

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ACTN3 И PPARGC1A У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ТАЭКВОНДИСТОВ

А.С. Козлова<sup>1</sup>, Н.Г. Кручинский<sup>1</sup>, С.Б. Мельнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Международный государственный экологический университет имени А.Д. Сахарова, Беларусь

<sup>2</sup>Полесский государственный университет, Беларусь

Представлены результаты исследования полиморфизма генов ACTN3 ( $\alpha$ -актинин 3) и PPARGC1A (1- $\alpha$ -коактиватор гамма-рецептора) у 15 спортсменов членов национальной сборной Беларуси по таэквондо. Квалификация обследуемых спортсменов варьировала от кандидатов в мастера спорта до мастеров спорта международного класса.

Сравнительный анализ показал значимые различия между спортсменами и группой сравнения по частотам аллелей гена PPARGC1A.

Частота гомозиготного генотипа Gly/Gly оказалась равной 73.33% у таэквондистов против 45% в группе сравнения. Частота гомозиготного генотипа Ser/Ser оказалась равной 0% у спортсменов против 18% в группе сравнения.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, ACTN3, PPARGC1A, генетические маркеры, выносливость, скоростно-силовые качества, таэквондо.

**Введение.** Общеизвестно, что физический потенциал человека зависит от многих генетических факторов и факторов среды. Таким образом, определение генетических особенностей конкретных индивидуумов может позволить выделить лиц, обладающих наибольшим генетическим потенциалом к определенным видам деятельности, связанным со специальными навыками. Особенно актуальным представляется генетическое тестирование людей, деятельность которых связана с высокими физическими нагрузками, в частности, спортсменов высоких достижений [14].

В настоящей работе предпринята попытка проследить связь между полиморфизмом генов ACTN3 ( $\alpha$ -актинин 3) и PPARGC1A (1- $\alpha$ -коактиватор гамма-рецептора) и предрасположенностью к видам спорта, требующим проявления повышенной выносливости, силы и скорости в течение короткого промежутка времени (таэквондо). Выбор данной спортивной дисциплины был обусловлен комплексным характером нагрузок, которым подвергается спортсмен в ходе тренировок и соревнований: спортивные единоборства требуют развития всего комплекса физических качеств: силы, скорости и выносливости.

**Альфа-актинин 3 (ACTN3).** Ген ACTN3 локализован в 11 хромосоме и кодирует белок  $\alpha$ -актинин 3, также известный как  $\alpha$ -актинин скелетных мышц изоформы 3, который участвует в стабилизации сократительного аппарата быстрых мышечных волокон. Экспрессия данного гена ограничена скелетной мускулатурой.

Ген  $\alpha$ -актинина-3 является одним из наиболее изученных генов, связанных с фенотипами скорости/силы [4, 17].

Наиболее значимым полиморфизмом данного гена является замена нуклеотида С на Т в 577 положении – R577X (rs1815739), что приводит к появлению терминаторного кодона и обрыву цепи [8]. Таким образом, возможно формирование трёх различных генотипов: RR или XX-гомозигот и RX-гетерозиготы, при этом у носителей XX-генотипа (согласно прогнозам, около 16% мировой

популяции) полностью отсутствует экспрессия  $\alpha$ -актинина 3. В своих исследованиях North et al. (1999) пришли к выводу, что отсутствие  $\alpha$ -актинина 3 в скелетных мышцах может компенсироваться другими факторами.

Тем не менее, некоторые исследования показали, что ACTN3 R577X-генотип влияет на спортивные результаты [5, 6, 8, 10, 11, 17]. Так, было установлено, что у элитных спринтеров обоих полов значительно выше частота аллелей 577R и ниже частота XX-генотипа, чем в контрольной группе [17]. Это говорит о том, что наличие  $\alpha$ -актинина-3 оказывает благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц, в частности, на генерацию силовых сокращений на высокой скорости, и обеспечивает эволюционное преимущество за счет увеличения производительности спринтеров. Кроме того, было выявлено, что у женщин-спринтеров наблюдаются более высокие частоты, а у женщин-стайеров – более низкие частоты 577RX гетерозигот, чем ожидалось [2]. Более слабая статистическая зависимость данного эффекта у мужчин позволяет предположить, что ACTN3-генотип по-разному влияет на спортивные результаты у мужчин и женщин.

Кроме того, ряд исследований показал связь между наличием X-аллели (rs1815739(T)) и выносливостью спортсменов [6].

У мышей, нокаутированных по гену ACTN3, дефицит  $\alpha$ -актинина-3 связан с изменением свойств быстрых гликолитических мышечных волокон в сторону «медленного» фенотипа, с уменьшением мышечной массы и диаметра волокна, снижением сократительных свойств, повышением утомляемости и увеличением окислительной активности фермента. Сдвиг в сторону более эффективного окислительного метаболизма может лежать в основе селективного преимущества X-аллелей в процессе эволюции. В свою очередь, переход к «медленному» мышечному фенотипу у быстрых мышечных волокон, вероятно, объясняет, почему потеря  $\alpha$ -актинина-3 отрицательно сказывается на работоспособности спринтеров [18].

