



Транскриптомика на уровне одиночных клеток в изучении функциональной гетерогенности жировой ткани: Насколько сопоставимы животные модели и человек?

А.Д. Бондарев* , П.А. Тюрин-Кузьмин

*Кафедра биохимии и регенеративной биомедицины, факультет фундаментальной медицины,
Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1*

**e-mail: bondarevad@my.msu.ru*

Рассматриваются функциональная гетерогенность клеточного состава жировой ткани (ЖТ) и возможности межвидового сопоставления результатов транскриптомного анализа на уровне одиночных клеток на примере грызунов. Метаболический синдром и ожирение неразрывно связаны друг с другом. В свою очередь, дисфункция ЖТ, связанная с ожирением, сопровождается изменениями в ее клеточном составе. Развитие методов транскриптомного анализа на уровне одиночных клеток в последние годы, особенно snRNA-seq, и их популяризация дали особенно мощный инструмент для изучения гетерогенности клеточного состава ЖТ. Животные модели, такие как мыши, активно используются для изучения различных аспектов биологии ЖТ; однако трансляция таких результатов на человека может быть осложнена межвидовыми отличиями в анатомии и клеточном составе ткани. В статье обобщены некоторые важнейшие результаты изучения гетерогенности ЖТ у человека и мыши такими методами. На сегодняшний день известно о ряде функциональных субпопуляций как зрелых адипоцитов, так и клеток стромально-васкулярной фракции, участвующих в их обновлении. В литературе есть ограниченные данные по подтипам адипоцитов и клеток стромально-васкулярной фракции, характеризующихся определенной сопоставимостью между человеком и мышью по экспрессии маркеров и изменениям в ответ на ожирение. Тем не менее, малое количество опубликованных на сегодняшний день данных по гетерогенности ЖТ не дает возможности в полной мере судить о межвидовой сопоставимости субпопуляционного состава клеток ЖТ. Это подчеркивает важность более подробного изучения разных аспектов гетерогенности клеточного состава ЖТ.

Ключевые слова: *жировая ткань, стромально-васкулярная фракция, животные модели, ожирение, метаболический синдром, транскриптомика одиночных клеток*

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-80-4-2

Введение

Метаболический синдром представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем в мире, которая часто сопровождается ожирением и тесно связана с дисфункцией жировой ткани [1]. Жировая ткань (ЖТ) — гетерогенный орган мезодермального происхождения, состоящий из зрелых адипоцитов и поддерживающих их клеток стромально-васкулярной фракции [2]. В литературе описаны различия в функциональных особенностях и клеточном составе отдельных депо жировой ткани [3], а дисфункция ЖТ, связанная с ожирением, приводит к перераспределению депо ЖТ и индуцирует изменения в ее клеточном составе [4, 5]. Ожирение сопровождается экспансией ЖТ вследствие гиперплазии адипоцитов

(формирования новых клеток) или их гипертрофии (увеличения уже существующих клеток в размерах) [6]. Особую роль в процессе формировании новых адипоцитов играет пул тканеспецифичных стволовых клеток ЖТ, мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) [7], обеспечивающих ее обновление на протяжении всей жизни человека. При этом баланс между механизмами гипертрофии и гиперплазии считается ключевым для поддержания метаболического здоровья ЖТ. Таким образом, глубокое понимание функциональной гетерогенности клеточного состава ЖТ является важным условием для разработки эффективных терапевтических подходов в лечении метаболического синдрома и сопутствующих патологий.

Исторически изучение гетерогенности клеточного состава ЖТ преимущественно проводилось методом клонального анализа [8]; однако такой подход не позволял в полной мере оценить различия внутри ткани из-за того, что он выявлял наиболее пролиферирующие клеточные популяции. Распространение методов транскриптомики на уровне одиночных клеток, таких как РНК-секвенирование на уровне одиночных клеток (scRNA-seq) и ядер (snRNA-seq), расширило возможности более глубокого исследования гетерогенности ЖТ, предоставив мощный инструмент для выявления субпопуляций клеток в составе тканей [8, 9].

