

УДК 577.21

## СПОРТ И ГЕНЕТИКА

М.К. Иманбекова<sup>1</sup>, Е.В. Жолдыбаева<sup>1</sup>, Т.К. Есентаев<sup>2</sup>, К.Т. Момыналиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр биотехнологии, г. Астана

<sup>2</sup>Агентство РК по делам спорта и физической культуры  
deya.89@mail.ru

Способности, обуславливающие возможность стать элитным спортсменом, имеют генетическую основу. Целый ряд факторов определяет спортивный успех: генетика, эпигенетика, тренировки, питание, мотивация, достижения в области тренажеров и т.п. Генетика определяет важные составляющие спортивных успехов, такие как сила, мощность, выносливость, мышечный размер и состав волокна, гибкость, нервно-мышечная координация, темперамент и другие фенотипы. Таким образом, успехи спортсмена во многом определяются наследственностью, порядка 66% отличий между спортсменами объясняется генетическими факторами. Остальная разница объясняется факторами окружающей среды. Однако, несмотря на очевидную роль генетики в спортивных результатах, накоплено мало однозначных доказательств, указывающих на вклад конкретных генетических вариантов на успехи в спорте. Это может быть обусловлено полигенностью (много генов с малыми эффектами) влияния генов.

В данной статье рассмотрены значимость генетических маркеров для прогнозирования спортивных успехов или корректировок тренировочного процесса элитных спортсменов.

**Ключевые слова:** генетика, спорт, полиморфизм, выносливость, сила, быстрота

### ВВЕДЕНИЕ

В 1997 году появилось первое сообщение о гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у призывников, имеющих определенный тип гена (генотип) ангиотензин I-конвертирующего фермента (АСЕ) по сравнению с носителями альтернативного генотипа после базовой военной подготовки [1]. В 1998 году эти же авторы опубликовали статью, в которой была выявлена высокая частота встречаемости этого же генотипа в группе высотных альпинистов по сравнению с контрольной группой [2]. Эти статьи дали толчок для исследования связи различных генов и их типов со спортивными результатами.

Согласно современным представлениям молекулярной генетики, считается, что индивидуальные различия физических и психических качеств между людьми во многом обусловлены так называемыми ДНК-полиморфизмами, которых насчитывается не менее 12 миллионов (рис. 1).

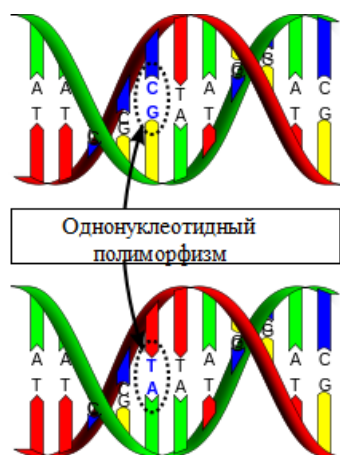


Рис. 1. Однонуклеотидный полиморфизм

ДНК-полиморфизмы – это вариабельные участки в геноме человека, которые встречаются в популяции с частотой не менее 1%, и в подавляющем большинстве случаев обладают нейтральным эффектом. Однако, часть этих полиморфизмов способна влиять на степень экспрессии генов и активность функциональных продуктов (белков, РНК). Функциональная значимость данных полиморфизмов связана с тем, что они расположены в кодирующих и регуляторных регионах ДНК. Именно эти типы полиморфизмов являются предметом ассоциативных исследований спортивных генетиков.

Однонуклеотидные полиморфизмы – наиболее частая причина существования нескольких вариантов одного гена (аллелей), на их долю приходится подавляющее большинство вариаций в геноме человека. К настоящему времени известно более 200 полиморфизмов, которые ассоциированы с развитием и проявлением физических качеств человека, а также морфофункциональными признаками и биохимическими показателями, изменяющимися под воздействием физических нагрузок различной направленности [3]. В таблице 1 представлен перечень полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости, силы и быстроты у спортсменов (И.И. Ахметов, О.Н. Федотовская, 2012).

**Таблица 1.** Примеры полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости

Ген	Расположение	Полиморфизм	Аллель выносливости /быстроты и силы	Исследования с положительными результатами	
				число исследований	общее количество спортсменов
ACE	17q23.3	AluI/D (rs4646994)	I аллель выносливости	16	1310
			D аллель быстроты и силы	6	255
ACTN3	11q13.3	R577X rs1815739 C/T)	Arg577 аллель быстроты и силы	11	1350
ADRB2	5q31-q32	Gly16Arg (rs1042713 G/A)	16Arg аллель выносливости	2	629
COL5A1	9q34.2-q34.3	rs12722 C/T (BstUI)	rs12722 T аллель выносливости	2	385
MtDNA	MtDNA	Гаплогруппы MtDNA	H	1	52
			L0	1	70
NOS3	7q36	Glu298Asp (rs1799983 G/T)	Glu298 аллель быстроты и силы	1	29
		(CA)n repeats	164-bp аллель выносливости	1	316
		rs2070744 T/C (-786 T/C)	rs2070744 T	3	138

PPARA	22q.13.3	rs4253778 G/C	rs4253778 G аллель выносливости	4	680
PPARD	6p21.2-p21.1	rs2016520 T/C	rs2016520 C аллель выносливости	2	683
PPARGCA	4p15.1	Gly482Ser (rs8192678 G/A)	Gly482 аллель выносливости	4	849
NRF1	7q32	rs240970 rs6949152	rs240970 аллель выносливости	1	102

			rs6949152 аллель выносливости	1	102
--	--	--	----------------------------------	---	-----

Как видно из представленных данных, наследственные особенности оказывают большое влияние на составляющие спортивного результата, такие как сила, мощь, выносливость, мышечная масса и состав волокон, гибкость, нервно-мышечная координация, темперамент и другие фенотипические показатели. Следовательно, статус спортсмена обусловлен и наследственным компонентом, около 66% различий между спортсменами объясняются генетическими факторами. Оставшаяся разница объясняется влиянием внешних факторов, таких как образ жизни, питание, экология и т.п.

В статье представлены научные данные о многогранной связи между генетикой и спортом на примере нескольких групп генов и о важности выявления этих генов у юных спортсменов с целью корректировки тренировочного режима. При этом следует отметить, что в настоящее время разработана классификация спортсменов (таблица 2). Так, например, высоко элитными спортсменами являются обладатели золотых медалей чемпионатов мира и Олимпийских игр, а «средними» спортсменами являются участники региональных соревнований с опытом не менее четырех лет.

