

IV. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ И СПОРТА

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP17A1 И ACE У СПОРТСМЕНОВ

*И.Л. Гилен*¹,

А.В. Ильютик^{1,2},

*И.Л. Рыбина*², канд. биол. наук,

¹Белорусский государственный университет физической культуры

²Научно-исследовательский институт физической культуры и спорта
Республики Беларусь

В статье представлены данные распределения полиморфизма генов ACE и CYP17A1, работа которых ярко проявляется фенотипически, т. е. в функционировании при физической нагрузке наиболее важных систем организма: сердечно-сосудистой, мышечной, эндокринной, среди спортсменов и населения Беларуси. Проведен комплексный анализ полиморфизма данных генов, изучена их роль в развитии физической работоспособности человека. Выявлены наиболее благоприятные комбинации генотипов ACE и CYP17A1 для спортсменов, специализирующихся в видах спорта с различными типами энергообеспечения.

The data of genes CAE and CYP17A1 polymorphism distribution are presented in the article. Their function is brightly revealed in a phenotype that is in functioning of the most important systems of the body (cardiovascular, muscular, and endocrine) under physical load in athletes and population of Belarus. A complex analysis of polymorphism of these genes was carried out, and their role in a person's efficiency development was studied. The most favourable combinations of genotypes ACE and CYP17A1 for athletes specializing in kinds of sport with different types of energy supply were determined.

Важную роль в формировании физической работоспособности играет наследственность. Известно, что в 50 % случаев дети выдающихся спортсменов имеют выраженные спортивные способности; а если оба родителя спортсмены, то в 70 % случаев [1]. В результате влияний окружающей среды наследственные признаки могут проявляться полностью или частично. В формировании таких признаков путем многочисленных биохимических взаимодействий принимают участие продукты многих генов. В ряде случаев сложно оценить, что вносит больший вклад в формирование признака – наследственность или среда. Поэтому необходимо говорить о наследовании определенной генетической предрасположенности к формированию различных физических качеств, развитие которых зависит от условий окружающей среды. При сходных условиях жизнедея-

тельности (питании, физических нагрузках, режиме и т. д.) у людей с различной генетической предрасположенностью физические качества формируются по-разному [2].

Наследственное влияние на различные физические качества и их проявления неодинаковы. В наибольшей степени генетическому влиянию подвержены скоростные свойства нервной системы. Высокая лабильность и подвижность нервных импульсов обеспечивает развитие скоростных качеств спортсмена, его анаэробных возможностей, которые обусловлены быстрыми волокнами в скелетных мышцах [3]. Высокая генетическая зависимость характерна для качества гибкости. В меньшей степени генетическому влиянию подвержены показатели абсолютной мышечной силы. Менее всего наследуемость обнаруживается для показателей выносливости к длительной циклической работе и качества ловкости [3].

Таким образом, многие фенотипические особенности организма можно определять по генетическим маркерам. Маркером является легко определяемый, устойчивый признак организма, жестко связанный с его генотипом, по которому можно судить о вероятности проявления другой, трудно определяемой характеристики организма [1]. Генетические маркеры позволяют определять наследственные задатки и врожденные способности человека. Нахождение генетических маркеров, связанных со спортивной деятельностью, позволит сформулировать новые принципы подхода к спортивному отбору и специализации, а также к индивидуализации тренировочного процесса.

Многие физические качества и спортивные способности определяются комплексом генетических задатков и отражающих их маркеров. Развитие физических качеств – выносливости, быстроты, силы – зависит от состояния различных систем организма, таких как сердечно-сосудистая система, дыхательная, мышечная, и характера обменных процессов.

Одним из наиболее важных для спорта практических достижений молекулярной биологии является разработка методов ДНК-диагностики. Эти методы могут использоваться для поиска генетических маркеров, способных выявлять участки ДНК, ответственные за генетическую детерминацию определенных метаболических и функциональных признаков, а также за развитие двигательной функции человека, что особенно важно для спорта [4, 5].

