al. UCP3: an Uncoupling Protein Homologue Expressed Preferentially and Abundantly in Skeletal Muscle and Brown Adipose Tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, vol. 235 (1), pp. 79–82. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6740
16. Leak T., Perlegas P., Smith P. et al. Variants in Intron 13 of the ELMO1 Gene are Associated with Diabetic Nephropathy in African Americans. *Annals of Human Genetics*, 2009, vol. 73 (2), pp. 152–159. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00498.x
17. Salopuro T., Pulkkinen L., Lindström J. et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes Associates with Abdominal Obesity and Serum Lipids: The Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Medical Genetics*, 2009, vol. 10 (1), 94 p. DOI: 10.1186/1471-2350-10-94

Информация об авторе

Парфентьева Ольга Ивановна, эколог, НИИ и Музей антропологии, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские горы, д. 1.

Information about the author

Ol'ga I. Parfenteva, ecologist, Lomonosov Moscow State University, Research Institute and Museum of Anthropology, Moscow, Russia.

Статья поступила в редакцию 16.10.2021

The article was submitted 16.10.2021