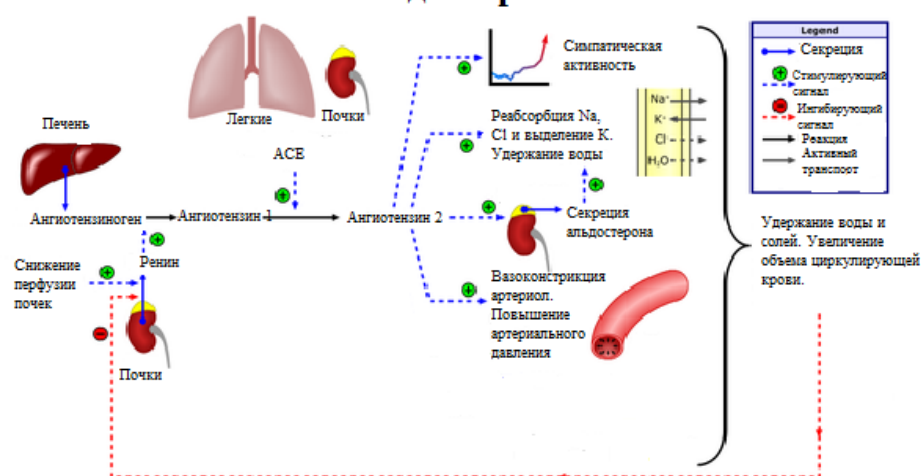
**Таблица 2.** Номенклатура статуса спортсмена

Статус спортсмена	Описание спортивных достижений
Высоко элитный	Призеры чемпионатов мира, мировых кубков и Олимпийских игр
Элитный	Серебряные или бронзовые призеры чемпионатов мира, кубков мира и олимпийских игр, а также призеры чемпионата Европы
Субэлитный	Участники соревнований мирового и международного класса
Средний	Участники региональных конкурсов с опытом в соответствующем виде спорта не менее 4 лет
Контрольная группа	Здоровые волонтеры

### ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ВЫНОСЛИВОСТЬ

Ангиотензин превращающий фермент. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в регуляции гомеостаза и кровообращения человека. Ренин – это протеолитический фермент, регулирующий кровяное давление, синтезируется юстагломерулярными клетками почек, которые являются специализированными клетками гладкой мускулатуры и расположены в афферентных артериолах. Действие данного фермента на ангиотензиноген, приводит к образованию 10-ти аминокислотного пептида ангиотензина I. Этот пептид под действием ангиотензин превращающего фермента (АСЕ) расщепляется в ангиотензин II (AngII), который обладает мощным сосудосуживающим действием (схема).

### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Такая физиологическая реакция преимущественно опосредована действием на рецепторы AngII (AT1 и AT2), расположенные на поверхности клеток. В сердце AngII является мощным фактором роста клеток.

Хотя увеличение массы левого желудочка не было проверено у людей с разными генотипами ACE, локальная активация PАС способствует увеличению секреции AngII в ответ на механические перегрузки, вызванные физическими упражнениями. Гипертрофия левого желудочка является отличительной характеристикой элитных спортсменов. ACE отвечает за деградацию сосудорасширяющего кинина – брадикинина, регулирование воспалительных реакций, синтез альдостерона, эритропоэз и насыщение тканей кислородом [4], [5].

ACE ген (21 т.п.н) локализован на хромосоме 17q23 и состоит из 26 экзонов. Полиморфизм в 16 интроне ACE гена обусловлен наличием (инсерция или I аллель) и отсутствием (делеция или D аллель) 287 п.н. участка. Аллель I ассоциирован с низкой активностью гена ACE и повышенной спортивной выносливостью. Аллель D, напротив, ассоциирован с более высокой активностью гена ACE и проявлением быстроты, силы и координационных способностей у спортсменов [4].

В первом исследовании, посвященном выявлению влияния ACE полиморфизма на спортивные результаты, участвовали австралийские гребцы, 43 мужчины и 21 женщина, проходящие подготовку к Олимпиаде в 1996 году. Это исследование показало, что частота встречаемости аллеля I значительно выше у элитных спортсменов по сравнению с контрольной группой. За этим последовали исследования Монтгомери и его коллег в 1998 году и 1999 году [1],[6]. В исследовании участвовали 33 альпиниста, покорившие высоты более 7000 м и 1906 мужчин контрольной группы. Была отмечена высокая частота встречаемости генотипа I/I. Среди 15 альпинистов, которые взойшли на высоту 8000 м в отсутствие кислорода, ни один не был гомозиготным по аллелю D (53). Все спортсмены, взойшедшие на самые высокие пики, были гомозиготными по I аллелю. Похожие результаты были получены Woods и коллегами (Woods DR, Montgomery H.E., 2001).

В отдельном исследовании, направленном на изучение потенциальной роли полиморфизма ACE на телосложение человека, были использованы три независимых метода для изучения размеров тела у призвыников в армии в течение десяти недель интенсивной физической подготовки. Участники исследования с I/I генотипом имели наибольший анаболический отклик, чем те, которые несли одну или более D аллелей. В этой же группе также наблюдалась повышенная частота аллеля I в группе из 91 бегуна на длинные дистанции по сравнению с 404 олимпийскими спортсменами из других видов спорта, для которых выносливость не столь важна [7]. Более того, аллель I встречался чаще с увеличением расстояния ( $P=0,009$  для линейного тренда). Те же исследователи сообщили о значительном превышении аллеля D у элитных пловцов, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,004$ ), но эта ассоциация наблюдалась только у спортсменов, плавающих на короткие дистанции, не требующие проявления выносливости ( $p=0,005$  на 400 м). Tsianos и соавторы в поддержку этих данных сообщили, что у элитных пловцов при увеличении расстояния аллель I встречается чаще, чем D аллель. Аллель I, как правило, связан с повышением выносливости, что и наблюдается у элитных бегунов на длинные дистанции, пловцов, гребцов и альпинистов, аллель D влияет на проявление силы и быстроты.

Несмотря на многочисленные исследования, показывающие положительную ассоциацию полиморфизма гена ACE с проявлением спортивной производительности, другие исследователи не выявили никаких ассоциаций. Это может быть связано с включением смешанных дисциплин в некоторых исследованиях, вводя тем самым фенотипическую неоднородность. Тем не менее, очевидно, что спортивные достижения являются результатом взаимодействий различных факторов и поэтому достаточно трудно оценить вклад только одного гена. Положительные ассоциации обнаружены при исследовании одного вида спорта со спектром от проявления силы и быстроты на коротких дистанциях до преодоления больших расстояний на основе выносливости [7].