подавляющее большинство генов в разной степени может отвечать за спортивную деятельность. Важно выделить полиморфные гены, вклад которых в развитии физической работоспособности фенотипически наиболее значителен. Это гены, участвующие в метаболизме жирных кислот и углеводов; гены мышечных белков, включая гены структурных белков и белков метаболизма; гены, регулирующие синтез гормонов; гены сердечно-сосудистой и дыхательной систем; гены, кодирующие митохондриальные белки, участвующие в аэробном дыхании [6]. Однако литературные данные, показывающие взаимосвязь данных полиморфизмов с физической работоспособностью, либо отсутствуют, либо их недостаточно для окончательных выводов.

Наиболее исследованным является полиморфизм гена ангиотензин-конвертирующего фермента (АСЕ). Ангиотензин-конвертирующий фермент является ключевым ферментом ренин-ангиотензиновой системы – важнейшего гуморального регулятора артериального давления. Под действием этого фермента происходит превращение ангиотензина I в ангиотензин II – наиболее активное сосудосуживающее вещество, и деградация брадикинина – важного сосудорасширяющего фактора, который является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации сосудов.

В спортивной генетике имеется ряд работ по ассоциации гена АСЕ с физической работоспособностью [6–11]. I-аллель ассоциирован со сниженным уровнем активности фермента АСЕ в организме, что, в свою очередь, ведет к снижению его сосудосуживающего действия. При этом наибольшая ширина сосудистого русла у представителей II генотипа дает им преимущества кислород-транспортной функции крови. Более эффективная доставка кислорода к мышцам будет способствовать развитию качества аэробной выносливости.

D-аллель гена АСЕ ассоциирован с высокой активностью фермента АСЕ в организме, что, в свою очередь, ведет к сосудосуживающему действию. Представители DD генотипа имеют наименьшую ширину сосудистого русла по сравнению с обладателями других генотипов, что приводит к снижению эффективности снабжения кислородом рабочих органов и мышц. Таким образом, люди с DD генотипом с рождения постоянно находятся в состоянии кислородной недостаточности по сравнению с представителями II и ID генотипов. Возможно, у таких людей лучше будут развиваться анаэробные процессы и, следовательно, они лучше будут адаптироваться к тяжелым, но непродолжительным нагрузкам в анаэробных условиях [8].

Среди полиморфных генов, определяющих синтез стероидных гормонов (половых и глюкокортикоидов) необходимо выделить ген цитохрома P450c17 (CYP17A1). Ген CYP17A1 расположен в хромосоме 10 (10q 24 регион), имеет протяженность порядка 8 тысяч пар нуклеотидов и состоит из 8 экзонов и 7 интронов [12, 13]. Фермент состоит из 508 аминокислот. Цитохром P450c17 (гемопротеид) относится к группе цитохромов P450 микросомального типа и участвует в реакциях биосинтеза стероидных гормонов в мембранах эндоплазматического ретикулума ряда стероидогенных органов и тканей. Цитохром P450c17 катализирует реакцию селективного 17 α -гидроксилирования прегненолона и прогестерона с образованием соответствующих 17 α -гидроксипроизводных, являющихся предшественниками биосинтеза глюкокортикоидных гормонов. Цитохром P450c17 также катализирует реакцию превращения 17 α -гидроксипрегненолона посредством 17,20-лиазной реакции в дегидроэпиандростерон, который является промежуточным звеном в биосинтезе половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) [12].

Таким образом, цитохром P450c17 является ключевым ферментом в биосинтезе стероидных гормонов, определяющим направленность реакций по пути

биосинтеза глюкокортикоидов либо половых гормонов, а нарушение функций данного фермента сопровождается тяжелыми наследственными заболеваниями. Содержание цитохрома P450c17 в различных тканях, его каталитическая активность, субстратная специфичность и чувствительность к содержанию внутриклеточных модуляторов – являются важными регуляторными факторами, определяющими направленность реакций биосинтеза стероидов, их эффективность и, следовательно, концентрацию основных стероидных гормонов в организме [12, 13].

