

ГЕНЕТИКА ОЖИРЕНИЯ И ДИАБЕТА

В основе настигшей человечество пандемии ожирения и диабета, возможно, лежит мутация, возникшая у доисторических приматов

Ричард Джонсон и Питер Эндрюс

В 1962 г. специалист в области генетики человека Джеймс Нил (James Neel) выдвинул гипотезу, предлагающую ключ к решению одной давно занимавшей умы ученых эволюционной загадки: почему при диабете II типа, который, по мнению ученого, связан с мутацией в одном не идентифицированном гене, возникают такие осложнения, как слепота, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения в работе почек? Примечательно, что эта болезнь может развиваться у людей репродуктивного возраста, и в отсутствие лечения — как это было у доисторического человека — такие больные не могли найти сексуального партнера, оставить потомство и передать свои гены будущим поколениям. Другими словами, естественный отбор должен был привести к элиминации дефектного гена и искоренению патологии.



ОБ АВТОРАХ

Ричард Джонсон (Richard J. Johnson) — профессор Медицинского колледжа Колорадского университета в Ороре. В центре его научных интересов — выяснение первопричины ожирения, диабета, гипертензии и заболеваний почек. Автор более 500 научных статей и двух книг — «Завязать с сахаром» (*The Sugar Fix*, 2008) и «Выключатель ожирения» (*The Fat Switch*, 2012).

Питер Эндрюс (Peter Andrews) — почетный научный сотрудник лондонского Музея естественного знания, профессор отделения антропологии Университетского колледжа Лондона. Описал много новых родов и видов древних приматов (по ископаемым останкам), одним из первых высказал предположение, что прародители ныне живущих приматов и человека появились за пределами Африки.



Тем не менее болезнь никуда не делась, напротив, она встречается все чаще. Нила заинтересовало, почему выживали носители такого опасного гена и как он мог распространяться в популяции.

Большую часть времени Нил проводил, изучая популяции туземцев Амазонии — яномама, которые, как он считал, были носителями того же генного варианта, что и их современники — жители цивилизованного мира, и тем не менее почти никогда не болели диабетом и не страдали ожирением (последнее повышает риск диабета). Такой контраст между членами туземных племен и остальным населением земного шара навел его на мысль, что, когда в далеком прошлом наступали голодные времена, первобытные люди — носители генного варианта, способствующего накоплению подкожного жира, получали преимущество. Избыток жира они расходовали на поддержание организма в норме, когда пищи не хватало. В более «тучные» времена — такие как сейчас, — этот же ген обуславливает развитие ожирения и диабета.

Гипотеза так называемого «запасливого» (или «экономного») гена не получила всеобщего признания, но просуществовала в том или ином виде в течение полувека. Представление о том, что наш организм запрограммирован на накопление жира и что нынешние высококалорийная диета и малоподвижный образ жизни могут закрепить эту тенденцию, находится в русле идеи обусловленности

диабета и других связанных с ожирением заболеваний (гипертензии, ожирения печени и других) экспрессией не идентифицированных пока «запасливых» генов. Противники этой гипотезы указывают на то, что голодать доисторическим людям приходилось не так уж часто и не настолько долго, чтобы произошло закрепление генов накопления жира. К тому же ни один такой ген не был идентифицирован.

Однако недавно мы, всмотревшись глубже в нашу эволюционную историю, обнаружили несомненные свидетельства справедливости гипотезы Нила: мутация в одном из генов сделала многих современных людей настоящими «хранилищами калорий». Эта мутация возникла у древних приматов, живших миллионы лет назад, и, как мы думаем, помогала им выживать в условиях продолжительных периодов недостатка пищи. Если все так и было, мы можем проследить эволюцию этих приматов вплоть до превращения их в самого раннего предшественника человека и выявить ген, который ассоциирован со многими наиболее распространенными заболеваниями современных людей.