Немаловажным показателем выносливости спортсмена является  $VO_{2max}$ , который характеризует способность поглощать и усваивать кислород воздуха. Hagberg и соавторы доказали что генотип I/I ACE обуславливает высокое значение  $VO_{2max}$ , по сравнению с генотипами I/D и D/D.

Интересным моментом является влияние генетического варианта ACE на биологические и механические свойства ткани. Williams и соавт. изучали мышечную сократительную эффективность, которая оценивалась на велоэргометре. В исследовании участвовали 58 здоровых людей (мужчины) (35 I/I и 23 D/D), до и после 11-недельной программы физической подготовки. Энергия, используемая на единицу мощности 'efficiency delta' (процентное соотношение изменения работы, выполненной в минуту к изменениям энергии, затраченной в минуту), не продемонстрировала значительную разницу между I/I и D/D генотипов (24,5 и 24,9% соответственно), в предтренировочном подготовительном периоде. Тем не менее, в ответ на физические нагрузки эта переменная значительно увеличилась среди лиц с генотипом I/I на 8,62%, для генотипа D/D значение переменной уменьшилось 0,39%. Авторы нашли два возможных объяснения: 1) низкая ферментативная активность ACE при генотипе I/I может улучшить сократительную функцию сердечной и скелетной мышц через повышение эффективности митохондриального окисления; 2) большая мышечная эффективность может быть связана с типом мышечных волокон, то есть генотип I/I ассоциирован с большим процентом волокон I типа (медленно сокращающиеся волокна), которые являются более эффективными при низкой скорости, чем быстро сокращающиеся волокна (тип 2) [4].

*PPARD- rs2016520 C аллель.* Ген рецептора  $\delta$  активатора пролиферации пероксисом (PPARD) является фактором транскрипции, участвующий в регуляции генов окисления жирных кислот и холестерина,

метаболизма и термогенеза. Wang и коллеги обнаружили 100% увеличение выносливости у взрослых неподготовленных мышей, за счет избыточной экспрессии этого гена в скелетных мышцах. В 5' нетранслируемой области четвертого экзона гена PPAR $\alpha$  (6p21.2) расположен наиболее хорошо изученный полиморфизм (rs2016520, именуемый также как +294T/C или +15T/C или -87T/C). Skogsberg и коллеги показали, что редкий аллель С имеет более высокую транскрипционную активность в сравнении с аллелем Т. Кроме того, Vääntinen и соавторы сообщили, что аллель С связан с повышенным потреблением глюкозы мышцами, а также низким индексом массы тела как у спортсменов, так и в контрольной группе (Ахметов и соав., 2007; Aberle и коллеги, 2006). Более того, в исследовании 155 израильских спортсменов Eynon и коллеги (2009) обнаружили, что частота сочетания PPAR $\alpha$  C/C и PPAR $\alpha$  Gly/Gly была значительно выше у элитных спортсменов в сравнении с неэлитными спортсменами. Однако, существуют исследования, в которых данная гипотеза не была подтверждена. Так, Nautala и коллеги, изучая группу только черных спортсменов (n=264), показали, что спортсмены гомозиготные по С аллелю PPAR $\alpha$  гена обладают меньшей выносливостью по сравнению с носителями Т аллеля [2],[3],[7],[8].

*PPARGC1A Gly482 аллель.* Ко-активатор 1 $\alpha$  ген рецептора  $\gamma$  активатора пролиферации пероксисом – это транскрипционный активатор семейства PPAR, участвует в митохондриальном биогенезе, окислении жирных кислот, утилизации глюкозы, термогенезе, ангиогенезе, а также в преобразовании мышечных волокон в медленно сокращающиеся волокна типа I. Полиморфизм Gly482Ser (rs8192678 G/A) гена PPAR $\alpha$  (4p15.1) ассоциируется с пониженной экспрессией PPAR $\alpha$  (Ling и соав., 2004) и ожирением (Ridderstråle и соав., 2006). Кроме того, Stefan и коллеги сообщили, что 482Ser аллель ассоциирован с небольшим увеличением индивидуального аэробного порога после 9 месяцев аэробных тренировок. Ахметов и соавторы (2007) показали, что данный аллель ассоциирован с низкой аэробной способностью у российских гребцов. Похожие результаты были получены в исследовании испанских (n=104), русских (n=579), израильских (n=74) и польских (n=92) элитных спортсменов (Maciejewska и соав., 2012; Ahmetov и соав., 2009; Eynon и соав., 2009; Lucia и соав., 2005) [2],[3],[8].

## ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СЕРДЕЧНОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЯМИ

Митохондрии играют важную роль в энергетическом обмене, образуя 36 молекул АТФ на молекулу глюкозы, в отличие от 2 молекул АТФ, которые образуются в результате гликолиза. Митохондрии обладают собственной кольцевой ДНК – митохондриальной ДНК (mtDNA), которая кодирует 13 генов митохондриального окислительного фосфорилирования, а также гены рРНК и тРНК, необходимых для синтеза белка в митохондриях. Функции митохондрий связаны с аэробной физической культурой и чувствительностью к инсулину. Гаплогруппы mtDNA L0 и H являются молекулярными маркерами выносливости. К гаплогруппам, ассоциированным с ограничением выносливости, относятся L2, T, K, J2 [7],[8].

He и коллеги рассмотрели роль трех нуклеотидных полиморфизмов, в гене ядерного респираторного фактора 1, который охватывает регион в 146 т.п.н на 7q32 хромосоме. Данный ген играет важную роль в митохондриальном биогенезе и окислительном фосфорилировании, имеет решающее значение для передачи сигналов индуцируемых физическими упражнениями для повышения энергетической емкости. Ген имеет 3 полиморфизма, локализованных на 11 интроне, 14 экзоне и в нетранслируемой области (UTR). В исследовании с участием 102 мужчин китайцев было установлено, что полиморфизм в некодирующих областях гена NRF1 (rs240970 и rs6949152) связан с фенотипом, характеризующимся субмаксимальной аэробной емкостью, так называемым вентиляционным порогом. Все участники исследования были не курящие, и не занимались упражнениями на выносливость до начала исследования. В течение 18 недель испытуемые 3 раза в неделю занимались упражнениями на выносливость, такие как бег, плавание, езда на велосипеде. Это исследование показало влияние полиморфизма гена NRF1 на повышение выносливости в ответ на тренировки. Авторы утверждают, что их результаты имеют значение при прогнозировании спортивной производительности [7].

