

## СПОРТИВНА МЕДИЦИНА

© Дроздовська С. Б.

УДК 612. 766. 1:577. 21:796. 015

**Дроздовська С. Б.**

## КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ

АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ I  $\alpha$ -АКТИНІНУ 3 ПРИ  
ВИЗНАЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ФІЗИЧНИХ ЯКОСТЕЙ

Національний університет фізичного виховання і спорту України

(м. Київ)

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася згідно теми 2.22 «Розробка комплексної системи визначення індивідуально-типологічних властивостей спортсменів на основі прояву геному» (номер державної реєстрації 0111U001729) та держбюджетної науково-дослідної теми «Моніторинг процесу адаптації кваліфікованих спортсменів з урахуванням їх індивідуальних особливостей» (№ державної реєстрації 0111U001732) зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2011 – 2015 рр.

**Вступ.** Проблеми використання молекулярно-генетичних маркерів у визначенні спадкової схильності до розвитку тих чи інших фізичних якостей за останні роки присвячено безліч наукових публікацій [2, 4]. Є декілька причин, що зумовили дане явище. З однієї сторони, бурхливий розвиток молекулярно-генетичних методів дослідження сприяє впровадженню їх у різні сфери життя людини. Зокрема, у галузі фізичного виховання та спорту ці методи дозволили зробити значний прорив в дослідженнях як фундаментального, так і прикладного характеру, викликали зміни в підходах до спортивного добору та орієнтації спортсменів, внесли суттєвий внесок у розуміння механізмів адаптації до напружених фізичних навантажень. З іншого боку, існує низка проблем, що не дозволяють чітко та швидко визначити основні молекулярно-генетичні маркери розвитку фізичних якостей, і вимагають реплікаційних досліджень у різних популяційних вибірках. До таких проблем належать: недостатня кількість обстежених або проб, використання необ'єктивних критеріїв визначення фізичних якостей, непрямі методи дослідження [7, 17]. Крім того, сила біологічного ефекту генетичного маркера (поліморфізму) визначається етно-або популяційно-специфічними факторами, як генетичної, так і негенетичної природи (гаплотипи, взаємодія ген-ген та ген-середовище) [1].

На сьогоднішній день встановлено асоціацію спортивної працездатності з молекулярно-генетичними маркерами, перелік яких містить більше 200 поліморфізмів [4, 16]. Хоча цей список поліморфізмів генів вражає увагу за своїм обсягом,

але при повторних дослідженнях у різних умовах не всі результати повторюються [7, 17]. Серед даного переліку є поліморфізми, які мають вирішальне значення, для розвитку фізичних якостей, що пояснюється плейотропною дією генів. Зростає кількість доказів, що спортсмени світового класу є носіями мінімального набору особливих генів, що посилюють працездатність. Наприклад, майже всі чоловіки, що спеціалізуються у бізі на короткі дистанції, є носіями 577R алелі, одного з варіантів гену  $\alpha$ -актиніну-3 (ACTN3)[3].

Ген ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) був першим досліджений як генетичний фактор, що істотно впливає на фізичну працездатність людини. Він кодує синтез ангіотензинперетворюючого ферменту, що є одним з основних у ренін-ангіотензиновій та калікреїн – кініновій системах, відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску [12]. Під впливом ACE відбувається утворення ангіотензину II, самого сильної діючої з відомих судинозвужуючих речовин.

Ген ACE картований у хромосомі 17q23. На сьогодні відомо більш як 100 поліморфізмів цього гену, але основним, що визначає схильність до різних видів фізичної активності є I/D поліморфізм. В якості маркера поліморфізма ACE використовується відсутність або присутність (делеція/вставка) 287 п. о. у 16 інтроні гену. Цей поліморфізм не є структурним, але впливає на ступінь експресії даного гену. Це підтверджується дослідженнями, у яких було показано, що у осіб з D/D генотипом визначається максимальний рівень ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), у людей з I/I генотипом рівень АПФ вдвічі нижчий, а у гетерозигот рівень фермента крові – проміжний. На сьогоднішній момент отримано велику кількість доказів про асоціацію цього поліморфізму з розвитком фізичних якостей у спортсменів. Встановлена висока кореляція D – алеля зі збільшенням маси лівого шлуночка серця після ізометричних тренувань, з типом м'язових волокон, зі стійкістю до розвитку втоми та загальною фізичною працездатністю [11, 18, 20]. Деякі автори наголошують, що генотип гену ACE є єдиним реальним фактором, що детермінує спортивний фенотип [13]. Ген  $\alpha$ -актиніну-3 (ACTN3) кодує білок, що