Животные модели — в частности, генетически модифицированные мышинные модели — широко используются для характеристики физиологии и патофизиологии ЖТ [9]. Тем не менее, между ЖТ грызунов и ЖТ человека существует ряд существенных различий как в анатомическом строении, так и в клеточном составе [10], что может осложнить транслируемость результатов. С помощью исследований методами scRNA-seq и snRNA-seq на сегодняшний день описан ряд уникальных субпопуляций адипоцитов и клеток стромально-васкулярной фракции у человека и мыши, в том числе МСК. Целью настоящей статьи-мнения является обобщение основных известных на сегодняшний день данных по транскриптомному анализу белой ЖТ мыши и сравнение этих данных с результатами исследований ЖТ человека.

1. Гетерогенность адипоцитов

В атласе белой ЖТ человека и мыши описано семь подтипов адипоцитов жировой ткани человека, hAd1-7, и шесть подтипов адипоцитов жировой ткани мыши, mAd1-6 [11]. В этом исследовании проанализированы образцы ЖТ мужчин и женщин, изолированные из подкожного и висцерального депо. Образцы ЖТ мыши изолированы у самцов и самок из пахового (соответствует подкожному депо человека) и перигонадального (соответствует висцеральному депо человека) депо. Подтипы адипоцитов человека hAd1, hAd3, hAd4 и hAd7 локализованы преимущественно в подкожной ЖТ, подтипы hAd2 и hAd6 характерны для висцерального жира, а подтип hAd5 представлен в обоих депо. Подтипы hAd1 и hAd2 составляют 40% и 60%, соответственно, от всех адипоцитов; они обозначены как «базальные», не обладающие каким-либо выраженным функциональным фенотипом. Подтип hAd3 связан с биосинтезом триглицеридов, экспрессируя РНК таких генов, как *DGAT2* (кодирует диацилглицерол-О-ацилтрансферазу 2), а также с адипокинами *ADIPOQ* (адипонектин) и *CFD* (адипсин). Подтип hAd4 обозначен по высокой экспрессии РНК генов десатураз жирных кислот — например, *FADS3*, кодирующий десатуразу жирных кислот 3. Подтип hAd5 главным образом экспрессирует транскрипты генов-маркеров инсу-

линовой сигнализации (например, гены инсулинового рецептора *INSR* и субстратов инсулинового рецептора *IRS1/2*), а также генов, кодирующих участников сфинголипидной сигнализации (например, *ACER2*, кодирующий щелочную церамидазу), и гена адипонектина. Подтип hAd6 связан с генами-маркерами термогенеза, таких как *EBF2*, кодирующий транскрипционный фактор EBF2. Подтип hAd7 не был явно охарактеризован авторами; однако в подтипе селективно представлены маркеры сигнального каскада MAPK (например, *MAP2K1*, кодирующий протеинкиназу MEK1), а также гена *ESRRG*, кодирующий гамма-изоформу эстроген-подобного рецептора, связанного с термогенезом. Субпопуляционный состав ЖТ изменяется при ожирении. Так, например, подтипы hAd4 и hAd7 более выражено представлены при индексе массы тела >40 кг/м², а подтипы hAd5 и hAd6 более характерны для индекса массы тела <30 кг/м².

У адипоцитов мыши в этом же исследовании не обнаружено выраженных различий в локализации подтипов между депо. У подтипов mAd1, mAd3, mAd4 и mAd5 выявлена зависимость от типа питания: относительные пропорции mAd1 и mAd3 понижены у особей, питавшихся кормом с высоким содержанием жира, а пропорции подтипов mAd4 и mAd5 у особей с таким кормом повышаются, что может свидетельствовать о преобладании этих подтипов при ожирении. Подтипы mAd1-3 характеризуются апрегуляцией генов-маркеров метаболизма жиров, а также инсулиновой сигнализации (например, гены-гомологи мыши *Dgat2*, *Insr* и *Irs1/2*). Кроме того, mAd3 также отличается высокой экспрессией РНК генов адипонектина (*Adipoq*) и адипсина (*Cfd*). Данный «кластер» авторами охарактеризован как связанный со сбалансированным питанием, так как пропорция таких адипоцитов была выше у особей, питавшихся кормом, богатым клетчаткой (англ., chow diet). Подтипы mAd4-6 отличаются высокой экспрессией РНК генов-маркеров актинового цитоскелета (например, *Actn1*, кодирующий альфа-актинин 1) и сигнальных путей HIF-1 (*Hif1a*, кодирующий альфа-субъединицу транскрипционного фактора HIF-1) и NF-κB (*Bcl2*, кодирующий регулятор апоптоза Bcl-2). Подтип mAd5 также связан с высокой экспрессией *Lep* (лептин) и генов-маркеров липогенеза (например, *Acaca*, кодирующий ацетил-КоА-карбоксилазу 1).

