

ОТБОР МОЛОДЫХ СПОРТСМЕНОВ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ

**Миракбар Д. ЯКУБОВ, Ноиба М. РАХИМОВА, Сардор К. КУРГАНОВ,
Рустам С. МУХАМЕДОВ, Муаззам С. МЕЛИЕВА,**
Республиканский научно-практический центр спортивной медицины при
НОК Узбекистана

Summary

Selection of young athletes on the molecular-genetic level

The review describes the features of molecular genetics, which assist coaches and sports doctors in determining the tendency of children and adolescents to athletic performance (sports orientation and selection), and in improvement of their level of achievement through optimization and correction of training.

It is necessary to further investigate this issue by searching of new significant molecular markers and confirming the obtained results.

Keywords: *polymorphism of genes, DNA, molecular genetic predisposition to sport, genetic markers*

Rezumat

Selectarea tinerilor sportivi la nivel molecular-genetic

În articol sunt descrise posibilitățile metodelor geneticii moleculare, care oferă antreprenorilor și medicilor din sport posibilitatea de a determina predispunerea copiilor și adolescenților către anumite tipuri de activitate sportivă (orientarea și selectarea sportivă), de a ameliora indicatorii sportivi și de a corecta procesul de antrenament. Este necesar de a dezvolta în continuare această direcție prin determinarea unor noi markeri moleculari și prin confirmarea rezultatelor obținute.

Cuvinte-cheie: *polimorfismul genelor, ADN, predispunere genetică către sport, markeri genetici*

В Узбекистане с первых лет Независимости воспитание гармонично развитого подрастающего поколения было определено в качестве одного из приоритетных направлений государственной политики. В соответствии с указом Президента *О создании Фонда развития детского спорта Узбекистана* (24 октября 2002 г.) проведена масштабная работа по физическому и моральному укреплению здоровья подрастающего поколения, воспитанию в наших детях стремления к здоровому образу жизни, любви к спорту. Во всех регионах страны построены современные спортивные комплексы.

Успех в спортивной деятельности человека на 75–80% зависит от его генотипа, и лишь 15–20% успеха дают воспитание, тренировки и другие средовые факторы. Правильный выбор спортивной секции для детей имеет очень важное значение для нашего общества, поскольку неадекватный выбор сопровождается формированием нерациональной функциональной системы адаптации и сопровождается напряжением компенсаторных механизмов, развитием специфических патологий и менее успешным выступлением на соревнованиях. Выявление генетических маркеров спортивной успешности открывает новые возможности в разработке и применении диагностических комплексов, направленных на решение данной проблемы. Генетическое тестирование с использованием этих маркеров позволит определить предрасположенность ребенка к определенному виду

спорта, скорректировать тренировочный процесс для достижения наилучшего результата и исключения риска для здоровья [1].

Генетический анализ не требует каких-либо дополнительных действий, потребуются усилия как при сдаче обычного анализа крови. Однако, в плане информативности и объема данных, результат получится совершенно иной.

Известно, что многие качества человека, такие, как телосложение, сила, быстрота, выносливость, свойства нервной системы и т.д., генетически детерминированы и передаются по наследству. Формирование, развитие и проявление этих качеств в течение жизни подчинены сложной цепи взаимодействия как внутренних (генетических) факторов, так и внешнего влияния окружающей среды. В результате этого взаимодействия наследственные признаки могут проявляться полностью или частично. В формировании таких признаков путем многочисленных биохимических взаимодействий принимают участие продукты многих генов.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнения. Генетические факторы наряду со средовыми играют важную роль в определении индивидуальных различий в формировании, развитии и проявлении физических качеств и адаптационных возможностей человека. Исследования в области функциональной геномики спорта и выявление полиморфных генов, ассоциированных с физической активностью, открывают новые перспективы по осуществлению спортивного отбора на молекулярно-генетическом уровне.