забезпечує швидке скорочення м'язових волокон. Ген знаходиться на довгому плечі 11-ї хромосоми (11q13-q14). Відомо, що в скелетних м'язах існує дві ізоформи білка  $\alpha$ -актиніна: ізоформа  $\alpha$ -актинін-2 (ACTN2) і ізоформа  $\alpha$ -актинін-3 (ACTN3). Всі м'язові волокна містять  $\alpha$ -актинін-2, тоді як  $\alpha$ -актинін-3 локалізований тільки у швидко скоротливих скелетних волоконках. У скелетному м'язі  $\alpha$ -актинін-2 і 3 відносяться до головних компонентів Z – дисків, де вони зв'язують тонкі актинові філаменти. Ці білки виконують статичну функцію в організації тонких філаментів і взаємодіють між саркомерним цитоскелетом і саркоплазмою, забезпечуючи впорядкування масиву міофібрил. Ізоформи  $\alpha$ -актинінів у скелетних м'язах, крім статичної, виконують і регуляторну функцію, приймаючи участь у регуляції диференціації і скорочення міофібрил. Дефіцит  $\alpha$ -актиніну-3 у швидко скоротливих м'язових волокнах може знижувати швидкісно-силові показники фізичної працездатності людини. Причиною такої недостатності ACTN3 у людини є одонуклеотидна заміна цитозина на тимін у 577-му нуклеотиді кодуючої послідовності, який знаходиться у 16-му екзоні. У результаті цього кодон, що кодує амінокислоту аргінін, перетворюється у стоп-кодон, і синтез поліпептидного ланцюга білку  $\alpha$ -актиніну-3 зупиняється.

Наявність поліморфізму у гені ACTN3 дозволяє виявити три генотипи: RR-гомозиготи за нормальним алелем, RX-гетерозиготи, XX-гомозиготи за мутантним алелем. Біля 16% світової популяції гомозиготні за X-алелем і не містять білок  $\alpha$ -актинін-3 у м'язах. Проте патології м'язів у таких людей не спостерігаються, тому що  $\alpha$ -актинін-2 компенсує його відсутність у Z-дисках швидко скоротливих м'язових волокон. Разом з тим, присутність 577R алеля, що свідчить про присутність у скелетних м'язах  $\alpha$ -актиніну-3, дає перевагу індивідуумам у прояві швидкісно-силових фізичних якостей [2, 3, 10].

**Мета роботи** – дослідити поодинокую частоту зустрічі алелей та генотипів генів ACE і ACTN3 серед українських спортсменів різних видів спорту та виявити найбільш сприятливі комбінації генотипів для розвитку фізичних якостей.

**Об'єкт і методи дослідження.** В обстеженні прийняло участь 567 осіб, з них 284 кваліфікованих спортсмени та 283 особи, які не мають регулярного стажу занять спортом та склали контрольну групу. Всі обстежені спортсмени залежно від характеру енергозабезпечення м'язової діяльності в обраному виді спорту були поділені на 3 групи: 1) спортсмени, які спеціалізуються у дисциплінах спорту, що вимагають прояву витривалості; 2) спортсмени, які спеціалізуються у дисциплінах, що вимагають прояву сили та швидкості; 3) спортсмени, які спеціалізуються у дисциплінах, що вимагають прояву витривалості та сили.

Обстеження спортсменів проводили на базі лабораторії теорії методики спортивної підготовки і резервних можливостей спортсменів НДІ НУФВСУ. Молекулярно-генетичний аналіз виконували на базі лабораторії відділу загальної і молекулярної патофізіології інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. ДНК виділяли із букального епітелію за допомогою набору реактивів Diatom™ DNA Prep (Biokom).

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним рестрикційним аналізом визначали наступні поліморфізми: I/D поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE), R577X (C/T) поліморфізм гена  $\alpha$ -актиніну-3 (ACTN3). Для проведення ПЛР використовували реакційну суміш такого складу: 5 мкл 5×PCR-буферу («Амплісенс», Росія), 2,5 мкл dNTP, по 25 пмоль/л кожного з праймерів і 0,1 Од Tag-полімерази («АмпліСенс», Росія), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. До суміші додавали 50-100 нг ДНК. ПЛР проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» (США).