Исследования различных популяций людей показали наличие полиморфизма гена CYP17A1. Отличие между двумя формами заключается в наличии T или C нуклеотида в положении –34 промоторной области гена CYP17A1. Существуют литературные данные, свидетельствующие о достоверных различиях уровня тестостерона в зависимости от C/T полиморфизма гена CYP17A1 [13–16].

Полученные нами данные показывают, что уровень кортизола в крови также связан с C/T полиморфизмом гена CYP17A1. Наибольший уровень кортизола обнаруживается у обладателей CC генотипа, наименьший уровень – у представителей TT генотипа. Концентрация глюкозы в крови достоверно отличается у спортсменов из групп с разными генотипами: самая высокая – в группе с TT генотипом, самая низкая – в группе CC варианта гена CYP17A1. Предполагается, что C аллель гена CYP17A1 будет способствовать развитию аэробных возможностей организма, T аллель, в свою очередь, будет предрасполагать к развитию анаэробных возможностей организма [16].

Проявление физических качеств человека происходит в результате взаимодействия многих полиморфных генов, каждый из которых вносит различный вклад в этот процесс. Поэтому при изучении генотипических данных спортсменов необходимо анализировать не отдельно взятые полиморфизмы генов, а использовать комбинационный подход, т. е. учет нескольких генотипов и групп аллелей, которые вносят большой вклад в развитие и проявление физических качеств.

Целью исследования являлось определение полиморфизма генов ACE и CYP17A1 у спортсменов и в контрольной группе, изучение распределения и частоты комбинации генотипов генов ACE и CYP17A1 среди спортсменов в разных видах спорта.

Методы и организация исследования. В исследовании принимали участие 216 спортсменов национальных команд Республики Беларусь, специализирующихся в различных видах спорта, и 139 человек, не занимающихся профессиональным спортом.

ДНК выделяли из капиллярной крови с использованием набора реагентов для выделения ДНК, разработанного в ИБОХ НАН Беларуси. Для определения полиморфизма по гену CYP17A1 и по гену ACE, полиморфные участки генов амплифицировали при помощи полимеразной цепной реакции с использованием геноспецифических праймеров к гену CYP17A1 и к гену ACE. Продук-

ты амплификации гена CYP17A1 подвергали обработке рестриктазой MspA1 I («Sibenzyme»). Продукты амплификации и рестрикции разделяли методом горизонтального гель-электрофореза в 2 % агарозном геле, содержащем 0,5 мкг/мл бромистого этидия. Визуализацию продуктов проводили с использованием гель-документирующей системы.

Достоверность различий частот генотипов и аллелей в сравниваемых группах определяли с помощью χ^2 с учетом поправки Йетса. Статистически значимыми считали различие при величине $p < 0,05$.

Для комплексного анализа взаимосвязи генов CYP17A1 и ACE с физической деятельностью человека рассмотрены наиболее часто встречающиеся комбинации генотипов среди спортсменов в разных видах спорта.

Среди спортсменов, специализирующихся в видах спорта, с преимущественно аэробным механизмом энергообеспечения, наиболее часто встречаются комбинации ID-TC и ID-CC: 30 и 23 % соответственно (таблица 1).

Необходимо выделить генотип ID-CC, который встречался значительно чаще у спортсменов (23 %) по сравнению с контрольной группой (7 %). В то же время среди спортсменов не встречалась комбинация DD-TT, тогда как в контрольной группе частота встречаемости DD-TT составляет 11 %. Среди населения генотип DD-TC встречался у 16 %, тогда как среди стайеров его частота снижена до 4 %. С ростом спортивной квалификации частота встречаемости ID-CC генотипа увеличивалась до 38,5 %. Несмотря на небольшую выборку отличия можно считать достоверными по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=15,96$; $P < 0,05$).