Первым изученным геном у спортсменов был ген α -актинина-3 (ACTN3, actininalpha 3), который локализуется в длинном плече 11-й хромосомы (11q13-q14). В скелетных мышцах существуют две изоформы белка α -актинина: изоформа α -актинин-2 (ACTN2) и изоформа α -актинин-3 (ACTN3), которые различаются по локализации в мышечных волокнах. Все мышечные волокна содержат α -актинин-2, а белок α -актинин-3 локализован только в быстросокращающихся волокнах скелетных мышц. Дефицит α -актинина-3 в них снижает скоростно-силовые показатели физической работоспособности человека. Причиной такого недостатка белка ACTN3 является однонуклеотидная замена цитозина на тимин в 577-м нуклеотиде ДНК (точечная мутация R577X). В результате мутации кодон, кодирующий аминокислоту аргинин, превращается в стоп-кодон, и синтез полипептидной цепи белка α -актинина-3 останавливается. При полиморфизме гена ACTN3 выделяют три генотипа: RR-гомозиготы

по нормальному аллелю, RX-гетерозиготы, XX-гомозиготы по мутантному аллелю. У лиц гомозиготных генотипов по X-аллелю в мышцах отсутствует белок α -актинин-3. Патологии мышц у таких людей не наблюдается, так как α -актинин-2 компенсирует его отсутствие в быстросокращающихся мышечных волокнах. Наличие нормально-го 577R-аллеля свидетельствует о присутствии в скелетных мышцах белка α -актинина-3, что дает индивидуумам преимущество в проявлении скоростно-силовых физических качеств [4].

М.А. Mills с соавторами обнаружили отличия между спортсменами и населением по распределению трех вариантов генотипа гена ACTN3 [4]. Среди первых обнаружена низкая частота гомозиготного генотипа XX (7%) по мутантному аллелю. У спортсменов с генотипом XX отсутствует структурный белок α -актинина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах, что свидетельствует об ограничении возможности достижения высоких результатов в скоростно-силовых видах спорта. Кроме того, низкая частота генотипа XX гена ACTN3 является одним из критериев, говорящих о естественном отборе в процессе многолетней подготовки спортсменов. Вероятность достижения высоких результатов в скоростно-силовых видах спорта выше у людей, имеющих гомозиготный RR и гетерозиготный RX генотипы гена ACTN3.

Следующим изученным геном у спортсменов был ген аденозинмонофосфатдезаминазы 1 (АМФД1, AMPD1) [3], который локализован в коротком плече 1-й хромосомы (1p13.1). Ген AMPD1 – кодирующий фермент аденозинмонофосфатдезаминазы, активно участвующий в регуляции энергетических процессов в скелетных мышцах. Существуют три изоформы AMPD: М (мышечная, ген AMPD1), L (печеночная, ген AMPD2), Е (эритроцитарная, AMPD3). Изоформа М AMPD1 локализована в быстросокращающихся мышечных волокнах скелетных мышц. Спортсмены, имеющие пониженную активность фермента, испытывают слабость, быструю утомляемость или мышечные судороги даже после средней по интенсивности физической нагрузки. Основной причиной недостатка фермента у человека является однонуклеотидная замена цитозина на тимин (мутация С34Т).

При наличии С34Т полиморфизма в гене AMPD1 выделяют три генотипа: СС-гомозиготы по нормальному аллелю, СТ-гетерозиготы, ТТ-гомозиготы по мутантному аллелю. В работе J.C. Rubio с соавторами показано, что среди спортсменов 75% имеют генотип СС, 22,6% – гетеро-

зиготный СТ-генотип и 12,4% – гомозиготный генотип ТТ по мутантному аллелю [3]. Спортсмены с генотипом СС доминируют в тяжелой атлетике (92%), борьбе (92%) и гребле (70%). Спортсмены с гетерозиготным генотипом СТ чаще встречаются среди боксеров (36%) и конькобежцев (36%). Спортсмены с гомозиготным генотипом ТТ по мутантному аллелю обнаружены среди гребцов и тяжелоатлетов. Все они имеют низкую активность фермента аденозинмонофосфатдезаминазы в быстросокращающихся мышечных волокнах, что препятствует достижению высоких результатов в избранном виде спорта.