Другое исследование методом snRNA-seq на мышцах-самцах [12] выявило популяцию липогенных адипоцитов, а также две популяции адипоцитов-«собирателей липидов» (lipid-scavenging adipocytes, LSA) в эпидидимальном депо перигонадальной ЖТ. Липогенные адипоциты (lipogenic adipocytes, LGA) характеризуются высокой экспрессией РНК генов биосинтеза липидов (например, *Acaca*), маркеров чувствительности к инсулину и адипоцитарных транскрипционных факторов, та-

ких как *Pparg* (кодирует гамма-изоформу рецептора, активируемого пролифератором пероксисом). Популяции «собираателей липидов» характеризуются высокой экспрессией РНК генов, связанных с захватом и транспортом липидов, таких как *Abcg1* (кодирует АТФ-связывающий кассетный транспортер ABCG1); одна из них, SLSA (stressed lipid-scavenging adipocytes), также насыщена генами ответа на стресс (*Gadd45g*; гамма-изоформа белка клеточного стресса GADD45), гипоксию (*Hif1a*) и аутофагию (*Rab7*; малая ГТФаза Rab7). При индукции ожирения диетой, богатой жирами, относительное число LGA понижается при увеличении пропорций LSA и SLSA. Кроме того, индукция ожирения привела к даун-регуляции генов биосинтеза липидов, инсулиновой сигнализации и адипогенной дифференцировки в подтипах LSA и SLSA. При этом экспрессия РНК генов иммунного ответа и генов белков внеклеточного матрикса — в частности, коллагена — повышаются в этих подтипах.

На примере мышей-самцов также рассмотрен усовершенствованный протокол выделения ядер [13], основанный на применении ванадил-рибонуклеозидного комплекса в комбинации с рекомбинантным ингибитором РНКазы. Это способствует повышению общего качества получаемых данных, в том числе — за счет снижения контаминации амбиентной РНК, что является одним из существеннейших недостатков snRNA-seq. В исследовании выявлено шесть подтипов адипоцитов, Ad1-6, сгруппированных по размеру клеток. Образцы ткани были выделены из пахового и перигонадального депо. Подтипы Ad1-3 описаны как функционально зрелые, «классические», адипоциты, характеризующиеся экспрессией транскриптов генов инсулиновой сигнализации (например, *Pik3r1*, кодирующий регуляторную субъединицу р85-альфа фосфатидилинозитол-3-киназы) и метаболизма жиров (например, *Pparg*). Подтипы Ad3 и Ad4 характеризуются повышенной экспрессией генов, кодирующих белки-регуляторы гомеостаза кальция (например, *Cacna1e*, кодирующий субъединицу альфа-1Е кальциевого канала R-типа), а также генов, кодирующих белки-компоненты внеклеточного матрикса (например, *Adamts5*, кодирующий протеиназу ADAMTS5) и межклеточных контактов (например, *Magi1*, кодирующий скаффолд-белок MAGI-1). В подтипе Ad5 не выявлено предпочтительной экспрессии транскриптов какого-либо функционального типа генов; однако в наибольшей степени экспрессированы РНК некоторых антиген-презентирующих генов (*H2-K1*, кодирующий антиген гистосовместимости H-2K(D)) и генов адипокина *Retn* (резистин). Подтип Ad6 также характеризуется экспрессией РНК других антиген-презентирующих генов (например, *B2m*, кодирующий бета-2-микроглобулин), а также генов, кодирующих белки теплового шока (например, *Hspa8*, кодирующий белок 8 семейства Hsp70),