**1- $\alpha$ -коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARGC1A).** Ген PPARGC1A локализован в 4 хромосоме (4p15.1) и кодирует белок-1- $\alpha$ -коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, который выступает в качестве коактиватора в процессе активации ряда транскрипционных факторов, регулирует митохондриальный биогенез, процессы клеточного дыхания и обмен веществ [9, 16]. Также белок участвует в реализации программы инсулин-регулируемого глюконеогенеза [11]. PPARGC1A экспрессируется, преимущественно, сердце, скелетных мышцах и почках, а также в меньшей степени в печени, тканях мозга и поджелудочной железы.

Было показано, что снижение экспрессии PPARGC1A приводит к ухудшению аэробных возможностей, что связано с уменьшением количества транскрипционных факторов, необходимых для митохондриального биогенеза, и окислительных ферментов в скелетных мышцах [15]. Исследователи также пришли к выводу, что нарушение функций митохондрий может лежать в основе зависимости между ухудшением физической формы и развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

Наиболее значимой мутацией гена PPARGC1A является однонуклеотидный полиморфизм, который приводит к замене аминокислоты глицина на серин в позиции 482 – Gly482Ser (rs8192678).

Полиморфизм ассоциирован с проявлением скоростно-силовых качеств, высокой работоспособностью, мышечной и аэробной выносливостью (Gly) [12]. Кроме того, ряд исследований показал связь A-аллеля (Ser) полиморфизма с риском развития гипертензии и повышения как систолического, так и диастолического давления в молодом возрасте (до 50 лет) [1, 13].

Установлена также связь GG-генотипа с долголетием [3].

**Материалы и методы.** Объектом исследования служил генетический материал 15 клинически здоровых юношей и девушек, подверженных высоким физическим нагрузкам (профессиональные спортсмены, занимающиеся таэквондо).

Возраст спортсменов, включенных в исследование, варьировал от 17 до 33 лет, средний возраст составил 21.3 лет.

На момент исследования 6 спортсменов являлись мастерами спорта международного класса (МСМК), 8 – мастерами спорта (МС), 1 – кандидатом в мастера спорта (КМС).

В качестве ДНК-содержащего материала для исследования служили образцы буккального эпителия, забор которых осуществлялся с помощью специальных одноразовых стерильных зондов путем соскоба клеток с внутренней стороны щеки. Образцы для исследования были собраны с соблюдением процедуры информированного согласия.

Экстракция ДНК проводилась по методике выделения на магнитных частицах.

Распознавание аллелей проводилось методом ПЦР в реальном времени на приборе Applied Biosystems 7300 Real Time PCR с использованием анализа конечных данных и анализа кривой диссоциации.

Для 15 спортсменов была проведена оценка полиморфизма генов ACTN3 и PPARGC1A. Данные о средних частотах встречаемости аллелей для популяции были взяты из литературных источников.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0, а все необходимые промежуточные расчеты выполнялись с помощью программы Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты и обсуждение.** Распределение частот аллелей исследуемых генов в изученной выборке спортсменов и в группе сравнения представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица – Распространение генотипа гена ACTN3 в основной группе и группе сравнения

Группа	n	Генотипы, %			R, %	X, %
		R/R	R/X	X/X		
Основная группа	15	33.33	53.33	13.33	60.00	40.00
Группа сравнения	40	49	42	9	70.00	30.00

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по R577X полиморфизму гена ACTN3 показал, что преобладающим генотипом среди спортсменов–таэквондистов, является гетерозиготный генотип RX. Его частота составила 53.33%. Таким образом, в данной группе спортсменов доминирует X–аллель, частота которого составила 60%.

При сравнении средних частот аллелей с аналогичными показателями у людей того же возраста, не занимающихся профессиональным спортом, статистически значимых различий выявлено не было, что может быть обусловлено небольшим объемом выборки.

Таблица 2 – Распространение генотипа гена PPARGC1A в основной группе и группе сравнения

Группа	n	Генотипы, %			Gly, %	Ser, %
		Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser		
Основная группа	15	73.33	26.67	0.00	86.67	13.33
Группа сравнения	40	45	37	18	63.50	36.50

При анализе распределения частот аллелей по Gly482Ser полиморфизму превалирующим генотипом у спортсменов–таэквондистов был определен гомозиготный генотип Gly/Gly, частота которого составила 73.33%. При этом частота гетерозиготного генотипа составила 26.67%, а носители гомозиготного генотипа Ser/Ser выявлены не были. Таким образом, частота встречаемости аллеля Gly, ассоциированного с повышенным проявлением скоростно–силовых качеств, высокой работоспособностью, мышечной и аэробной выносливостью, составила 86.67%, что достоверно превышает частоту встречаемости данного аллеля в группе сравнения (63.5%) ( $p = 0.05$ ).