Впервые Х. Монтгомери с соавторами установил ассоциацию инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена ACE с ростом спортивных результатов [5, 6, 8]. Ген ангиотензин, превращающий фермент (ACE), локализован в 17-й хромосоме. Ангиотензин-превращающий фермент (ACE)-протеаза, содержащая цинк, катализирует трансформацию ангиотензина-I в ангиотензин-II. Наиболее высокая активность ACE обнаружена в семенной жидкости и репродуктивных органах. Дополнительно фермент осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин же является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации. Под действием этого фермента происходит генерация ангиотензина-II – наиболее активного сосудосужающего гормона, и распад брадикинина – важного сосудорасширяющего гормона.

Полиморфизм гена ACE связан с инсерцией (I) или делецией (D) 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне этого гена. Выделяют три варианта полиморфизма гена ACE: гомозиготный I/I и гомозиготный D/D, а также гетерозиготный I/D генотипы. Гомозиготы по аллелю D обладают максимальной активностью ACE. Рядом авторов было показано, что у спортсменов генотипа II наблюдается предрасположенность к развитию выносливости [5, 7]. Спортсмены, обладающие генотипом DD, склонны к проявлению быстрых реакций, а обладающие генотипом ID имеют большой потенциал к выполнению движений с высоким темпом.

По данным этих авторов, частота встречаемости генотипов у спортсменов и у людей, не занимающихся спортом, не отличается. Однако при анализе исследования генотипов спортсменов, специализирующихся в некоторых видах спорта, были выявлены различия по сравнению с контрольной группой. Например, у пловцов обнаружено повышение частоты встречаемости I-аллеля и снижение частоты D-аллеля; у спортсменов,

занимающихся греблей, марафонским плаванием, и у триатлонистов, наоборот, частота I-аллеля снижена, а повышена частота D-аллеля [7]. Распределение генотипов и частота встречаемости I-аллеля гена ACE у спортсменов, разделенных на группы по типу энергообеспечения и уровню квалификации, показали, что среди спринтеров (анаэробный путь энергообеспечения) наблюдается увеличение гомозиготных генотипов DD и снижение частоты I-аллеля по гену ACE.

В последние годы активно изучается семейство ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), которые у спортсменов регулируют экспрессию большинства генов и вовлечены в жировой и углеводный обмен. Сюда входят альфа-, гамма- и дельта-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR α , PPAR γ , PPAR δ). В некоторых исследованиях было выявлено, что семейство PPAR и один из их общих коактиваторов – 1-альфа-коактиватор PPAR γ (PGC1 α) – играют важнейшую роль в энергообеспечении скелетных мышц и миокарда [9, 10].

Гены PPARA, PPARD и PPARG человека локализованы в разных хромосомах. Ген PPARA (активатор пероксисомной пролиферации альфа-рецептора) локализован у человека в длинном плече 22-й хромосомы и экспрессируется в медленных мышечных волокнах, печени, сердце, бурой жировой ткани, то есть в тех тканях, где происходит усиленный катаболизм жиров для получения большого выхода энергопродукции. В мышечной ткани PPARA экспрессируется в 7 раз больше, чем в жировой [11]. Основная функция PPAR α – регуляция обмена липидов, глюкозы и энергетического гомеостаза, а также контроль веса тела и воспалительного процесса. При физических нагрузках аэробного характера происходит повышение использования жирных кислот за счет активации белком PPAR α каскада генов, что способствует улучшению окислительной способности скелетных мышц [12]. В основе полиморфизма гена лежит генная мутация в С-аллели, где гистидин заменен на цитозин. Выделяют три генотипа: GG – гомозиготный по нормальному гену, GC – гетерозиготный и CC – гомозиготный по мутантному гену.