маркеров окислительного стресса (например, *Fth1*, кодирующий тяжелую цепь ферритина), компонентов цитоскелета (например, *Actb*, кодирующий бета-изоформу актина) и адипокинов, таких как лептин, *Rbp4* (ретинол-связывающий белок-4), резистин и *Hb* (гаптоглобин). У особей, получавших корм, богатый жирами, адипоциты описаны как гипертрофированные, особенно в перигонадальном депо; пропорции подтипов Ad1 и Ad2 наиболее выражены понижены у таких особей, а пропорция подтипа Ad6, наоборот, наиболее выражено повышена. Стоит дополнительно отметить, что применение такого протокола также способствует сохранению популяции сосудистых клеток. В одном из недавних исследований белой ЖТ человека из подкожного и висцерального депо [14] выявлены неклассические подтипы адипоцитов SA2 и VA2, характеризующиеся экспрессией ангиогенных факторов (*PTPRB*⁺; кодирует бета-изоформу рецепторной тирозиновой протеинфосфатазы). Хотя Со и коллеги [13] не выявили подобных подтипов в своей работе, использование такого протокола в будущих исследованиях могло бы облегчить выявление похожих подтипов.

В snRNA-seq-исследовании подкожной ЖТ человека в состояниях гипертрофии и гиперплазии [15] выявлено три подтипа: инсулинорезистентные адипоциты (insulin resistant adipocytes, IRA), чувствительные к инсулину адипоциты (insulin sensitive adipocytes, ISA) и транскрипционно активные развивающиеся адипоциты (transcriptionally active developing adipocytes, TADA). Подтип IRA представлен только в гипертрофированной ЖТ, составляя около 80% от всех адипоцитов. Он характеризуется высокой экспрессией транскриптов маркеров метаболизма жиров (например, *DGAT*), а также маркеров воспаления и маркеров инсулинорезистентности, таких как *FABP4* (кодирует белок, связывающий жирные кислоты 4). Этот подтип также отмечен даун-регуляцией адипогенных факторов. Подтип ISA составляет около 60% адипоцитов в гиперпластической ЖТ, он характеризуется маркерами инсулиновой сигнализации (например, *IRS1*), адипогенеза (например, *PPARG*) и β-окисления жирных кислот (например, *ACSL1*, кодирующий ацил-КоА-синтетазу 1). Подтип TADA также характеризуется экспрессией РНК генов инсулиновой сигнализации (например, *INSR*) и некоторых маркеров адипогенеза, таких как *ZNF638* (кодирует транскрипционный фактор с «цинковым пальцем» ZNF638) или *GSK3B* (кодирует серин/треониновую протеинкиназу GSK 3-бета).

В литературе есть попытки сопоставить подтипы адипоцитов у человека и модельных животных по профилям экспрессии транскрипционных маркеров [16]. Например, подтипы адипоцитов мыши mAd1 и LGA приблизительно сопоставимы с подтипами адипоцитов человека hAd3-4, а также

Adipo^{PLIN}, выявленного методом пространственной транскриптомики [17]. Данный подтип характеризуется повышенной экспрессией РНК генов, кодирующих белки метаболизма глюкозы и липидов, а также гена, кодирующего адипонектин. Подтип выявлялся в 14% случаев у пациентов с нормальным весом, а при ожирении наблюдалось уменьшение пропорции таких адипоцитов. Примечательно, что подтип mAd3 также обладает некоторым сходством с Adipo^{PLIN} как по набору генов, включающего адипонектин и маркеры метаболизма глюкозы и липидов, так и по изменениям в ответ на ожирение. Подтипы адипоцитов мыши Ad1 и Ad2 [13] и ISA человека [15] приблизительно сопоставимы чувствительностью к инсулину и оба преимущественно представлены в гиперпластической ЖТ. Отсутствие каких-либо функциональных сходств между другими подтипами может быть связано с межвидовыми различиями в ответах на ожирение, а также в вариативности между исследуемыми популяциями.