Ген альфа-рецептора, активированного пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), регулирует активность генов, отвечающих за обмен углеводов и жиров. Увеличение объема ЛЖ сердца у здоровых молодых людей, в ответ на физические упражнения, тесно связано с полиморфизмом гена PPAR $\alpha$  в 7 интроне G>C (rs4253778). Увеличение массы левого желудочка в 3 раза больше у индивидуумов гомозиготных по С аллелю, и в 2 раза больше у гетерозиготных, чем у гомозиготных по G аллелю. В недавнем исследовании было показано, что G аллель в 7 интроне встречается чаще в группе русских спортсменов, ориентированных на выносливость (n=491), по сравнению с контрольной группой, составляющей 1242 здоровых человека. А также средний процент мышечных волокон I типа выше у гомозигот GG, чем у CC гомозигот. Кроме того, было установлено, что генотип GG коррелирует с высоким значением кислородного пульса российских гребцов.

$\beta$ 2 адренергический рецептор (кодируемый геном ADRB2) является одним из рецепторов суперсемейства G-белков и играет ключевую роль в регуляции центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, а также регуляции легких. Wolfarth и соавторы сообщили об ассоциации Arg16 аллеля с проявлением выносливости в группе 313 элитных спортсменов мужчин, по сравнению с

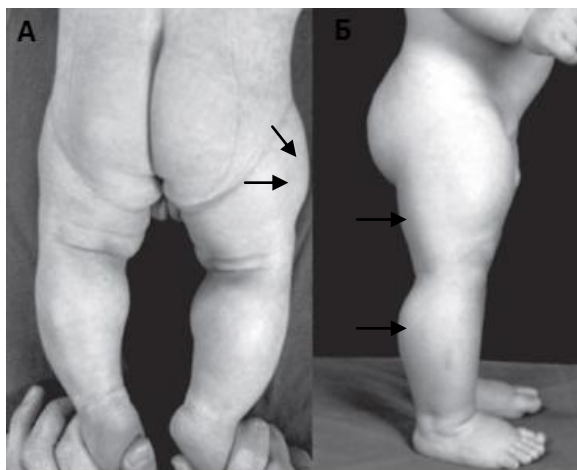
контрольной группой – 297 мужчин, ведущих сидячий образ жизни. Носительство аллеля Gly является неблагоприятным фактором для спортивных результатов. Ранее было показано, что носительство Gly16 аллеля коррелирует со значительным увеличением индекса массы тела, по сравнению с генотипом Arg16. Похожие результаты были получены и Tsianos с коллегами в 2010 году, исследовавших 316 Олимпийских стайеров, лучшие результаты показали спортсмены, несущие Arg16 аллель [2],[3],[7],[8].

Локальная регуляция кровотока имеет важное значение при проявлении выносливости спортсменами, так как мышечная работа требует дополнительного кислорода и метаболических субстратов. Эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3) генерирует оксид азота (NO) в кровеносных сосудах. Эндотелиальная окись азота (NO) оказывает сосудорасширяющее действие, а также регулирует митохондриальное дыхание. У млекопитающих NO является важной клеточной сигнальной молекулой, вовлеченной во многие физиологические и патологические процессы. В состоянии покоя уменьшение продукции NO может уменьшить приток крови к скелетным мышцам, а ингибирование NO-синтазы, напротив, увеличить его. Ген NOS3 содержит ряд наиболее изученных полиморфизмов, таких как Glu298Asp (rs1799983) в 7 экзоне, микросателлитные повторы (CA)<sub>n</sub> в 13 интроне, повторы в 27 п.н. в 4 интроне (4B/4A) и полиморфизм в промотерной области -786 T/C (rs2070744). По некоторым данным, 298Asp аллель NOS3 ассоциирован с пониженной продукцией NO и в некоторых популяциях с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Saunders и коллеги исследовали полиморфизм NOS3 Glu298Asp в группе 443 европейских спортсменов триатлона «Железный человек» (заплыв на 3,86 км; заезд на велосипеде 180,25 км; забег на 42,95 км), контрольной группой были здоровые мужчины европейцы (n=203). Было показано, что частота встречаемости Glu298 аллеля в комбинации с генотипом -9/-9 гена BDKRB2, кодирующего B2 рецептор брадикинина, выше у самых быстрых триатлетов (n=40, 28,6%), чем в контрольной группе (n=28, 17,3%, P=0,028). Wolfarth и соавторы показали, что 164 пн (CA)<sub>n</sub> аллель встречался чаще у спортсменов ориентированных на выносливость, чем в контрольной группе (P=0,007). На данный момент нет достаточного объяснения, почему этот аллель несет данную ассоциацию, тем более что он расположен в некодирующей части гена [7].

### ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СИЛОЙ И БЫСТРОТОЙ

Некоторые полиморфизмы генов могут объяснить индивидуальные различия фенотипов мышц. В последние годы все большее внимание уделяется изучению миостатина (MSTN или фактор дифференциации роста 8 GDF8). Ген MSTN кодирует миостатин, пептид секретируемый скелетными мышцами, и модулирующий пролиферацию миоцитов, таким образом, влияя на мышечную массу и проявление силы. Варианты гена MSTN связаны с гипертрофией мышц у млекопитающих, прежде всего у крупного рогатого скота, у собак и у мышей. Не так давно была обнаружено, что полиморфизм MSTN связан со спринтерскими способностями и выносливостью у чистокровных лошадей. Кроме того, этот белок участвует в снижении саркопении, регулирует структуру и функции сухожилий, а также было показано, что жесткость сухожилий в 14 раз выше у миостатин дефицитных мышей по сравнению с контрольной группой.

Возможная связь между вариантами MSTN и мышечной массой была исследована Schuelke и коллегами, которые сообщили о четырехлетнем ребенке, у которого обе копии гена MSTN несли мутацию (g.IVS1+5g>a транзция в первом интроне донорного сайта сплайсинга), что приводит к преждевременному стоп-кодону и неспособности синтезировать зрелый функционирующий белок. Мать ребенка, пловец, участница Олимпийских игр, была гетерозиготна по данной мутации. При рождении у ребенка были отмечены очень развитые мышцы бедер и плеч (рис. 2).