Ген PGC1A (коактиватор 1-альфа активатор пероксисомной пролиферации гамма-рецептора PPARG) локализован в коротком плече 4-й хромосомы (4p15.1), Экспрессируется ген в сердечной, мышечной и жировой тканях (в меньшей степени в печени, поджелудочной железе и головном мозге). Высокая частота наблюдается при поли-

морфизме Gly482Ser-мутации, где глицин заменен серином. Выделяют аллели Gly и Ser и генотипы Gly/Gly – гомозиготы по нормальному гену, Gly/Ser – гетерозиготы, Ser/Ser – гомозиготы по мутантному гену. Частота встречаемости аллеля 482Ser в мировой популяции составляет 30-40% и ассоциируется со снижением уровня экспрессии гена PGC1A [14]. Возрастает частота встречаемости аллеля Ala гена PPARG и аллеля C гена PPARD, частота аллеля Ser гена PGC1 снижается, а аллеля C гена PPARA не отличается от контрольной группы [2, 9, 13].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что, несмотря на ограниченное количество исследовательских центров, занимающихся вопросами выявления молекулярных механизмов, определяющих спортивные способности, молекулярная генетика спорта значительно продвинулась вперед и к настоящему моменту уже известны полиморфизмы 29 генов, ассоциированных со спортивной деятельностью.

В данное время в Республиканском научно-практическом центре спортивной медицины Узбекистана начата работа по отбору юных спортсменов на молекулярно-генетическом уровне по 7 основным маркерам, отвечающих за различные физические качества (сила, выносливость, скорость, гибкость). Для осуществления поставленных задач центр оснащен самым современным технологичным оборудованием и высококвалифицированными специалистами в области молекулярной генетики. Внедрение этих методов в практику позволяет оказывать помощь тренерам и спортивным врачам в определении предрасположенности детей и подростков к виду спортивной деятельности (спортивная ориентация и отбор) и в повышении роста спортивных показателей и коррекции тренировочного процесса.

Литература

1. Ахметов И.И. *Молекулярная генетика спорта*. М.: Советский спорт, 2009, 268 с.
2. Wolfarth B., Bray M.S., Hagberg J.M. et al. *The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2004 update*. In: Med. Sci. Sports Ex., 2005, vol. 37, № 6, p. 881-903.
3. Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E. et al. *The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes*. In: Eur. J. Hum. Genet., 2001, vol. 9, p. 797-801.
4. Woods D., Hickman M., Jamshidi Y. et al. *Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism*. In: Hum. Genet., 2001, vol. 108, p. 230-232.
5. Yang N., MacArthur D.G., Gulbm J.P. et al. *ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance*. In: Am. J. Hum. Genet., 2003, vol. 73, № 3, p. 627-631.
6. Rubio J.C., Martin M.A., Rabadan M. et al. *Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance?* In: J. Appl. Physiol., 2005, vol. 98, № 6, p. 2108-2112.
7. Mills M.A., Nan Yang, Weinberger R.P. *Differential expression of the actinbinding proteins, a-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy*. In: Human Molecular Genetics, 2001, vol. 10, № 13, p. 1335-1346.
8. Montgomery H., Clarkson P., Bornard M. et al. *Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training*. In: Lancet, 1999, vol. 353, p. 541-545.
9. Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И. *Генетические маркеры физической работоспособности человека*. В: Теор. и практ. физ. культ., 2000, № 12, с. 34-36.
10. Назаров И.Б., Медведев В.Н. и др. *Определение полиморфизма гена ангиотензин конвертирующего фермента у студентов физкультурных вузов*. СПб, 2000, с. 128-131.
11. Шихова Ю.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В. *Анализ полиморфизма гена рецептора андрогена у спортсменов*. В: Инновации в науке, образовании и производстве. Практика инновационной деятельности и информация об инновационных проектах и организациях: Труды СПб ГТУ № 497 / под ред. проф. И.Л. Туккеля. СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2006, с. 138-142.
12. Рогозкин В.А., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Федотовская О.Н. *Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта*. В: Теория и практика физической культуры, 2005, № 1, с. 2-4.
13. Weyand P.G., Davis A.J. *Running performance has a structural basis*. In: The Journal of Experimental Biology, 2005, vol. 208, p. 2625-2631.
14. Chen S., Yan W., Huang J. et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha polymorphism is not associated with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus in Chinese population*. In: Hypertens. Res., 2004, vol. 27, № 11, p. 813-820.