Назад в Африку

Нил и его последователи полагали, что «запасливый» ген появился, когда наши прародители скитались по равнинам Восточной Африки. Но мы считаем, что произошло это гораздо раньше, когда

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Изучение ископаемых останков высших приматов показывает, что они достигли расцвета примерно 16 млн лет назад, а произошло это на территории нынешней Европы, где климат в то время был субтропическим. Последующее глобальное похолодание привело к исчезновению плодовых деревьев, и для приматов настали плохие времена.
- Мутация в гене, кодирующем фермент уриказы, способствовала превращению фруктового сахара (фруктозы) в жир, что помогало европейским приматам выживать в условиях дефицита пищи.
- Наличие этой мутации у всех современных высших приматов и всех современных людей, а также указания на ее присутствие у древних приматов наводят на мысль, что исчезнувшие европейские приматы превратились в ходе эволюции в современных приматов и первых гоминидов.
- Мутация в гене уриказы обуславливает предрасположенность человека к ожирению и диабету. Чтобы избежать этого, рекомендуется потреблять в пищу как можно меньше фруктозы в чистом виде.

обезьяны только появились на планете. Наша история — это история изменения климата и борьбы за выживание в голодные времена.

Самые первые человекообразные приматы произошли от того же предка, что и обезьяны, примерно 26 млн лет назад в Восточной Африке. Эти бесхвостые приматы, *Proconsul*, ходили на четырех ногах и жили на деревьях, как современные обезьяны, но имели более крупные туловище и череп, а также более развитый мозг. В те времена Африка была тропическим раем, ее обширные просторства были покрыты листопадными и дождевыми лесами, изобилующими плодовыми деревьями; приматы питались в основном фруктами. Исследование их ископаемых останков показывает, что приматов там было 14 видов.

Однако их процветанию постепенно приходил конец: климат на Земле становился холодным, ледяные полярные шапки разрастались, уровень океанов падал. К 21 млн лет назад Африка, которая ранее была островным континентом, подобным Австралии и Антарктиде, оказалась соединенной с Евразией несколькими сухопутными «мостами». Согласно палеонтологическим данным, полученным одним из нас (Питером Эндрюсом) и нашими коллегами из Турции, Германии и Испании, в Евразию мигрировали жирафы, слоны, антилопы и даже африканские муравьеды. Среди мигрантов были и приматы. К 16,5 млн лет назад такие из них, как *Griphopithecus* и *Kenyapithecus*, жили в тех местах, где сегодня находится турецкий Пашалар.

В Европе новоприбывшие приматы обосновывались в субтропических вечнозеленых лесах и влажных лиственных — отчасти из-за обилия пищи. Вся популяция разделилась по крайней мере на восемь видов, распределенных между пятью родами, в частности *Dryopithecus* и *Ankarapithecus*. Исследовав ископаемые останки животных, найденные в окрестностях Пашалара, Эндрюс с коллегами пришли к выводу, что климат в тех местах был таким, как на севере Индии в наши дни: с муссонными дождями летом и долгими сухими бесснежными зимами.

По мере дальнейшего похолодания и уменьшения количества осадков леса сменялись саваннами и фруктовыми в зимний период не хватало. Исследование ископаемых останков, проведенное Эндрюсом в 1980–1990-х гг., свидетельствовало о том, что в те времена приматы жили в основном на земле, а не на деревьях, что, по-видимому, позволяло им быстрее перемещаться с места на место в поисках пищи. Изношенность зубов и истончение слоя эмали свидетельствовали о том, что оголодавшие животные питались клубнями и корешками.

В конце концов зимой им просто стало нечего есть. В Пашаларе Эндрюс совместно с Джей Келли (Jay Kelly), работающей сегодня в Университете

штата Аризона, обнаружили ископаемые останки молодого половозрелого животного *Kenyapithecus kizili*, у которого наблюдалась характерная исчерченность резцов, свидетельствующая о том, что оно периодически недоедало или даже испытывало голод. Аналогичная исчерченность зубов имела место у *Dryopithecus*, живших 12–9 млн лет назад в районе Вальес-Пенедес в Испании. Тем временем климат становился все холоднее, и примерно к 7 млн лет назад европейские приматы исчезли — по крайней мере так считалось.