Таблица 1 – Распределение комбинаций генотипов ACE и CYP17A1 в видах спорта с преобладанием аэробного типа энергообеспечения

Вид спорта	n	Распределение комбинаций генотипов гена ACE и CYP17A1, %								
		DD-TT	DD-TC	DD-CC	ID-TT	ID-TC	ID-CC	II-TT	II-TC	II-CC
Биатлон	11	0	9	9	19	27	27	0	9	0
Лыжные гонки	10	0	0	0	20	40	10	10	0	20
Велососсе	5	0	0	20	0	20	40	0	20	0
все спортсмены	26	0	4	8	15	30	23	4	8	8
Спортсмены МСМК	13	0*	7,7*	7,7*	7,7*	30,7*	38,5*	0*	7,7*	0*
Контрольная группа	139	11	16	4	17	26	7	3	10	6

Примечания:

* – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой (по критерию χ^2);

n – количество обследованных.

Среди спортсменов силовых и скоростно-силовых видов спорта достоверных отличий по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Однако повышена частота встречаемости комбинации генотипов DD-TT (16 % против 11 % в контрольной группе) и DD-TC (24 % против 16 % в контрольной группе) (таблица 2). Особенно часто комбинация DD-TT встречается у тяжелоатлетов (22 %). У спортсменов с квалификацией МСМК данная комбинация генотипов отмечена в 19 % случаев (11 % – в контрольной группе). С ростом квалификации ярких изменений не обнаружено.

Таблица 2 – Распределение комбинаций генотипов ACE и CYP17A1 в видах спорта с преобладанием анаэробного типа энергообеспечения

Вид спорта	n	Распределение комбинаций генотипов гена ACE и CYP17A1, %								
		DD-TT	DD-TC	DD-CC	ID-TT	ID-TC	ID-CC	II-TT	II-TC	II-CC
Тяжелая атлетика	9	22	11	0	22	22	11	0	11	0
Легкая атлетика, 100–400 м	6	16,7	16,7	0	16,7	16,7	0	0	16,7	16,7
Л/а, метание молота, толкание ядра	10	10	40	10	10	0	10	10	10	0
Все спортсмены	25	16	24	4	16	12	8	4	12	4
Спортсмены МСМК	16	19	19	0	19	12	12	7	12	0
Контрольная группа	139	11	16	4	17	26	7	3	10	6

Среди спортсменов, специализирующихся в метании молота и в толкании ядра, самой распространенной комбинацией генов является DD-TC – 40 % (16 % – в контрольной группе). Отмечено также, что среди тяжелоатлетов, метателей, толкателей ядра и МСМК не встречается II-CC комбинация (6% в контрольной группе). Таким образом, можно предположить, что в видах спорта с преобладанием анаэробного типа энергообеспечения наиболее благоприятными являются комбинации DD-TT и DD-TC, а наименее благоприятной – комбинация II-CC.

В частоте распределения генотипов среди спортсменов, тренирующихся в видах спорта со смешанным анаэробно-аэробным энергообеспечением, не выявлено достоверных отличий по сравнению с контрольной группой. Необходимо отметить повышенную частоту встречаемости гетерозиготной комбинации двух генов ID-TC (30 % против 26 % в контрольной группе). С ростом мастерства частота встречаемости этой комбинации увеличивалась до 38 % (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение комбинаций генотипов ACE и CYP17A1 в видах спорта с анаэробно-аэробным типом энергообеспечения