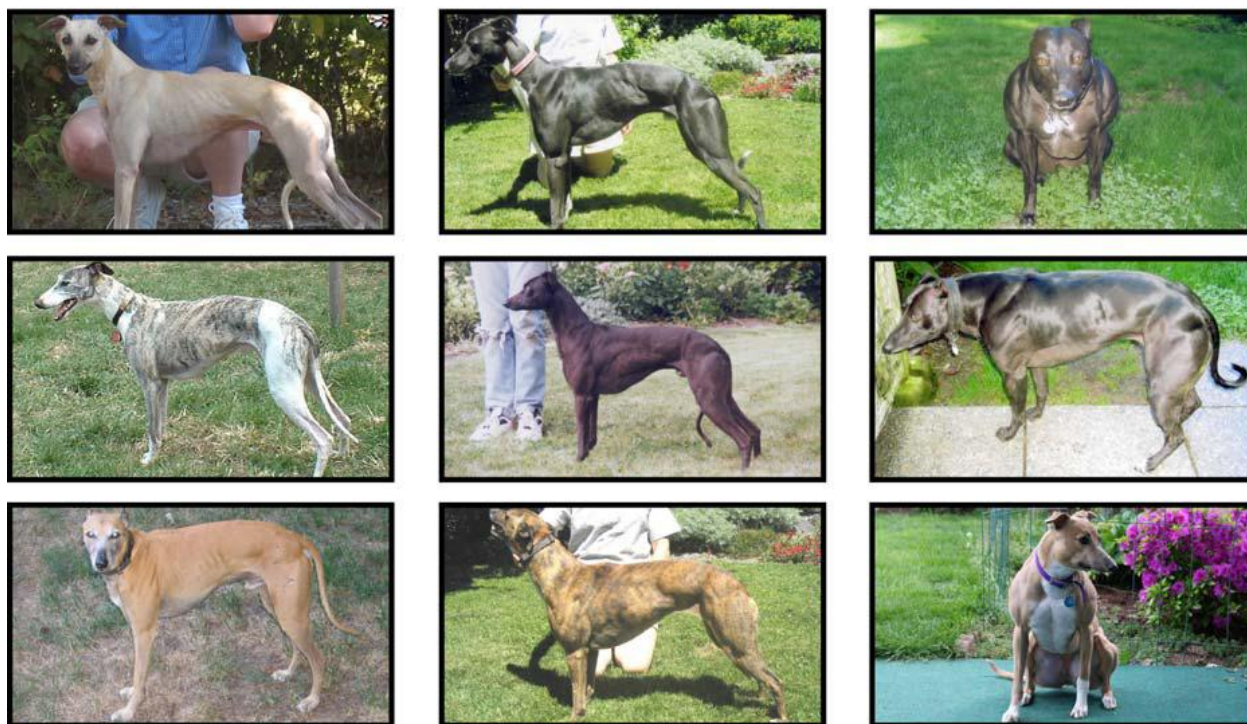
а - новорожденный; б - 7 месяцев

**Рис. 2.** Ребенок гомозиготный по мутации гена *MSTN*, стрелки указывают на мускулатуру голени и бедер в возрасте 6 дней (А) и 7 месяцев (Б) (Schuelke и соав.)

Данное исследование было первым показывающим значение мутации в гене *MSTN* человека. Этот ген может служить мишенью для генной терапии при мышечной атрофии. Так, системное лечение ингибитором миостатина MYO-029 может привести к улучшению мышечной функции и силы у взрослых пациентов с мышечной дистрофией. Ген высококонсервативен у разных видов от рыбок данио до человека [7],[9].

В исследованиях на мышах была показана корреляция между генотипом и фенотипом. McPherron и соавторы показали, что мыши, гомозиготные по мутантному аллелю, имели двухкратное увеличение мышечной массы, по сравнению с диким типом, за счет увеличения количества мышечных волокон. В исследовании, проведенном на нокаутных мышах, сообщалось о высокой доле быстро сокращающихся мышечных волокон типа II, по сравнению с мышами дикого типа. Таким образом, отсутствие функционального белка *MSTN* у нокаутных мышей приводит к фенотипу более быстрых и более гликолитических мышц [7], [10].

Еще одной моделью животного, в которой исследовалась роль белка *MSTN* в мышцах, была домашняя собака. В 2007 году Mosher и коллеги описали возникновение фенотипа уиппетов «хулиган уиппет» с развитой мускулатурой ног, шеи и груди в отличие от обычных представителей этой породы, телосложением больше похожих на борзых. Мошер и коллеги показали, что данный фенотип обусловлен мутациями рамки считывания, что приводит к потере 20% карбоксильной части белка *MSTN*. В этом исследовании было показано, что частота встречаемости гетерозиготного мутантного аллеля *MSTN* выше у собак, принимающих участие в собачьих бегах ( $P=0,009$ ). Гетерозиготные особи телосложение имели такое же, как и нормальные уиппеты, но с более развитой мускулатурой (рис. 3).



А - собаки гомозиготные по аллелю дикого типа;  
Б - собаки гетерозиготные, с одним аллелем дикого типа и с одним мутантным аллелем;  
В - собаки гомозиготные по мутантному аллелю (Dana S и соавт., 2007)

**Рис. 3.** Сравнение трех генотипов *MSTN* у борзых

Таким образом, анализ 85 собак продемонстрировал положительную корреляцию мутации гена с проявлением скорости [7], [11].

### **$\alpha$ -Actinin-3 (ACTN3)**

$\alpha$ -актинины представляют собой семейство актин-связывающих белков, которые играют ключевую роль в поддержании и регуляции цитоскелета. Существует 4 изоформы  $\alpha$ -актинина ( $\alpha$ -актинины 1-4), которые выполняют одинаковые функции в различных типах клеток. ACTN3 экспрессируется во всех волокнах скелетных мышц, а также в сердечной мышце и головном мозге. ACTN3 характерен для волокон типа 2 (быстро сокращающихся) скелетных мышц. В скелетных мышцах различают несколько типов мышечных

волокон, отличающихся сократительными и метаболическими свойствами. К основным типам волокон относятся медленно сокращающиеся и быстро сокращающиеся. Они имеют различную скорость возбуждения, сокращения и утомления. Для медленно сокращающихся мышц характерны аэробные механизмы энергообразования, которые обеспечивают выполнение длительной работы на выносливость. Быстро сокращающиеся мышцы синтезируют энергию за счет анаэробных механизмов – гликолиза и креатинфосфатной реакции, что обеспечивает высокую скорость сокращения и быстрое утомление мышечных волокон этого типа.