Для визначення інсерційно-делеційного поліморфізму 16-го інтрону гена ACE використовували пару специфічних праймерів: прямий (sense) – 5'-CTG-GAG-ACC-ACT-CCC-ATC-CTT-TCT-3' та зворотний (antisense) – 5'-GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGAT-3'. Програма ампліфікації була наступною: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 58°C (1 хв) та елонгація – 74°C (1 хв), разом 30 циклів. За наявності 287 пар основ в 16-му інтроні вказаного гену утворюється ампліфікат більшої молекулярної маси, що повільніше рухається в електричному полі, а при делеції зазначеної ділянки – утворюється ПЛР – продукт меншої молекулярної маси. Якщо в геномі є обидві алелі (I та D), – візуалізуються дві смуги, що відповідають ампліфікатам фрагментів інтрону гена ACE у гетерозиготному стані.

Для ампліфікації гена ACTN3 були використані наступні олігонуклеотиди: прямий – 5'-CTG TTG CCT GTG GTA AGT GGG-3' і зворотний – 5'-TGG TCA CAG TAT GCA GGA GGG-3. Ампліфікація фрагменту складалася з 36 циклів: денатурація – 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 62°C (1 хв) і елонгація – 74°C (7 хв). Довжина ампліфікованого фрагменту складає 290 н. п. Продукти ПЛР розщеплювались ендонуклеазою рестрикції HDdeI (Hpy F31). Один сайт рестрикції в ампліфікованому фрагменті ДНК існує завжди і довжина фрагментів при обробці їх рестриктазою складає 205 та 85 н. п. Через формування нового сайту рестрикції у випадку нонсенс-мутації фрагмент ДНК 205 н. п. розрізається рестриктазами на фрагменти 108 і 97 н. п. Таким чином, гомозиготному генотипу XX відповідали фрагменти довжиною 85, 97 та 108 н. п., RR – 85 і 205 н. п.; RX – 4 фрагменти (85, 97, 108, 205 н. п.).

Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) візуалізували за допомогою транслюмінатора («Біокон», Росія) та відеосистеми ViTran (Росія). Вірогідність відмінностей у розподілі вибірок визначали за критерієм  $\chi^2$ . Значення  $P < 0,05$  вважали достовірним.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

**Аналіз алельних варіантів I/D поліморфізму гену ACE в популяції українських спортсменів.** Хоча I/D поліморфізм гену ACE є одним із найбільш вивчених, серед поліморфізмів тих генів, білкові продукти яких приймають участь у процесах адаптації до фізичних навантажень, проте дані про його значення як молекулярно-генетичного маркера схильності до різних видів спорту, є суперечливими. Крім того,

**Таблиця 1**  
**Розподіл алельних варіантів I/D поліморфізму гену ACE в групах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі (n = 567)**

Група	Спортсмени, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість	Спортсмени, які спеціалізуються в швидкісно-силових видах спорту	Спортсмени, які спеціалізуються в видах спорту, що вимагають поєднання витривалості та сили	Контрольна група
Генотип	%			
I/I	26,5	25,9	23,9	25,1
I/D	48,2	45,4	43,5	53,0
D/D	25,3	28,7	32,6	21,9
Частота D-алеля	0,494	0,514	0,543	0,484
n	85	110	46	326
P <sub>1</sub>	0,503	0,04*	0,166	-
P <sub>2</sub>	-	0,491	0,715	-

**Примітка:** p<sub>1</sub> – у порівнянні з контрольною групою; P<sub>2</sub> – у порівнянні зі спортсменами на витривалість; \* – вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою за с<sup>2</sup>-критерієм.

загальноприйнятим вважається положення, що в кожній популяції є національні та етнічні особливості, які можуть змінювати інтерпретацію та значення молекулярно-генетичних маркерів [1]. Тому ми провели генотипування за даним поліморфізмом і в українській популяції, і в групах спортсменів різних видів спорту.

Генотипування дозволило нам встановити поширеність в українській популяції алельних варіантів одного з найбільш вивчених поліморфізмів, що стосуються генів, які приймають участь у адаптаційних реакціях до фізичних навантажень. За нашими даними, частота зустрічі I/I, I/D, D/D генотипів складає 29; 51,1; та 19,8% відповідно. Отриманий розподіл частот відповідає рівновазі Харді-Вайнберга (P = 0,946).

Результати генотипування спортсменів представлені в таблиці 1.

В загальній групі спортсменів (n = 238) частота зустрічі I/I-, I/D-, D/D-генотипів складала 26,2; 47,2; та 26,6% відповідно, а частота D-алеля складала 0,51. Як бачимо, в групі спортсменів частота рідкісного алеля дещо вища, але відмінність від контрольної групи не вірогідна (p = 0,3).