Вид спорта	n	Распределение комбинаций генотипов гена ACE и CYP17A1, %								
		DD-ТТ	DD-ТС	DD-СС	ID-ТТ	ID-ТС	ID-СС	II-ТТ	II-ТС	II-СС
Плавание	23	9	26	0	17,5	17,5	4	13	13	0
Гребля академическая	31	10	10	3	6	48	10	0	10	3
Гребля на байдарках	10	0	30	10	20	20	0	10	0	10
Конькобежный спорт	13	7,8	7,8	0	31	15	7,8	15	7,8	7,8
Все спортсмены	77	8	17	3	15	30	6	8	9	4
Спортсмены МСМК	29	7	14	7	3	38	7	7	17	0
Контрольная группа	139	11	16	4	17	26	7	3	10	6

Нами не было обнаружено общей закономерности в распределении генотипов в различных видах единоборств. В зависимости от вида преобладали различные комбинации, при этом достоверных отличий от контрольной группы нет. Так, в фехтовании наиболее встречающаяся комбинация генотипов ID-ТТ (36 %), при этом среди 6 спортсменов высокой квалификации (5 МСМК, 1 ЗМС) только 2 обладали этим вариантом комбинации аллелей. Среди борцов преимущество получают спортсмены, обладающие генотипами DD-ТС, ID-ТС и ID-СС (19 %). Встречаемость комбинации ID-СС значительно выше по сравнению с контрольной группой (7 %) (таблица 4). С ростом квалификации в значительной степени увеличивается процент встречаемости генотипа DD-ТС (до 27 %).

Таблица 4 – Распределение комбинаций генотипов ACE и CYP17A1 в единоборствах

Вид спорта	n	Распределение комбинаций генотипов гена ACE и CYP17A1, %								
		DD-ТТ	DD-ТС	DD-СС	ID-ТТ	ID-ТС	ID-СС	II-ТТ	II-ТС	II-СС
Фехтование	14	14,25	14,25	7	36	14,25	14,25	0	0	0
Фехтование МСМК	6	17	33	0	33	17	0	0	0	0
Борьба (вольная и гр.-римская)	36	3	19	11	6	19	19	6	6	11
Борьба МСМК	15	7	27	0	7	20	20	12	0	7
Дзюдо	25	16	16	4	20	24	8	0	12	0
дзюдо МСМК	17	18	11	0	18	29	6	0	18	0
Бокс	13	8	8	8	0	46	15	15	0	0
Бокс МСМК	5	0	0	20	0	40	20	20	0	0
Контрольная группа	139	11	16	4	17	26	7	3	10	6

Распределение генотипов среди дзюдоистов практически не отличается от контрольной группы. При этом с ростом квалификации увеличивается частота встречаемости двух комбинаций DD-ТТ и II-ТС (по 18 %). В боксе наблюдалась повышение частоты встречаемости комбинации гетерозиготного варианта ID-ТС. Однако среди спортсменов высокой квалификации эти изменения не подтверждаются. Комбинаций DD-ТТ и DD-ТС среди боксеров МСМК не обнаружено (таблица 4).

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наиболее благоприятными комбинациями генотипов среди спортсменов, специализирующихся в видах спорта с преимущественно аэробным механизмом энергообеспечения, являются ID-СС и ID-ТС. Неблагоприятными комбинациями являются DD-ТТ и DD-ТС.

В видах спорта с преобладанием анаэробного типа энергообеспечения наиболее благоприятными являются комбинации генотипов DD-ТТ и DD-ТС, а наименее благоприятной – комбинация II-СС.

У спортсменов видов спорта со смешанным анаэробно-аэробным энергообеспечением наблюдается тенденция к преобладанию гетерозиготной комбинации двух генов ID-ТС. Возможно, такая комбинация является оптимальной в видах спорта, где в энергообеспечении работы участвуют два механизма энергообеспечения – аэробный и гликолитический [16].

Анализ полиморфных форм генов ACE и CYP17A1 имеет принципиальное значение для оценки предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств человека и коррекции тренировочного процесса.

Исследования с использованием комплексного анализа, включающего молекулярно-диагностические и биохимические методы анализа, а также педагогические подходы, важны для обнаружения значимых генетических маркеров предрасположенности к физической деятельности.