Позже обнаружили свидетельства того, что некоторые из них мигрировали в Азию, где в ходе эволюции превратились в предшественников гиббонов и орангутанов. Другая часть вернулась в Африку, дав начало африканским приматам и человеку. Один из кандидатов на роль переселенца из Евразии в Африку — *K. kizili*, зубы и челюсти которого сходны с таковыми у *Kenyapithecus wickeri*, примата, жившего в Западной Африке двумя миллионами лет позже.

В жизни европейских приматов на тяжелые времена указывают и генетические данные, которые вместе с изложенным выше заставляют вернуться к гипотезе «запасливого» гена — но в несколько ином виде. Мы сконцентрировали свое внимание на гене, кодирующем фермент под названием уриказа. У всех современных высших приматов (горилл, орангутанов, шимпанзе и бонобо), а также у человека этот ген содержит мутацию, блокирующую синтез уриказы. Мутация одинакова у обоих видов; это свидетельствует о том, что человек унаследовал ее от какого-то общего для него и высших приматов предка. Анализируя изменения, которые претерпевал уриказный ген в ходе эволюции, с помощью метода молекулярных часов, Наоюки Такахата (Naoyuki Takahata) из Университета перспективных исследований в префектуре Канагава (Япония) с коллегами и независимо от них Эрик Гоше (Eric Gaucher) из Технологического института Джорджии установили, что общий предок высших приматов и человека жил в период 17–13 млн лет назад — в то самое тяжелое время, когда европейские приматы вели борьбу за выживание в голодные времена года.

У предков гиббонов, живших в Европе примерно в то же время, уриказный ген выключила какая-то другая мутация. Все вместе эти данные наводят на мысль, что инактивация уриказы помогла древним европейским высшим приматам выживать в голодные времена. Но как именно это происходило?

Хорошие времена, плохие времена

Ответ на вопрос, как мутация в гене уриказы спасает от голода, был получен в ходе поисков первопричины гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Уриказа — это фермент, расщепляющий

Двуликая мутация

Авторы предполагают, что мутация в некоем гене одного из видов приматов, живших миллионы лет назад, помогла этим животным выжить в период дефицита пищи и получить преимущества перед другими приматами. Эта мутация передалась более поздним видам, и в конце концов ее обладателями стали высшие приматы и человек. Мутация в гене,

кодирующем фермент уриказу, обеспечивает ее носителю одно важное преимущество — выживание в голодные времена. Среди прочего она побуждает организм запасать питательные вещества, а не расходовать их на получение энергии. Сегодня, когда недостатка в еде нет, эта мутация способствует ожирению и развитию сопутствующих ему заболеваний.



мочевую кислоту, побочный продукт метаболизма питательных веществ. Мутация в его гене, возникшая у древних приматов, должна была бы приводить к синтезу дефектного фермента и к накоплению в крови мочевой кислоты.