У всіх групах обстежених переважають особи з I/D-генотипом, але їх найбільший відсоток знаходиться у контрольній групі. Найвища частота зустрічі I/I – генотипу та I- алеля спостерігалась в контрольній групі. Серед спортсменів, найвищою частотою I- алеля характеризувалися особи, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість, найменшою – ті, що спеціалізуються в видах спорту з поєднанням витривалості та сили. Частота зустрічі D/D та D-алеля переважала в групі спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту з поєднанням сили та витривалості, але вірогідні відмінності від контрольної групи спостерігалися в групі спортсменів, які спеціалізуються в швидкісно-силових видах спорту. В цій групі частота D-алеля складала 0,514, що на 13,2% вище від аналогічної величини в

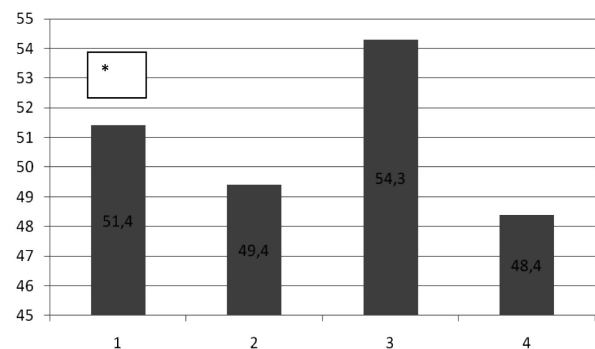
контрольній групі (p = 0,024) (рис. 1). Таким чином, наші результати підтверджують, що D-алель є сприятливим для спортсменів, що займаються швидкісно-силовими видами спорту.

Для встановлення важливості I алелі для спортсменів видів спорту з переважанням розвитку витривалості ми провели аналіз частоти зустрічі цієї алелі в групах підгрупах спортсменів різних видів спорту з переважанням витривалості. У найбільш чисельних вибірках спортсменів розподіл алельних варіантів гену ACE складав: I/I – 28,1%; I/D – 48,4%; D/D – 23,4% (академічне веслування) та 25; 50; 25% (лижні гонки). Вірогідної різниці між розподілами у цих вибірках не спостерігалось, хоча у порівнянні з контрольною групою спостерігається незначне збільшення кількості D/D

генотипів. Серед спортсменів швидкісно-силових видів спорту розподіл мав іншу тенденцію.

Хоча відмінності розподілів між підгрупами і контрольною групою не вірогідні, що може бути пов'язано з невисокою кількістю спортсменів, але частота D-алеля переважає аналогічну величину контрольної групи у спортсменів всіх з представлених швидкісно-силових видів спорту. Так, у спортсменів, які займаються бігом на короткі дистанції ( підгрупа л/а спринт) частота D-алелі на 32,2% перевищує частоту у контрольній групі.

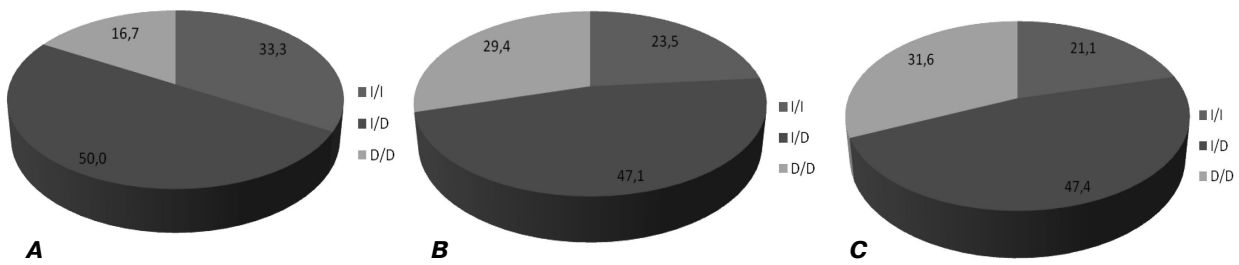
Аналіз результатів за кваліфікацією спортсменів дозволив встановити залежність розподілу генотипів від кваліфікації спортсменів серед видів спорту з переважним проявом витривалості (рис. 2). Зі зростанням спортивної майстерності обстежуваних кількість генотипів I/I збільшується (КМС – 21,1%; МС – 23,5%;



**Рис. 1. Частота D- алеля I/D поліморфізму гену ACE у групах спортсменів різних видів спорту та контрольній групі.**

**Примітки:** 1– група спортсменів, що спеціалізуються у швидкісно-силових видах спорту; 2 – група спортсменів, що спеціалізуються у видах спорту на витривалість; 3– змішані види спорту; 4 – контрольна група; \* – вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою.