2. Гетерогенность клеток стромально-васкулярной фракции

В атласе ЖТ человека и мыши [11] описаны шесть подтипов МСК и прогениторных клеток ЖТ (англ., adipose stem and progenitor cells, ASPC), характеризующиеся экспрессией РНК гена рецептора альфа-изоформы тромбоцитарного фактора роста *PDGFRA/Pdgfra*. ASPC человека и мыши были названы hASPC1-6 и mASPC1-6 соответственно. Эти клетки не являются адипоцитами, но характеризуются потенцией к дифференцировке в адипоцитарном направлении. Ряд подтипов мыши, описанных в этом исследовании, оказались сопоставимы по транскриптному профилю с подтипами у человека. Например, и mASPC2, и hASPC2 характеризуются экспрессией РНК *Aldh1a3/ALDH1A3* (кодирует ретинальдегиддегидрогеназу 3). Соответственно, клетки этой субпопуляции по свойствам схожи с ранними мультипотентными клетками-предшественниками, локализованными в ретикулярном интерстиции жировой подушки. mASPC4 и hASPC4 экспрессируют РНК *Epha3/EPHA3* (кодирует эфринный рецептор A3), представляя собой регуляторные клетки CD142⁺, подавляющие адипогенез. У некоторых подтипов наблюдались связь с ожирением, а также вариативность их пропорций между депо. hASPC1, hASPC4 и hASPC5 более выражено представлены в подкожной ЖТ; при ожирении наблюдается повышение пропорции hASPC4 и hASPC5. hASPC3 and hASPC6 наиболее хорошо представлены в висцеральном депо. Среди подтипов мыши mASPC2 более выражено представлен в паховом депо подкожной ЖТ, а подтипы mASPC5 и mASPC6 преимущественно представлены в перигонадальном депо висцерального жира. Пропорция подтипов mASPC5 и mASPC6 значи-

тельно увеличивалась у животных, особенно у самцов, питавшихся кормом с высоким содержанием жира, в то время как пропорция mASPC2 у особей с таким кормом понижалась.

В snRNA-seq исследованиях ЖТ в состояниях гипертрофии и гиперплазии [13, 15] выявлено некоторое сходство транскриптного профиля популяций прогениторных клеток ЖТ (англ., adipose progenitor cells, APC) и фиброадипогенных клеток (англ., fibroadipogenic cells, FAC). В обоих исследованиях обнаружены клетки, экспрессирующие РНК гена *Dpp4/DPP4*, кодирующий дипептидилпептидазу 4 (APC1 и APC2 у мышей и FAC3 у человека). Примечательно, что подтипы APC2 и FAC3 также характеризовались экспрессией РНК маркеров фиброза и воспаления, в том числе фибронектина-1 (*Fn1/FNI*). Однако эти подтипы по-разному отвечали на ожирение: в то время как пропорция подтипа FAC3 выше в гипертрофированной ЖТ, чем в гиперпластической, пропорция APC2, наоборот, понижается у особей, питавшихся кормом с высоким содержанием жира. Также, подтипы APC3 и FAC1 характеризуются сходствами в экспрессии РНК генов-маркеров метаболизма жиров, таких как *Fabp4/FABP4*.

Сходства на уровне транскрипционных факторов у МСК и прогениторных клеток ЖТ не так однозначны. Например, hASPC4, экспрессирующие схожий маркер с CD142⁺-mASPC4, могут на самом деле иметь разные функциональные состояния, так как антиадипогенные регуляторные клетки у человека достаточно выражено отличаются на транскриптном уровне от мышинных [18]. Не менее интересно выглядит и различие в ответе на ожирение между APC2 мыши и FAC3 человека, что может свидетельствовать о различиях в физиологическом ответе ЖТ на ожирение между видами.