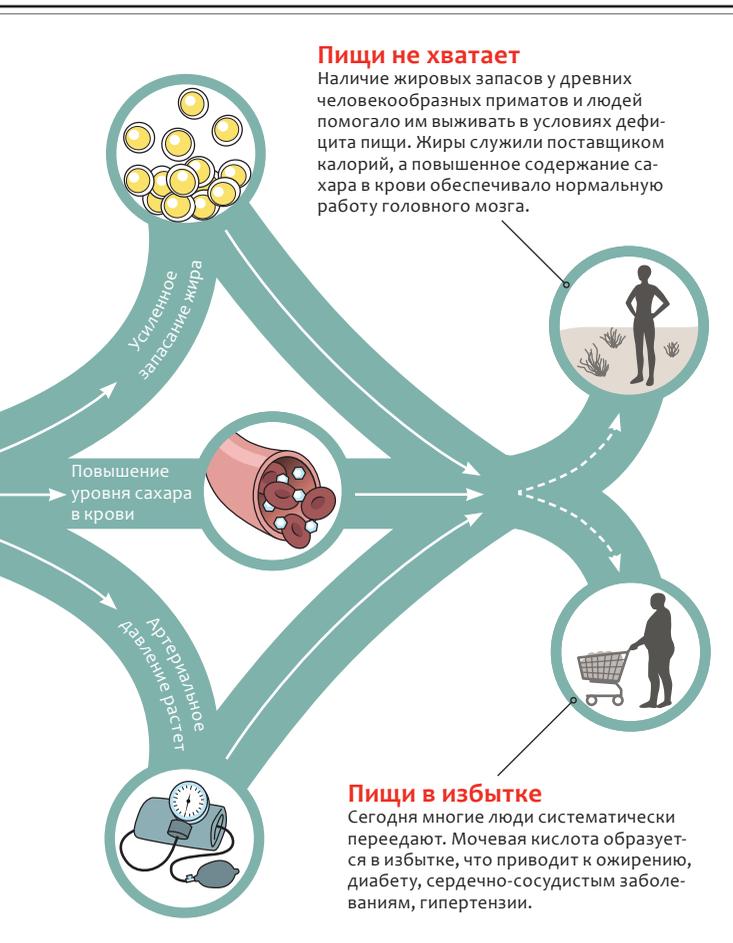
Так оно и было бы, если бы в нормальных условиях избыток мочевой кислоты не выводился из организма быстрее, чем успевал кристаллизоваться и вызывать заболевание суставов и образование камней в почках. У современных африканских приматов ее содержание в крови все-таки немного выше, чем у других животных; это же характерно и для туземцев, например членов племени яномама, сохранивших образ жизни предков.

У жителей западного мира с их малоподвижным образом жизни и высококалорийной диетой среднестатистическое содержание мочевой кислоты повышено. Известно также, что у тучных людей и тех, кто страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, этот показатель выше, чем у худощавых, одновременно у них повышен и уровень холестерина и триглицеридов.

Организаторы обширнейшего Фреймингхемского исследования сердца (научное изыскание, начатое в 1948 г. в Фреймингхеме, штат Массачусетс) обследовали пациентов в течение нескольких

десятилетий, чтобы на основе полученных статистических данных определить, какое из этих веществ вызывает сосудистую патологию. В 1999 г. они сообщили, что сама мочевая кислота здесь ни при чем. По их мнению, гипертензия повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и параллельно может приводить к увеличению содержания мочевой кислоты.

Эти выводы, однако, не устраивали одного из нас (Ричарда Джонсона), поскольку авторы нарушили один из основных принципов биологических экспериментов: они не проверили справедливость своей гипотезы на лабораторных животных. Этот пробел восполнила сотрудница Джонсона Марилда Мазали (Marilda Mazzali). Несколькими годами раньше группа Джонсона сообщила, что небольшие повреждения почек у крыс могут приводить к гипертензии или нарушению работы почек. Мы, в свою очередь, показали, что повышение уровня мочевой кислоты не сопровождается заметным повреждением почек, и пришли к выводу, что это повышение вряд ли влияет на артериальное давление или функционирование почек. Но Мазали буквально повергла всех нас в шок, сообщив, что у лабораторных крыс, на которых она проводила свои эксперименты, давление повышается.



Джонсон с коллегами предпринял ряд исследований, показавших, что у крыс с большим, чем в норме, содержанием мочевой кислоты развивается гипертензия, причем сразу двумя путями. Мочевая кислота очень быстро вызывает каскад биохимических реакций, называемый оксидативным стрессом. Это приводит к сужению кровеносных сосудов, что заставляет сердце работать интенсивнее, чтобы поддерживать на должном уровне кровообращение, и повышает артериальное давление. Уменьшение концентрации мочевой кислоты возвращает ситуацию в норму. Однако если избыток мочевой кислоты сохраняется слишком долго, в почках постепенно накапливаются повреждения, препятствующие выведению из организма солей. Это, в свою очередь, повышает артериальное давление, которое можно уменьшить, перейдя на бессолевую диету; манипуляции же с мочевой кислотой такого эффекта не дают.