## СПОРТИВНА МЕДИЦИНА



**Рис. 2.** Розподіл генотипів по гену ACE у спортсменів різної кваліфікації, які займаються видами спорту з переважним розвитком витривалості Примітка: А – спортсмени з кваліфікацією майстри спорту України міжнародного класу; В – спортсмени з кваліфікацією майстри спорту України; С – спортсмени з кваліфікацією кандидати у майстри спорту.

MCMK – 33,3%), D/D, навпаки, – зменшується (KMC – 31,6%; MC – 29,4%; MCMK – 16,7%). Так, різниця у частоті зустрічі I/I генотипу серед спортсменів з кваліфікацією MCMK та KMC становить 12,2%, а у частоті зустрічі генотипу D/D – 14,9%. Частота алеля I також збільшується зі зростанням кваліфікації.

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволяє нам стверджувати, що D-алель сприяє розвитку швидкості та сили, I алель сприяє розвитку витривалості, тому в якості молекулярно-генетичного маркера в видах спорту на витривалість слід використовувати I алель I/D поліморфізму гену ACE.

### Аналіз алельних варіантів R/X поліморфізму гену ACTN3 в популяції українських спортсменів.

Хоча даний поліморфізм належить до числа найбільш вивчених поліморфізмів в області спортивної генетики, до сьогоднішнього моменту точиться суперечка про його значення як маркера для прогнозування спортивної успішності. Аналіз основних тенденцій та асоціацій у вивченні функціонального значення цього маркера свідчать про те, що R/R-генотип є сприятливим для занять швидкісно-силовими видами спорту більшість дослідників погоджуються [3, 5, 9]. Основне спірне питання полягає в тому, чи є X алель сприятливий для розвитку витривалості, чи є несприятливим для занять будь-яким видом? З огляду на суперечливість результатів досліджень, проведених у різних країнах ми провели аналіз поширення алельних варіантів R/X поліморфізму гену ACTN3 серед українських спортсменів. У осіб, що не займаються спортом розподіл генотипів складав: R/R – 36,9%; R/X – 48,8%; 14,3 – 7,4%. Серед спортсменів різних видів спорту він мав наступний вигляд: R/R – 40,7%; R/X – 54,8%; X/X – 4,4%. Серед спортсменів частота зустрічі X-алеля становила 0,318, тоді, як у контрольній групі – 0,387. Відмінності у розподілі генотипів вірогідні ( $p=0,035$ ).

Поділ спортсменів на групи за характером фізичних навантажень не виявив різницю у частоті поширення різних генотипів в групах спортсменів, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість та в швидкісно-силових видах спорту (табл. 2).

У спортсменів швидкісно-силових видів спорту частота зустрічі генотипу R/R на 4,4% вища, ніж у спортсменів, що спеціалізуються в видах спорту з переважним розвитком витривалості. Присутність X-алеля не лімітує фізичну працездатність у всіх видах

спорту. Більш яскраві відмінності у розподілі генотипів за SNP R/X у гені ACTN3 вдалося встановити після генотипування отриманих результатів за видами спорту.

Поділ спортсменів, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості на підгрупи за внеском аеробного компонента в енергозабезпечення змагальної діяльності дозволив нам встановити, що серед спортсменів тих видів спорту, де аеробний механізм забезпечує менше ніж 75% відновлення енергоресурсів, частіше зустрічається X- алель (на 4,7%). Серед спортсменів, які займаються видами спорту з внеском аеробного механізму ресинтезу більше ніж 75% спортсмени з X/X-генотипом відсутні (рис. 3).