Заключение

Проблема сопоставления животных моделей и человека появилась в первую очередь в связи с тем, что многие эксперименты, необходимые для понимания детальных механизмов функционирования физиологических систем организма, а также молекулярных механизмов действия потенциальных терапевтических агентов невозможно произвести на человеке в связи с этическими аспектами. Эксперименты со значительным вмешательством в генетические, биохимические и физиологические пути регуляции функций организма проводятся на животных моделях, а далее предпринимаются попытки транслировать эти результаты на человеческий организм. Наибольшее количество исследований производится на грызунах и рыбке *Danio rerio*, для которых существует огромное количество трансгенных моделей. Эти виды легко и относительно дешево содержать в лабораторных условиях, а ряд аспектов их физиологии схож с таковыми для человека. Однако последние десятиле-

тия развития биологических наук показали крайнюю ограниченность такого подхода, особенно в свете выявления механизмов ключевых заболеваний человека и поиска подходов для их лечения. Так, целый ряд новых терапевтических препаратов, показывающих выдающиеся результаты на животных моделях, оказываются лишь ограниченно эффективными на человеке при переходе к клиническим исследованиям. Например, известны повторяющиеся неудачи при переходе от животных моделей к человеку для попыток лечения инсульта головного мозга, рака, бокового амиотрофического склероза, черепно-мозговых травм, болезни Альцгеймера и ряда воспалительных заболеваний [19]. В качестве частичного компромисса исследователи получают так называемые гуманизированные модели животных, в которых искусственно пытаются воссоздать механизмы развития болезней, характерных для человека. Другим подходом является использование в экспериментах приматов, физиологически наиболее близких человеку. Тем не менее, все это не решает проблемы транслируемости результатов исследований, полученных с использованием экспериментальных животных моделей, на человеческий организм. В связи с вышесказанным поиск общих механизмов функционирования систем организма животных и человека является важной задачей для понимания границ, в которых исследования животных могут быть транслированы на человека. Так, например, в отношении ЖТ терапевтические воздействия на общие с животными субпопуляции могут быть потенциально применимы в лечении человека, а воздействия на субпопуляции, уникальные для животных, с большей долей вероятности не будут иметь значимого эффекта на человека.

Следует отметить достаточно малый объем данных по гетерогенности ЖТ на сегодняшний день, что не позволяет в полной мере провести оценку межвидовой сопоставимости. Тем не менее, в пяти разных по методологии и объему исследованиях выделяются подтипы адипоцитов с похожими профилями экспрессии генов-маркеров и характером их изменений при ожирении. Для других типов клеток, в частности, ASPC, сходства на уровне транскриптома менее однозначны, если учитывать

существенные различия в изменениях при ожирении у таких клеток. Мы предполагаем, что использование мышинных моделей как вспомогательного инструмента для оценки влияния ожирения на функциональные состояния ЖТ имеет наибольший потенциал на сегодняшний день. В качестве гипотетического примера такого применения можно привести моделирование нарушений в метаболизме жиров и/или инсулиновой сигнализации при ожирении. В исследовании Райниш и соавторов [20] было установлено, что в обоих депо ЖТ человека выделяется подтип Adipo2, сопоставимый по транскрипционному профилю с подтипом Adipo^{PLIN}; его пропорция у доноров с метаболической дисфункцией, ассоциированной с ожирением, понижена по сравнению с метаболически здоровыми донорами. По аналогии с подтипом Adipo^{PLIN}, сопоставимым по профилю с подтипами адипоцитов мыши LGA и mAd1/3, Adipo2 также характеризуется рядом сходств с ними (данные транскрипционных профилей схожих подтипов адипоцитов приведены в таблице). Это могло бы лечь в основу применения мышинных моделей ожирения в таких ситуациях, когда проведение исследования на человеке не представляется возможным по этическим или другим причинам.

В будущих исследованиях важно учитывать различия между депо, в том числе и уникальные особенности внутри депо, влияющие на метаболическую функцию и иные функциональные состояния [21]. Не меньшее значение играют различия транскриптома, получаемого методами snRNA-seq и scRNA-seq [21]; это важно при изучении ASPC, у которых snRNA-seq выявляет менее разнообразный транскриптом.