Ген ACTN3 содержит полиморфизм, R577X, что приводит к замене аргинина (R) в положении 577 в стоп-кодон (X). Данный полиморфизм приводит к существованию двух вариантов гена ACTN3, функциональный аллель R и нуль X-аллеля. Гомозиготность по X-аллель (XX генотип) связан с дефицитом  $\alpha$ -актинина-3 у людей. Частота встречаемости генотипа XX различна в разных популяциях, начиная от ~ 1% в Восточной, Западной и Южной Африке, до ~ 18% у европейской и до ~ 25% в восточноазиатской популяции. В 2003 году Yang и коллеги выявили ассоциацию полиморфизма гена ACTN3 с проявлением быстроты и силы у спортсменов. В исследовании участвовало 429 элитных спортсменов, занимающихся различными видами спорта. Было показано что гомозиготные варианты аллеля 577R встречаются чаще у спринтеров (50%), по сравнению с контрольной группой (30%). Частота встречаемости нуль X-аллеля составляет 6% в группе элитных спортсменов спринтеров и 18% в контрольной группе. Полиморфизм гена ACTN3 R577X обуславливает четко определенные фенотипы, т.е. наличие или отсутствие структурного белка мышц, 577X аллель связан с дефицитом  $\alpha$ -актинина-3 и является неблагоприятным фактором для спринтеров. Частота встречаемости X-аллеля крайне низкая среди кенийских и нигерийских атлетов (1% XX генотипа) и 11% XX генотипа у эфиопских спортсменов. Изучением феномена эфиопских и кенийских стайеров, а также спринтеров занимается Международный центр изучения Восточно-африканских спортсменов (International Centre for East African Running Science), объединяющий лаборатории Великобритании (Institute of Biomedical and Life Sciences, Glasgow University), Эфиопии (Kotebe College) и Кении (Kenyatta University), руководитель: Yannis P. Pitsiladis [4],[7],[8],[12],[13],[14].

## ГЕНЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АППАРАТОМ СУХОЖИЛИЙ

Болезненные расстройства аппарата сухожилий являются серьезной проблемой спортсменов, занимающихся бегом, теннисом, баскетболом, а также рекреационными видами спорта. Около 30% всех бегунов страдают тендопатией ахиллова сухожилия, с ежегодной заболеваемостью от 7 до 9%. Травма возникает от повторяющихся и прерывистых движений. Наблюдается высокая частота встречаемости тендопатий среди спортсменов стайеров (OR=31.2) по сравнению с контрольной группой. Тендопатия коленного сухожилия широко распространена в волейболе (14%), баскетболе (12%), гандболе (13%), легкой атлетике (7%) и является довольно распространенным состоянием у футболистов (2,5%). Повышенный риск тендопатии плеча, а именно в 4 раза, в возрасте до 45 лет, обнаружен у спортсменов, практикующих высокие подачи и верхние маневры, таких как теннисные подачи или бросок бейсбольного питчера.

Тендопатия характеризуется микроразрывами тканей сухожилия, вызванные его перезагрузкой, дегенерацией клеток сухожилия и разрушением волокон коллагена, с последующим увеличением неколлагенового матрикса. Этиопатогенез и молекулярные факторы тендопатии еще мало изучены. Взаимодействие между различными внутренними и внешними факторами, в совокупности с генетической предрасположенностью, может увеличить вероятность развития тендопатии. Исследование финской и венгерской популяции предполагает корреляцию развития тендопатии ахиллова сухожилия с группой крови O, в системе ABO. Ген ABO (9q34) кодирует трансферазы, которые определяют структуру белков внеклеточного матрикса сухожилий. Однако данная связь между группой крови и развитием тендопатии не подтвердилась, такие различия в географических районах, объясняются особенностями распределения групп ABO у генетически отдаленных популяций.

Полиморфизмы генов COL5A1 и тенасцин-С (TNC) ассоциированы с развитием тендопатии ахиллесова сухожилия у физически активного населения. Коллагеном называют группу белков внеклеточного матрикса, наиболее распространенных в организме млекопитающих, что составляет около 25-30% белков всего организма. Коллаген в виде удлиненных волокон чаще всего встречается в соединительных тканях, таких как сухожилия, связки, кожа, а также в изобилии в роговице, костной и хрящевой ткани, в кровеносных сосудах, межпозвоночных дисках. В качестве общего структурного элемента имеет трехспиральный домен.

COL5A1 (9q34.2-q34.3) кодирует pro- $\alpha$ 1 цепь коллагена типа V. Некоторые данные свидетельствуют о том, что жесткость сухожилий улучшает беговые качества спортсменов, путем повышения хранения и возврата энергии. Craig и соавт. (1996) в связи с этим предполагает, что полиморфизм гена COL5A1 rs12722 C/T ассоциирован с высокими беговыми характеристиками спортсменов стайеров и спринтеров. В исследовании европейских спортсменов триатлона «Железный человек» Posthumus и коллеги показали, что спортсмены с TT генотипом пришли к финишу быстрее в сравнении с носителями CC генотипа (TT: 294.2±52.1 мин, CC: 307.4±48.6 мин; P = 0.019). В похожем исследовании с участием 72 спортсменов ультрамарафонцев (56 км) носители TT генотипа оказались быстрее по сравнению со спортсменами носителями TC и CC генотипа. (TT: 341±41 мин, TC+CC: 365±39 мин; P = 0.014). Кроме того, при изучении



связи производительности и гибкости, rs12722 T аллель чаще всего встречался в группе, характеризующейся быстротой, а также жесткостью аппарата сухожилий (Brown и соав., 2011). Функция коллагена типа VI остается до конца не изученной, однако предполагается, что он играет определенную роль в базальной мембране. Мутации в гене, кодирующем  $\alpha 1$  цепь коллагена типа VI (COL6A1; 21q22.3), является причиной мышечных заболеваний, таких как миопатия Бетлема и врожденная мышечная дистрофия Ульриха.

В 1998 году Bonaldo с соавторами показали, что нокаут мышей по гену COL6A1 приводит к снижению мышечной силы. В исследовании 661 европейского спортсмена триатлона «Железный человек» O'Connell и коллеги сообщили, что участники с генотипом TT COL6A1 rs35796750 T/C полиморфизма были гораздо быстрее во время гонки на велосипедах и в целом. Затем исследуемую группу разделили по времени окончания велосипедного заезда, было обнаружено что TT генотип чаще встречается у спортсменов, показывающих самый быстрый результат (35,7%;  $p=0,008$ ). Распределение динуклеотидного Гуанин-Тимин (GT) полиморфизма гена TNC ассоциируется с развитием тендопатии ахиллового сухожилия. Аллели, состоящие из 12 и 14 GT повторов, чаще встречались у пациентов с травмой ахиллового сухожилия, по сравнению с группой контроля, в которой аллели состояли из 12 и 17 GT повторов. Роль гена COL5A1 и TNC в развитии тендопатии все еще является предметом дискуссии. Данные, полученные к настоящему времени, не позволяют определить COL6A1 и TNC как идеальные маркеры тендопатии [7],[8], [15],[16],[17].

### КОМБИНАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Williams и коллеги, исследуя группу 80 Олимпийских спортсменов, обнаружили что ACE I/BDKRB2-9 гаплотип ассоциирован с высоким проявлением выносливости у элитных спортсменов ( $P=0,003$ ). Дальнейшее изучение комбинаций полиморфизмов генов, обуславливающих спортивный результат, привело к гипотезе существования совершенного генетического профиля элитного спортсмена. Williams & Folland в своем исследовании определили 23 «идеальных» аллеля выносливости и обнаружили, что частота встречаемости всех 23 полиморфизмов составила 0,0005%, что является очень высоким показателем и говорит о том, что в мире существует около миллиона людей с подобным «идеальным» генотипом. Хотя в связи с тем, что количество полиморфизмов, положительно ассоциированных с высоким спортивным результатом, растет, то и количество индивидов несущих «идеальный» генотип будет значительно ниже. На сегодняшний момент существует достаточное количество исследований, направленных на изучение влияния комбинаций полиморфизмов генов на физическую работоспособность человека (Buxens и соав., 2011; Eynon и соав., 2011; Hughes и соав., 2011; Muniesa и соав., 2010; Ruiz и соав., 2010; Santiago и соав., 2010; Ahmetov и соав., 2009; Gómez-Gallego и соав., 2009; Ruiz и соав., 2009; Ahmetov и соав., 2008; Williams и Folland, 2008; Saunders и соав., 2006; Williams и соав., 2004). Gómez-Gallego и коллеги (2009) показали, что профессиональные велосипедисты с комбинацией генотипов, ориентированной на наибольшее проявление силы и быстроты, ACE DD+ACTN3 RR/RX, имели более высокие значения дыхательного порога. В исследовании с участием 173 российских гребцов было показано, что частота встречаемости комбинации генотипов ID ACE гена, RX ACTN3 гена, GG PPARA гена, выше у элитных спортсменов по сравнению с контрольной группой (Ахметов и соав., 2008). Ruiz и коллеги проанализировали 7 генетических полиморфизмов (ACE, ACTN3, AMDP1, СКММ, HFE, GDF8, PPARGC1A) в группе 46 спортсменов мирового класса, ориентированных на выносливость, контрольную группу составили 123 здоровых человека. Используя модель, разработанную Williams и Folland (2008), они определили, что значение 'total genotype score' (TGC, комбинации из 7 полиморфизмов, с максимальным значением «100» для теоретически оптимальной полигенной оценки) выше у спортсменов ( $70.2 \pm 15.6$ ), в сравнении с контрольной группой ( $62.4 \pm 11.5$ ). Eynon и соавторы (2011) проанализировали полигенный профиль 74 израильских спортсменов, ориентированных на выносливость, и 81 спортсмена, ориентированных на быстроту и силу, используя комбинацию 6 генетических полиморфизмов (GABPB1 (NRF2) rs12594956 A/C, GABPB1 rs7181866 A/G, GABPB1 rs8031031 C/T, PPARA rs4253778 G/C, PPARG rs2016520 T/C, PPARGC1A Gly482Ser). Контрольную группу составили 240 человек. Значение TGC было выше у спортсменов, ориентированных на выносливость ( $38.9 \pm 17.1$ ) ( $P < 0.001$ ), в сравнении с контрольной группой ( $30.6 \pm 12.4$ ) или группой спортсменов ориентированных на силу и быстроту ( $29.0 \pm 11.2$ ) [7],[8].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На последней Олимпиаде в Лондоне сборная Казахстана завоевала 13 медалей, из них семь золотых. Такие большие, яркие спортивные победы необходимы для поддержания патриотизма, укрепления престижа страны за рубежом и, главное, для продвижения ценностей активного, здорового образа жизни, чтобы спорт стал выбором миллионов граждан. В последнее время показано, что на уровне спорта высших достижений только концентрированная высокотехнологичная централизованная подготовка атлетов к решению спортивных задач способна приносить результат. Это видно и на примере ряда стран Запада и Азии, существенно улучшивших свои олимпийские позиции после перехода к этой системе. Здесь следует учитывать, что генетика способна индивидуализировать способности каждого спортсмена, а следовательно

разработать более продуманные программы подготовки и тренировок с учетом генетического потенциала атлета.

К настоящему моменту известны около 140 генов, полиморфизмы которых ассоциированы с развитием и проявлением физических качеств человека, а также морфофункциональными признаками и биохимическими показателями, изменяющимися под воздействием физических нагрузок различной направленности. Среди них можно выделить генетические маркеры, ассоциированные со спортивной деятельностью: ACE I (I аллель гена ангиотензин-превращающего фермента; преобладает в группе стайеров; является маркером выносливости), ACE D (D аллель гена ACE; преобладает в группе спринтеров; маркер быстроты и силы), ACTN3 R (R аллель гена альфа-актинина-3; преобладает в группе спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта; маркер быстроты и силы), ACTN3 X (X аллель гена ACTN3; маркер выносливости), ADRA2A 6.7 kb (аллель длиной 6.7 kb гена альфа-2-адренорецептора; маркер выносливости), AMPD1 C (C34 аллель гена АМФ-дезаминазы; маркер выносливости), PGC1A Gly (Gly аллель гена 1-альфа-коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом; маркер выносливости), mtDNA H (гаплогруппа H митохондриальной ДНК; маркер выносливости), mtDNA K (гаплогруппа K mtDNA; маркер ограничения аэробной работоспособности), mtDNA J2 (подгаплогруппа J2 mtDNA; маркер ограничения аэробной работоспособности). Эта панель генов постоянно расширяется.

Таким образом, можно на основании тестирования специфических генетических маркеров заранее определить наследственную предрасположенность юных спортсменов к успехам в том или ином виде спорта и корректировать тренировочный процесс. Для разработки такой панели важно, чтобы эти генетические маркеры были действительно связаны со спортивной производительностью, поэтому первоначально необходимо провести масштабные исследования распространенности этих маркеров в популяции и их связи с различными спортивными и физическими показателями.