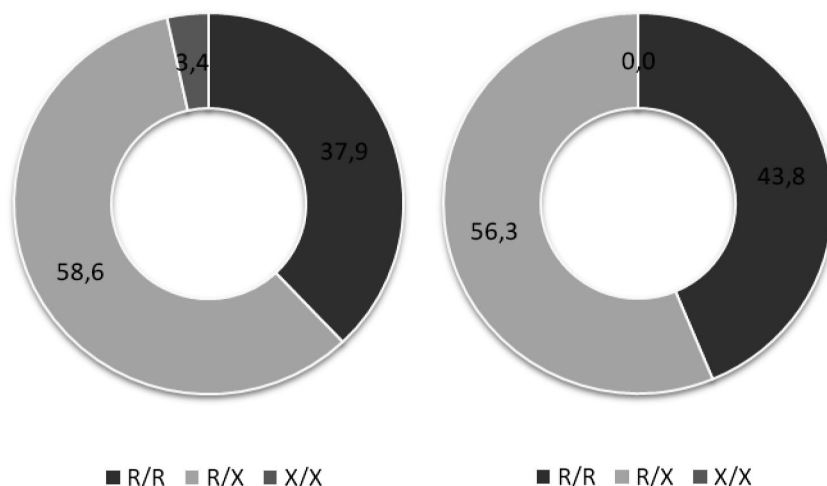
Найменша частота X-алеля спостерігалася у спортсменів, що спеціалізуються легкоатлетичних метаннях та легкоатлетичних стрибках. Наші результати підтверджують, що R- алель гену ACTN3 сприяє розвитку якостей необхідних для прояву високої спортивної працездатності у швидкісно-силових видах спорту.

Комбінований аналіз частот генотипів та алелей двох поліморфізмів виявив, що найбільш поширеною в усіх групах є комбінація I/D- R/X генотипів. Частота цієї комбінації в групах не відрізняється.

**Таблиця 2**  
**Розподіл алельних варіантів R/X поліморфізму гену ACTN3 у спортсменів різних видів спорту**

Генотип	Спортсмени, які спеціалізуються в видах спорту на витривалість		Спортсмени, які спеціалізуються в швидкісно-силових видах спорту		Контрольна група	
	n	%	n	%	n	%
R/R	17	37,8	38	42,2	31	36,9
R/X	27	60	47	52,2	41	48,8
X/X	1	2,2	5	5,6	12	14,3
Частота X- алеля	0,322		0,317		0,387	
Загальна кількість	45		90		84	
P <sub>1</sub>	0,08		0,149		1	
P <sub>2</sub>	0,56				1	

Примітка: P<sub>1</sub> – у порівнянні з контрольною групою; P<sub>2</sub> – у порівнянні зі спортсменами на витривалість.



**Рис. 3. Розподіл алельних варіантів R/X поліморфізму гену ACTN3 серед видів спорту з різним внеском аеробного механізму ресинтезу енергії.**

**Примітка:** А – види спорту з внеском аеробного механізму ресинтезу до 75%; В – види спорту з внеском аеробного механізму ресинтезу більше 75%.

**Таблиця 3**

**Частота зустрічі комбінацій генотипів за двома поліморфізмами, %**

Генотип	Спортсмени швидкісно-силових видів спорту	Спортсмени видів спорту з переважним розвитком витривалості	Спортсмени змішаних видів спорту	Контрольна група
D/D – R/R	11	9	16	8
D/D – R/X	15	15	11	10
D/D – X/X	2	0	3	2
I/D – R/X	25	27	24	26
I/D – R/R	17	21	24	17
I/D – X/X	3	1	3	5
I/I – R/R	13	9	8	12
I/I – R/X	13	18	13	13
I/I – X/X	2	0	0	7

Контрольна група відрізнялася від інших високою частотою комбінацій I/I – X/X та I/D – X/X. Частота I/I – X/X на 5% вище, ніж в групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту. В групах спортсменів на витривалість та змішаних видів спорту така комбінація генотипів відсутня.

Спортсмени швидкісно-силових видів спорту характеризуються більш високою частотою комбінацій I/I – R/R. Спортсмени, що спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості мають найвищу частоту генотипу I/I – R/X серед груп (на 5% вище ніж у інших групах).

В групі спортсменів змішаних видів спорту найвища серед груп частота комбінації D/D – R/R (на 7 і 8%

вище, ніж в контрольній групі та групі витривалості)(табл. 3).

Схожі дослідження вже проводилися на вибірках спортсменів інших країн. Так, наприклад, було показано, що для ізраїльських бігунів на короткі дистанції є найбільш сприятливими наступні комбінації: генотипу RR+ I алель та генотипу II+ R-алель [6].

Таким чином, хоча відмінності між групами за частотою 9 комбінацій генотипів незначні, але вони носять характер тенденції, що свідчить про важливість I-алеля для розвитку витривалості, R – для швидкісно-силових здібностей, X- алель – є найбільш несприятливий для різних видів спорту. Специфіка виду спорту ставить свої вимоги до розвитку

фізичних якостей, а отже вимагає поєднання найбільш сприятливих генотипів. Тому, доцільним вважаємо визначати сприятливу комбінацію поліморфізмів генів для окремих видів спорту.