1. Сологуб, Е.Б. Спортивная генетика / Е.Б. Сологуб, В.А. Таймазов. – М., 2000. – 121 с.
2. Платонов, В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте / В.Н. Платонов. – Киев: Олимпийская литература, 1997. – 584 с.
3. Солодков, А.С. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная / А.С. Солодков, Е.Б. Сологуб. – М.: Олимпия-пресс, 2005. – 528 с.
4. Andersen, J. Muscle, Genes and Athletic Performance / J. Andersen [et al.] // *Scientific Amer.* – 2000. – № 9. – P. 31–37.
5. Taubes, G. Scientists are engaged on a frustrating search for genes to identify future Olympians / G. Taubes // *Scientific American Presents* – 2000. – Vol. 11, № 3. – P. 31–38.
6. Ахметов, И.И. Молекулярная генетика спорта: монография / И.И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
7. Рогозкин, В.А. Расшифровка генома человека и спорт / В.А. Рогозкин // *Теория и практика физической культуры.* – 2001. – № 6. – С. 60–63.
8. Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training / L.A. Sonna [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91, № 3. – P. 1355–1363.
9. Гилеп, И.Л. Особенности структурного полиморфизма гена АКФ у высококвалифицированных спортсменов / И.Л. Гилеп, С.А. Усанов // *Доклады Национальной академии наук.* – 2008. – Т. 52, № 2. – С. 57–61.

10. Montgomery, H. Angiotensin-converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism and response to physical training / H. Montgomery [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 53, № 9152. – P. 541–545.
11. Insertion / deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme end arterial oxygen saturation at high altitude / D. Woods [et al.] // Fm. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 3. – P. 362–366.
12. Hanukoglu, I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis / I. Hanukoglu // J. Steroid Biochem. Molec. Biol. – 1992. – Vol. 43, № 8. – P. 779–804.
13. Гилеп, А.А. Структура и функция стероид 17 α -гидроксилазы / 17,20-лиазы / А.А. Гилеп, С.А. Усанов // Биорегуляторы: исследования и применение: сб. науч. тр. / под ред. Ф.А. Лахвича. – Минск, 2009. – Вып. 2. – С. 192–211.
14. A Common promoter variant in the cytochrome P450c17a (CYP17) gene is associated with bioavailable testosterone levels and bone size in men / J.M. Zmuda [et al.] // J. of bone and mineral research. – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 911–917.
15. CYP17A1 gene polymorphisms: prevalence and associations with hormone levels and related factors. a huge review / L. Sharp [et al.] // Am. J. of Epidemiology. – 2004. – Vol. 160, № 8. – P. 729–740.
16. Взаимосвязь структурного полиморфизма гена CYP17A1 (C/T-34) с биохимическими и биоэнергетическими характеристиками человека / И.Л. Гилеп [и др.] // Вестник фонда фундаментальных исследований. – 2009. – № 4. – С. 118–125.

Поступила 19.05.2010

ВАРИАНТЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА СПОРТСМЕНОВ-ЛЕГКОАТЛЕТОВ В СВЯЗИ С НАПРАВЛЕННОСТЬЮ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА

Е.Б. Комар,

Белорусский государственный университет физической культуры

В результате ультразвукового исследования сердца спортсменов-легкоатлетов высокой квалификации, занимающихся различными видами легкой атлетики, установлены варианты физиологической гипертрофии миокарда в ответ на физическую тренировку. Выявлена закономерность увеличения массы миокарда у спортсменов, занимающихся различными видами легкой атлетики.

Forms of physiological myocardial hypertrophy in elite track-and-field athletes of different specialties in response to physical training were stated in the process of ultrasound investigation. Regularity of myocardial mass growth in athletes of different track-and-field specialties was determined.

Высококвалифицированным спортсменам в течение профессиональной деятельности присущи многолетние физические нагрузки, которые вызывают как морфологическую, так и положительную функциональную адаптацию сердца,