Для проведения таких исследований и разработки панели (набора) генетических маркеров, на основании которой станет возможным готовить элитных спортсменов в Казахстане с учетом их генетических особенностей (потенциала), необходима целенаправленная научная программа. Реализация такой комплексной программы позволит полнее раскрыть потенциал спортсменов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Montgomery H. E, Marshall R, Hemingway H. Human gene for physical performance // *Nature*. – 1998. – №393. – С. 221–222.
2. Ildus I. Ahmetov, Viktor A. Rogozkin. Genes, athlete status and training – an overview // *Medicine and sport science*. – 2009. – Vol. 54. – P. 43-71.
3. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта: состояние и перспективы // *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. – 2007. – №5.
4. Rodrigo Gonçalves Dias, Alexandre da Costa Pereira, Carlos Eduardo Negrão and José Eduardo Krieger. Genetic polymorphisms determining of the physical performance in elite athletes // *Rev Bras Med Esporte*. – 2007. – Vol. 13, №3.
5. D.H.J. Thijssen, G.A. Rongen, P. Smits, M. T.E. Hopman. Physical (in)activity and endothelium-derived constricting factors: overlooked adaptations // *J Physiol*. – 2008. – Vol. 586.2. – P. 319–324.
6. Montgomery H., Clarkson P., Barnard M., Bell J., Brynes A., et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 541–45.
7. Elaine A. Ostrander, Heather J. Huson, and Gary K. Ostrander. Genetics of Athletic Performance // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. – 2009. – №10. – P. 407–29.
8. Ildus I. Ahmetov, Olga N. Fedotovskaya. Sport genomics: current state of knowledge and future directions // *Cellular and molecular exercise physiology*. – 2012. – P. 1-24.
9. C. Santiago, J.R. Ruiz, G. Rodriguez-Romo, C. Fiuza-Luces, T. Yvert, M. Gonzalez-Freire, F. Gomez-Gallego, M. Moran, A. Lucia. The K153R Polymorphism in the Myostatin Gene and Muscle Power Phenotypes in Young, Non-Athletic Men // *Plos One*. – 2011. – № 6(1).
10. K.J. Savage, A.C. McPherron. Endurance exercise training in myostatin null mice // *Muscle Nerve*. – 2010. – №42 (3). – P. 355–362.
11. Dana S. Mosher<sup>1</sup>, Pascale Quignon<sup>1</sup>, Carlos D. Bustamante<sup>2</sup>, Nathan B. Sutter<sup>1</sup>, Cathryn S. Mellersh<sup>3</sup>, Heidi G. Parker<sup>1</sup>, Elaine A. Ostrander. A Mutation in the Myostatin Gene Increases Muscle Mass and Enhances Racing Performance in Heterozygote Dogs // *Plos Genetics*. – 2007. – Vol.3. – P. 0779-0786.
12. N. Yang, F. Garton, K. North.  $\alpha$ -Actinin-3 and Performance // *Med Sport Sci*. – 2009. – Vol. 54. – P. 88-101.
13. Giuseppe Lippi, Umile Giuseppe Longo, Nicola Maffulli. Genetics and sports // *British Medical Bulletin*. – 2010. – №93. – P. 27-47.
14. Fang Ma, Yu Yang, Xiangwei Li, Feng Zhou, Cong Gao, Mufei Li, Lei Gao. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis // *Plos One*. – 2013 – Vol. 8.

15. Paul W. Ackermann, Per Renström. *Tendinopathy in Sport // Sport Health.* – 2012. – №3. – P. 193-201.
16. Sai-Chuen Fu, Christer Rolf, Yau-Chuk Cheuk, Pauline PY Lui, Kai-Ming Chan. *Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process // Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology.* – 2010. – №2. – P. 3-12.
17. K.S. Midwood, T. Hussenet, B. Langlois, G.Orend. *Advances in tenascin-C biology // Cell. Mol. Life Sci.* – 2011. – Vol. 68. – P. 3175–3199.

## ТҮЙІН

Дегдарлы спортшы болу мүмкіндігін шарттау қабілеті генетикалық негізге ие. Спорттық жетістіктерді бірқатар факторлар анықтайды: генетика, эпигенетика, жаттығулар, тамақтану, уәждеме, жаттығу құрылғысы саласындағы жетістіктер және т.б. Генетика күш, қуат, шыдамдылық, бұлшықет мөлшері мен талшықтар құрамы, икемділік, жүйке-бұлшықет үйлесімділігі, темперамент пен басқа да фенотиптер сияқты спорттық жетістіктердің маңызды құраушыларын анықтайды. Осылайша, спортшының жетістіктері көп жағдайда тұқым қуалаушылықпен анықталады, спортшылар арасындағы шамамен 66% айырмашылық генетикалық факторлармен түсіндіріледі. Қалған айырмашылық қоршаған орта факторларымен түсіндіріледі. Бірақ, генетиканың спорттық нәтижелердегі айтарлықтай басым қызметіне қарамастан, спорттағы жетістікке нақты генетикалық нұсқалардың әкелетін үлесін көрсететін дәлелдер аз жинақталған. Бұл гендер әсерінің полигенділігіне (эффекті аз гендердің көптігі) негізделуі мүмкін.

Берілген шолуда спорттық жетістіктерді болжау немесе дегдарлы спортшылардың жаттығу процесін түзету үшін генетикалық меркерлердің маңыздылығын қарастырылған.

**Кілтті сөздер:** генетика, спорт, полиморфизм, күш, қуат, шыдамдылық.

## SUMMARY

Ability, causing the ability to become an elite athlete have a genetic basis. A number of factors will determine the success of the sport: genetics, epigenetics, exercise, nutrition, motivation, achievement in the field of exercise equipment, etc. Genetics determines the important components of athletic success, such as strength, power, endurance, muscle fiber size and composition, flexibility, neuromuscular coordination, temperament and other phenotypes. Thus, the success of an athlete is largely determined by heredity about 66% of differences between athletes due to genetic factors. The remaining difference is explained by environmental factors. However, despite the obvious role of genetics in a sports results, accumulated little definitive evidence pointing to the contribution of specific genetic variants on the progress in the sport. This can be causing of polygenic (many genes of small effect) influence of genes. This review examines the importance of genetic markers for predicting sporting success or adjustments to the training process of elite athletes.

**Keywords:** genetics, sports, polymorphism, endurance, strength, speed.