**Висновки.**

1. Частота D-алеля I/D поліморфізму гену ACE в групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту на 13,2% (p=0,024) вище від частоти в контрольній групі, що свідчить про те, що D-алель є сприятливим для розвитку тих фізичних якостей, що забезпечують високу фізичну працездатність у цих видах спорту.

2. Частота R- алеля гену ACTN3 найвищою є в групі спортсменів швидкісно-силових видів спорту, що свідчить про його сприяння розвитку якостей необхідних для прояву високої спортивної працездатності у швидкісно-силових видах спорту.

3. Комплексний аналіз комбінацій поліморфізмів двох генів виявив відмінності у розподілі частот комбінацій генотипів спортсменів різних груп. Встановлено, що спортсмени, які спеціалізуються у видах спорту з переважним розвитком витривалості відрізняються підвищеною частотою комбінації генотипів I/I – R/X, швидкісно-силових видів спорту – I/I – R/R, а спортсмени змішаних видів спорту – комбінації D/D – R/R.

**Подальші дослідження**, спрямовані збільшення кількості генів-кандидатів та аналізу вибірок окремих видів спорту, дозволять визначити найбільш сприятливі комбінації поліморфізмів генів, що дозволить вдосконалювати процеси, як спортивного добору, так і корекцію тренувального процесу спортсменів.

**Література**

1. Степанов В. А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина / В. А. Степанов // Acta Naturae. – 2010. – Т. 2, №4 (7). – С. 18-34.
2. Ahmetov I. I. Sport genomics: current state of knowledge and future directions / I. I. Ahmetov // Cellular and Molecular Exercise Physiology. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 1-24.
3. Berman Y. A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism / Y. Berman, K. N. North // Physiology. – 2010. – Vol. 25, №4. – P. 250-259.

4. Bray M. S. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update / M. S. Bray, J. M. Hamberg, L. Perrusse [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 35-73.
5. Druzhevskaya AM Association of the *ACTN3* R577X polymorphism with power athlete status in Russians / A. M. Druzhevskaya, I. I. Ahmetov, I. V. Astratenkova, V. A. Rogozkin // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 631–34.
6. Eynon N. Is there an ACE ID – *ACTN3* R577X polymorphisms interaction that influences sprint performance? / N. Eynon, A. J. Alves, C. Yamin [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 30. – P. 888–891.
7. Hagberg J. M. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010 / J. M. Hagberg, T. Raikinen, R. F. Loos, L. Perusse [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2011. – P. 743–752.
8. Ginevičienė V. Genetic Variation of the Human ACE and *ACTN3* Genes and Their Association With Functional Muscle Properties in Lithuanian Elite Athletes / V. Ginevičienė, A. Pranculis, A. Jakaitienė [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2011. – Vol. 47, № 5. – P. 284–290.
9. Lucia A. *ACTN3* Genotype in professional endurance cyclists / A. Lucia, F. Gomez-Gallego, C. Santiago [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 2006. – № 27. – P. 1–5.
10. Macarthur D. G. *ACTN3*: A genetic influence on muscle function and athletic performance / D. G. Macarthur, K. N. North // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. 30–34.
11. Montgomery H. Human gene for physical performance / H. Montgomery [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 221.
12. Mooren F. C. Molecular and cellular exercise physiology / F. C. Mooren, K. Volkern. – *Human Kinetics*, 2005. – 451 p.
13. Puthuchery Z. The ACE gene and human performance. 12 years on / Z. Puthuchery, J. R. A. Skipworth, J. Rawal [et al.] // *Sports medicine*. – 2011. – Vol. 41, № 6. – P. 433–448.
14. Rankinen T. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and trainability of the fitness phenotypes. The HERITAGE family study / T. Rankinen, L. Perusse, J. Gagnon [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1029–1035.
15. Rankinen T. No association between the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and elite endurance athlete status / T. Rankinen, B. Wolfarth, J. A. Simoneau [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1571–1575.
16. Rankinen T. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2005 Update / T. Rankinen, M. Bray, J. M. Hagberg // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2006. – Vol. 38, № 11. – P. 1863–1888.
17. Rankinen T. Advances in Exercise, Fitness, and Performance Genomics / T. Rankinen, S. M. Roth, M. S. Bray [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2010. – Vol. 42 (5). – P. 835–846.
18. Williams A. G. Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength / A. G. Williams, S. H. Day, J. P. Folland [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2005. – Vol. 37, № 6. – P. 944–948.
19. Yang N. *ACTN3* genotype is associated with human elite athletic performance / N. Yang, G. M. Daniel, P. G. Jason // *American J. Human Genetics*. – 2003. – Vol. 73. – P. 627–631.
20. Zhang B. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle / B. Zhang, H. Tanaka, N. Shono [et al.] // *Clin. Genet.* – 2003. – Vol. 63. – P. 139–144.