При сравнении спортсменов с группой людей того же возраста, не занимающихся профессиональным спортом, была показана статистически значимая разница частот встречаемости гомозиготного генотипа Gly/Gly (73.33% у таэквондистов против 45% в группе сравнения,  $p < 0.05$ ), а также гомозиготного генотипа Ser/Ser (0% в основной группе против 18% в группе сравнения,  $p < 0.01$ ).

Это совпадает с существующими данными о предрасположенности носителей Gly/Gly–генотипа к видам спорта, требующим повышенной силы, скорости и выносливости.

#### Литература:

1. Brito E.C. PPARGC1A sequence variation and cardiovascular risk–factor levels: a study of the main genetic effects and gene x environment interactions in children from the European Youth Heart Study / Brito E.C., Vimalwaran K.S., Brage S., Andersen L.B., Sardinha L.B., Wareham N.J., Ekelund U., Loos R.J., Franks P.W. // Diabetologia. – 2009. – Vol.52(4). – P.609–13.

2. Clarkson P.M. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women / P.M. Clarkson // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – V.99. – P.154–163.
3. Kojima T. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways / Kojima T., Kamei H., Aizu T., Arai Y., Takayama M., Nakazawa S., Ebihara Y., Inagaki H., Masui Y., Gondo Y., Sakaki Y., Hirose N. // *Exp Gerontol.* – 2004. – Vol.39(11–12). – P.1595–8.
4. Lippi G. The genetic basis of human athletic performance. Why are psychological components so often overlooked? / G. Lippi, E.J. Falavolo, G.C. Guidi // *J Physiol.* – 2008. – V.12. – P.586.
5. Moran C.N. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks / C.N. Moran, N. Yang, M.E. Bailey // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – V.15(1). – P.88–93.
6. Niemi A.K., Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes / *Europ. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol.13. – P.965–969.
7. North K.N. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population / North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D., Mills M., Eastal S., Beggs A.H. // *Nature Genet.* – 1999. – V.21. – P.353–354.
8. Papadimitriou I.D. The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes / I.D. Papadimitriou, C. Papadopoulos, A. Kouvatzi, C. Triantaphyllidis // *Int J Sports Med.* – 2008. – V.29(4). – P.352–5.
9. Puigserver P. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPAR-gamma coactivator-1 / Puigserver P., Rhee J., Lin J., Wu Z., Yoon J.C., Zhang C.-Y., Krauss S., Mootha V.K., Lowell B.B., Spiegelman B.M. // *Molec. Cell.* – 2001. – Vol.8. – P.971–982.
10. Puigserver P. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1-alpha interaction / Puigserver P., Rhee J., Donovan J., Walkey C.J., Yoon J.C., Oriente F., Kitamura Y., Altomonte J., Dong H., Accili D., Spiegelman B.M. // *Nature.* – 2003. – Vol.423. – P.550–555.
11. Roth S.M. The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes / S.M. Roth, S. Walsh, D. Liu, E.J. Metter // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – V.16(3). – P.391–4.
12. Stefan N. Genetic variations in PPARD and PPARGC1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention / Stefan N., Thamer C., Staiger H., Machicao F., Machann J., Schick F., Venter C., Niess A., Laakso M., Fritsche A., Haring H.-U. // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007. – Vol.92. – P.1827–1833.
13. Vimalaswaran K.S. The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals / Vimalaswaran K.S., Luan J., Andersen G., Muller Y.L., Wheeler E., Brito E.C., O'Rahilly S., Pedersen O., Baier L.J., Knowler W.C., Barroso I., Wareham N.J., Loos R.J., Franks P.W. // *J Appl Physiol.* – 2008. – Vol.105(4). – P.1352–8.
14. Williams A.G., Folland J.P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance // *Journal of Physiology.* – 2008. Vol. 586. P. 113–121.
15. Wisloff U. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity / Wisloff U., Najjar S.M., Ellingsen O., Haram P.M., Swoap S., Al-Share Q., Fernstrom M., Rezaei K., Lee S.J., Koch L.G., Britton S.L. // *Science.* – 2005. – Vol.307. – P.418–420.
16. Wu Z. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1 / Wu Z., Puigserver P., Andersson U., Zhang C., Adelmant G., Mootha V., Troy A., Cinti S., Lowell B., Scarpulla R.C., Spiegelman B.M. // *Cell.* – 1999. – Vol.98. – P.115–124.
17. Yang N. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance / N. Yang, D.G. MacArthur, J.P. Gulbin, A.G. Hahn, A.H. Beggs, S. Eastal, K. North // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – V.73(3). – P.627–31.
18. Yang N. Alpha-actinin-3 and performance / N. Yang, F. Garton, K. North // *Med Sport Sci.* – 2009. – V.54. – P.88–101.