Чтобы установить, обстоит ли дело таким же образом у человека, Джонсон и Дэн Фейг (Dan Feig), детский нефролог, работавший в то время в Медицинском колледже Бэйлора, определили содержание мочевой кислоты у группы подростков с лишним весом и недавно диагностированной гипертензией и, к своему удивлению, обнаружили,

что у 90% из них ее больше нормы. Они отобрали 30 молодых людей из этой группы и пролечили их аллопуринолом, снижающим уровень мочевой кислоты. У 85% из числа тех, у кого содержание мочевой кислоты упало, давление нормализовалось. Дальнейшие испытания подтвердили эти результаты, о чем Джонсон и Фейг сообщили в 2008 г. на страницах *Journal of the American Medical Association*. Чтобы окончательно убедиться в правильности этих наблюдений, необходимо провести более обширные клинические испытания.

Метаболический переключатель

Поскольку высокое артериальное давление сопряжено с ожирением и малоподвижным образом жизни, Джонсон подумал, не может ли избыток мочевой кислоты вызывать не только повышенные давления, но и ожирение. Обдумывание этой возможности заставило Джонсона заглянуть в далекое прошлое. Он проследил, как наши эволюционные предшественники от грызунов до приматов приспосабливаются к переходу от изобилия пищи к ее почти полному отсутствию.

При длительном дефиците пищи в природных условиях выживали те, кто накопил больше жира. Млекопитающих эти запасы уберегали в период зимней спячки, птицам позволяли совершать длительные перелеты, императорским пингвинам помогали выдерживать жестокие холода и обогреть потомство. И когда все эти животные предчувствуют наступление трудных времен, они начинают усиленно питаться, набирая вес.

Птицы и млекопитающие при этом переходят естественным путем в преддиабетическое состояние. В нормальных условиях, когда организм расщепляет углеводы, образуется глюкоза, которая накапливается в крови. Поджелудочная железа отвечает на это высвобождением инсулина, который отдает команду печени и мышцам превращать глюкозу в крахмалоподобное высокоэнергетическое вещество — гликоген. Однако при дефиците пищи животные могут полагаться только на внутренние резервы, между тем как мозгу для его работы требуется глюкоза. И тогда в метаболизме голодающих животных — от белок до певчих птиц — происходят изменения, в результате которых клетки печени и мышц перестают реагировать на инсулин. Эта «резистентность к инсулину» обеспечивает поддержание уровня глюкозы в крови, при котором головной мозг работает нормально.

По мнению Джонсона и его коллег, в организме животного происходит некое переключение, когда он готов как накапливать жир, так и перейти в преддиабетическое состояние. Как известно, птицы, медведи и орангутаны запасают жир на плохие времена, поедая в огромных количествах фрукты, и Джонсон предположил, что это

переключение осуществляет фруктовый сахар (фруктоза). Эксперименты на мышах, проведенные Такудзи Ишимото (Takuji Ishimoto) и Мигелем Ланаспой (Miguel Lanaspá), работавших в то время в лаборатории Джонсона, показали, что так оно и есть. Мыши, в рацион которых входило повышенное количество глюкозы, ели больше и двигались меньше, чем их собратья, питавшиеся обычным образом, и проявляли склонность к ожирению. Отчасти это было связано с тем, что фруктоза подавляет действие липтина — гормона, который передает в головной мозг сигнал к тому, чтобы прекратить есть.