Работа проведена при поддержке Российского научного фонда, проект № 25-75-30005 «Регуляция процессов обновления клеток в организме, фундаментальной основы длительного сохранения функциональной активности органов и тканей, здоровья и активного долголетия человека» (<https://rscf.ru/project/25-75-30005/>), и выполнена без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица

Транскрипционный профиль адипоцитов человека и мыши, вовлеченных в метаболизм жиров и ответ на инсулин

Подтип	Депо	Вид	Гены-маркеры метаболизма жиров	Гены-маркеры инсулинового ответа
Adipo ^{PLIN}	Подкожное	Человек	<i>ADIPOQ, PLIN1/4, LIPE, DGAT2, G0S2, PNPLA2, GPD1</i>	<i>ADIPOQ, TRARG1</i>
Adipo2	Подкожное и висцеральное	Человек	<i>LIPE, PLIN4, DGAT2, MEST, CIDEA</i>	<i>CIDEA</i>
LGA	Подкожное	Мышь	<i>Adipor2, Dgat1/2, Plin1, Elovl6, Acaca, Lipe</i>	<i>Adipor2, Igf2r</i>
mAd1	Подкожное и висцеральное	Мышь	<i>Lipe, Plin1, Dgat1, Mgl</i>	<i>Insr, Irs1, Pde3b</i>
mAd3	Подкожное и висцеральное	Мышь	<i>Adipoq, Lipe, Plin1, Pnpla2, Abhd5, G0s2, Dgat1/2</i>	<i>Adipoq, Insr, Irs1/2, Pde3b</i>

Примечание: Жирным шрифтом выделены гены-маркеры, схожие между видами. Гены-маркеры, не упомянутые в тексте: *LIPE/Lipe* – ген, кодирующий гормон-чувствительную липазу, *G0S2/G0s2* – ген, кодирующий белок-переключатель G0/G1, *PNPLA2/Pnpla2* – ген, кодирующий адипоцитарную триглицеридлипазу

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20(2):12.
2. Eto H., Suga H., Matsumoto D., Inoue K., Aoi N., Kato H., Araki J., Yoshimura K. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009;124(4):1087–1097.
3. Lynes M. D., Tseng Y. H. Deciphering adipose tissue heterogeneity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018;1411(1):5–20.
4. Lee M. J., Wu Y., Fried S. K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol. Aspects Med.* 2013;34(1):1–11.
5. Reyes-Farias M., Fos-Domenech J., Serra D., Hererro L., Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem. Pharmacol.* 2021;192:114723.
6. Harvey I., Boudreau A., Stephens J. M. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol.* 2020;10(12):200291.
7. Si Z., Wang X., Sun C., Kang Y., Xu J., Wang X., Hui Y. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed. Pharmacother.* 2019;114:108765.
8. Deutsch A., Feng D., Pessin J. E., Shinoda K. The impact of single-cell genomics on adipose tissue research. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4773.
9. Hagberg C. E., Spalding K. L. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2024;25(4):270–289.
10. Börgeson E., Boucher J., Hagberg C.E. Of mice and men: Pinpointing species differences in adipose tissue biology. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:1003118.
11. Emont M. P., Jacobs C., Essene A.L., et al. A single-cell atlas of human and mouse white adipose tissue. *Nature.* 2022;603(7903):926–933.
12. Sárvari A.K., Van Hauwaert E.L., Markussen L.K., Gammelmark E., Marcher A.B., Ebbesen M.F., Nielsen R., Brewer J.R., Madsen J.G.S., Mandrup S. Plasticity of Epididymal adipose tissue in response to diet-induced obesity at single-nucleus resolution. *Cell Metab.* 2021;33(2):437–453.e5.
13. So J., Strobel O., Wann J., et al. Robust single-nucleus RNA sequencing reveals depot-specific cell population dynamics in adipose tissue remodeling during obesity. *Elife.* 2025;13:RP97981.
14. Lazarescu O., Ziv-Agam M., Haim Y., et al. Human subcutaneous and visceral adipocyte atlases uncover classical and nonclassical adipocytes and depot-specific patterns. *Nat. Genet.* 2025;57(2):413–426.
15. Ye R.Z., Montastier E., Frisch F., Noll C., Allard-Chamard H., Gévry N., Tchernof A., Carpentier A.C. Adipocyte hypertrophy associates with *in vivo* postprandial fatty acid metabolism and adipose single-cell transcriptional dynamics. *iScience.* 2023;27(1):108692.
16. Maniyadath B., Zhang Q., Gupta R.K., Mandrup S. Adipose tissue at single-cell resolution. *Cell Metab.* 2023;35(3):386–413.
17. Bäckdahl J., Franzén L., Massier L., Li Q., Jalkanen J., Gao H., Andersson A., Bhalla N., Thorell A., Rydén M., Ståhl P.L., Mejhert N. Spatial mapping reveals human adipocyte subpopulations with distinct sensitivities to insulin. *Cell Metab.* 2021;33(9):1869–1882.e6.
18. Ferrero R., Rainer P., Deplancke B. Toward a Consensus view of mammalian adipocyte stem and progenitor cell heterogeneity. *Trends Cell Biol.* 2020;30(12):937–950.
19. Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. *Camb. Q. Healthc. Ethics.* 2015;24(4):407–419.
20. Reinisch I., Ghosh A., Noé F., Sun W., Dong H., Leary P., Dietrich A., Hoffmann A., Blüher M., Wolfrum C. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity. *Cell Metab.* 2025;37(3):640–655.e4.
21. Loft A., Emont M. P., Weinstock A., et al. Towards a consensus atlas of human and mouse adipose tissue at single-cell resolution. *Nat. Metab.* 2025;7(5):875–894.