Фруктоза в отличие от других сахаров метаболизируется в клетке с высвобождением мочевой кислоты, и Джонсону пришла в голову мысль, что, возможно, последняя опосредует некоторые эффекты фруктозы. Чтобы выяснить, так ли это, Такахико Накагава (Takahiko Nakagawa), работавший

Если мутантный уриказный ген — действительно то, что мы ищем, то для предотвращения ожирения, диабета и сердечно-сосудистых патологий нужно принимать меры к уменьшению содержания мочевой кислоты, точно так же как мы принимаем меры к снижению уровня холестерина

у Джонсона, скормливал лабораторным крысам фруктозу в больших количествах и одновременно давал половине из них аллопуринол, чтобы уменьшить уровень мочевой кислоты. В результате у последних понижалось артериальное давление — в полном соответствии с результатами, полученными ранее. Одновременно аллопуринол устранял многие признаки метаболического синдрома — набора состояний, включающего понижение уровня «хорошего» холестерина в крови, повышение содержания глюкозы и триглицеридов, накопление жира в области живота, гипертензию. Эксперименты на культуре клеток печени человека показали, что снижение концентрации мочевой кислоты препятствует превращению глюкозы в жир.

Итак, вырисовывалась следующая картина. Избыток фруктозы в рационе приводит к срабатыванию переключателя, а дефицит функциональной уриказы у высших приматов и человека повышает уровень мочевой кислоты, что усиливает действие

фруктозы. Все вместе это подталкивает организм человека к развитию метаболического синдрома, повышающего риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта и диабета.

Устойчивое изменение

В июле 2008 г., как раз когда формировалось это представление, Джонсон посетил Эндрюса в Музее естествознания в Лондоне, где тот проводил исследования, касающиеся эволюции высших приматов и человека. Целыми часами мы пытались нащупать пути, какими мутация в уриказном гене могла помочь жившим когда-то на Земле приматам не погибнуть в период глобального похолодания. Джонсон предположил, что все дело в дефиците функциональной уриказы и связанном с этим повышении содержания мочевой кислоты. При таких условиях фруктоза, содержащаяся в плодах, превращается в жиры, которые поддерживали носителей мутантного гена в тот период в середине миоцена (15 млн лет назад), когда на Земле становилось все холоднее и суше. В связи с этим у Эндрюса родилась интересная идея: хотя в Африке наступили холода, там было еще достаточно тепло для процветания фиговых деревьев, плодами которых круглый год могли питаться приматы. Но в Европе климат превратился из субтропического в умеренный, и фиговые деревья перестали плодоносить зимой. В результате европейские приматы в это время года голодали.

Мы предположили, что возникшая в уриказном гене мутация способствовала превращению фруктозы в жир, запасы которого спасали животных от голода в трудные времена. Потомки этих приматов — носители мутантного гена уриказы, переместившиеся в Африку несколькими миллионами лет позже, — были приспособлены к выживанию в условиях недостатка пищи лучше, чем их сородичи, оставшиеся в свое время в Африке. Если эти древние европейские приматы со временем вытеснили африканских, то они скорее всего и стали предками современных африканских приматов — и человека. А мутантный уриказный ген, по-видимому, и есть тот самый «запасливый» ген по терминологии Джеймса Нила.

Нерешенные вопросы

Несмотря на убедительность данных, собранных нами и другими исследователями, нашу гипотезу о том, что инактивированный уриказный ген действительно представляет собой «запасливый» ген, нельзя считать доказанной. Возможно, его следует искать среди различных генных вариантов (полиморфных генов), чем и занимались многие ученые, пытающиеся найти первоисточники эпидемии

ожирения и диабета. Они обнаружили несколько генных вариантов, обуславливающих предрасположенность к этим состояниям, но ни один не мог быть причиной эпидемии. Однако уриказный ген в этих исследованиях не фигурировал, поскольку у него нет вариантов: у всех носителей он одинаков. Скептики заявляют также, что «запасливый» ген должен был бы распространяться только в тех случаях, если бы тучность давала древним предшественникам человека преимущества. Но он существовал в популяциях миллионы лет назад для того, чтобы спасти наших предков от голода, а не с целью увеличения жировых отложений как таковых.

Далее, если бы все мы были носителями «запасливого» гена, то ожирение в современном мире было распространено гораздо шире. Само по себе «молчание» уриказного гена повышает уровень мочевой кислоты в крови незначительно, о чем свидетельствуют данные Джонсона по человекообразным обезьянам и туземцам яномама, которые питаются точно так же, как их предки. Мы же полагаем, что ген уриказы перестает способствовать подъему уровня мочевой кислоты в присутствии в рационе двух типов пищевых продуктов: пива и сходных с ним напитков, из которых образуется мочевая кислота, и продуктов, которые содержат в большом количестве фруктозу или метаболизируются с ее образованием. К последним относятся мед и продукты с высоким содержанием сахаров (например, сиропы, в которых много глюкозы и фруктозы). А когда уровень мочевой кислоты повышается, мы становимся более предрасположенными к ожирению и диабету.

В 2014 г. Гоше и Джеймс Кратцер (James T. Kratzer), работавший в то время в группе Гоше, а также Ланаспа представили убедительные свидетельства того, что мутантный ген уриказы и есть искомый «запасливый» ген. Они секвенировали эти гены, принадлежавшие давно вымершим приматам, млекопитающим (свиньям, крысам и собакам) и их общим предшественникам, и встроили их в выращенные в культуре клетки печени человека, чтобы посмотреть, какие ферменты в них образуются. В своей статье, опубликованной в 2014 г. в журнале *Proceeding of the National Academy of Science USA*, они сообщили, что древняя уриказа становилась все менее и менее активной в ходе эволюции приматов до тех пор, пока они не пришли к общему предку человека и человекообразных приматов. Эта утрата активности способствовала более успешному накоплению жира и высвобождению глюкозы, необходимой для работы головного мозга, и помогла выживать в условиях дефицита пищи.

Впрочем, окончательно убедиться в правильности нашей гипотезы позволят только масштабные клинические испытания. Пилотные эксперименты на добровольцах показали, что уменьшение

содержания мочевой кислоты с помощью лекарственных средств, назначаемых при подагре, приводит к снижению артериального давления, резистентности к инсулину, вероятности почечных патологий и ожирения.

Меньше сахара!

Если мутантный уриказный ген — действительно то, что мы ищем, то для предотвращения ожирения, диабета и сердечно-сосудистых патологий нужно принимать меры к уменьшению содержания мочевой кислоты, точно так же как мы принимаем меры к снижению уровня холестерина и триглицеридов. В конце концов, можно прибегнуть к геной инженерии, заменив дефектный уриказный ген нормальным; тогда мочевая кислота будет расщепляться более эффективно.

А тем временем мы не должны сидеть сложа руки: надо поддерживать вес тела в норме с помощью физических упражнений и соблюдения диеты. Основные источники сахаров давно известны, и тем не менее мы не отказываемся от сладостей, толстеем и приобретаем массу недугов. За последние десять лет число страдающих ожирением и больных диабетом стремительно возросло, то же самое произошло и со среднестатистическим содержанием в организме человека мочевой кислоты. Вернувшись к способу потребления фруктозы, свойственному нашим далеким предкам, т.е. не в чистом виде, а в составе фруктов, которые содержат к тому же витамин С и антиоксиданты, нейтрализующие отрицательное влияние фруктозы и мочевой кислоты, мы уберемся от многих недугов. По этой причине Американская ассоциация здравоохранения рекомендовала ограничить потребление сахара шестью чайными ложками в день для женщин и девятью для мужчин.

Теперь, спустя 50 лет после опубликования пионерской работы Нила, мы идентифицировали по крайней мере один из его «запасливых» генов — и у нас появилось больше шансов справиться с эпидемией ожирения и диабета. ■

Перевод: Н.Н. Шафрановская

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Fructose, Uricase, and the Back-to-Africa Hypothesis. Richard J. Johnson and Peter Andrews in *Evolutionary Anthropology*, Vol. 19, No. 6, pages 250–257; November/December 2010.
- The Fat Switch. Richard J. Johnson. *Mercola.com*, 2012.
- Evolutionary History and Metabolic Insights of Ancient Mammalian Uricases. James T. Kratzer et al. in *Proceedings of the National Academy of the Sciences USA*, Vol. 111, No. 10, pages 3763–3768; March 11, 2014.
- Интервью с Ричардом Джонсоном см. по адресу: ScientificAmerican.com/oct2015/obesity