Поступила в редакцию 24.06.2025

После доработки 17.11.2025

Принята в печать 02.12.2025

OPINION ARTICLE

Single-cell transcriptomics in elucidating the functional heterogeneity of adipose tissue: How comparable are animal models to humans?

A.D. Bondarev* , P.A. Tyurin-Kuzmin 

Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University, Lomonosovskiy prospekt 27–1, Moscow, 119991, Russia

*e-mail: bondarevad@my.msu.ru

In this opinion article we discuss the functional heterogeneity of cells composing adipose tissue (AT), as well as opportunities for the cross-species comparability of murine animal models with respect to single cell transcriptomic studies. Metabolic syndrome and obesity are closely interconnected, and obesity-related AT dysfunction results in changes in the cellular composition of AT. Animal models, particularly rodents, have been commonly used as a model organism to study various aspects of AT biology; however, results of such studies are often poorly translatable in humans due to cross-species differences in AT anatomy and cell composition. Rapid development and spread of single cell transcriptomic approaches in the recent years, particularly snRNA-seq, provided a powerful instrument to interrogate the cellular heterogeneity of AT. Herein, some of the most notable results from the AT heterogeneity studies, based on these methods, are

summarized. To date, several functional subtypes of adipocytes have been described, as well as the stromal-vascular fraction cells involved in adipocyte turnover. Limited literature data suggests a potential cross-species comparability between adipocytes and the stromal-vascular cells in marker genes expression patterns and obesity-induced changes. However, it is currently difficult to draw any definitive conclusions on the cross-species comparability of cells composing AT due to insufficient body of evidence in relation to the AT heterogeneity at large. This highlights the importance of continuous efforts to decipher functional heterogeneity of AT.

Keywords: *adipose tissue, stromal-vascular fraction, animal models, obesity, metabolic syndrome, single-cell transcriptomics*

Funding: The research was supported by Russian Science Foundation, project number 25-75-30005 (<https://rscf.ru/project/25-75-30005/>).

Сведения об авторах

Бондарев Андрей Дмитриевич — аспирант кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ. Тел.: 8-495-932-98-32; e-mail: bondarevad@my.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5624>

Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич — докт. биол. наук, доц. кафедры биохимии и регенеративной биомедицины факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ. Тел.: 8-495-932-98-32; e-mail: tyurinkuzminpa@my.msu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1901-1637>