УДК 612. 766. 1:577. 21:796. 015

### КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ І А-АКТИНІНУ З ПРИ ВИЗНАЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ФІЗИЧНИХ ЯКОСТЕЙ

Дроздовська С. Б.

**Резюме.** З метою дослідити частоту зустрічі алелей та генотипів генів та їх комбінації в групах українських спортсменів різних видів спорту проведено комплексний аналіз частоти алелей та генотипів I/D поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE*) та R/X поліморфізму гену  $\alpha$ -актиніну 3 (*ACTN3*) серед спортсменів і осіб, які не займаються спортом. В обстеженні прийняло участь 567 осіб, з них 284 кваліфікованих спортсмени та 283 особи контрольної групи. Поліморфізми визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним визначенням довжини рестрикційних фрагментів. Встановлено частоту поодинокі зустрічі алелей та генотипів вказаних поліморфізмів. Доведено, що D-алель гену *ACE* та R – алель гену *ACTN3* є сприятливими для розвитку високої фізичної працездатності у швидко-силових видах спорту. Виявили комбінації генотипів двох поліморфізмів, що найчастіше зустрічаються у спортсменів різних видів спорту.

**Ключові слова:** поліморфізм генів, *ACE*, *ACTN3*, спорт, спортивний добір, молекулярно-генетичні маркери

УДК 612. 766. 1:577. 21:796. 015

### КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И А-АКТИНИНА З ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ФИЗИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ

Дроздовская С. Б.

**Резюме.** С целью исследовать частоту встречи аллелей и генотипов генов и их комбинации в группах украинских спортсменов различных видов спорта проведен комплексный анализ частоты аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* (*ACE*) и R/X полиморфизма гена  $\alpha$  – актинина 3 (*ACTN3*) у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом. В обследовании приняли участие 567 человек, из них 284 квалифицированных спортсмена и 283 человека контрольной группы. Полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим определением длины рестрикционных фрагментов. Установлена частота встречи аллелей и генотипов указанных полиморфизмов. Доказано, что D-аллель гена *ACE* и R – аллель гена *ACTN3* способствуют развитию высокой физической работоспособности в скоростно-силовых видах спорта. Определены комбинации генотипов двух полиморфизмов часто встречающихся у спортсменов различных видов спорта.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, *ACE*, *ACTN3*, спорт, спортивный отбор, молекулярно-генетические маркеры.

UDC 612. 766. 1:577. 21:796. 015

### **Complex Analysis of Gene Polymorphisms of Angiotensin-Converting Enzyme and $\alpha$ -Actinin 3 in Determining the Predisposition to the Development of Physical Skills**

**Drozdovska S. B.**

**Abstract.** Genetic factors has a great influence over several phenotype traits related to physical performance and training response as well as to elite athletic status, such as strength, power, endurance, muscle fibre size and composition, flexibility, neuromuscular coordination, temperament and other phenotypes. Despite the fact that today an association of sports performance of molecular genetic markers is established, which list contains more than 200 SNPs, but during repeated studies in different conditions, not all results are repeated. The lack of patients, the use of non-objective criteria for determining the physical traits, indirect methods, the impact of population-specific factors (haplotypes, the interaction of gene-gene and gene-environment) require replication studie. The list of polymorphisms that are crucial for the development of physical qualities, due to pleiotropic action of genes includes polymorphisms of genes *ACE* and *ACTN3*. With a large number of publications issue is still controversial.

In order to investigate the frequency of alleles and genotypes of the genes and their combinations in groups of Ukrainian athletes in various sports a comprehensive analysis of the frequency of alleles and genotypes of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene (*ACE*) and R/X polymorphism gene  $\alpha$  – actinin 3 (*ACTN3*) among athletes and people who are not involved in sports was conducted.

In total, 284 Ukrainian athletes (65 elite athletes, 127 sub-elite athletes and 18 non-elite athletes) were recruited from the endurance-oriented (n = 85; cross-country skiers, rowers), power and strength-oriented (n = 46) and power-oriented (n = 110; short distance runners, short distance swimmers, jumpers, throwers) sports. Controls were 326 healthy unrelated Ukrainians without any competitive sport experience. Molecular genetic analysis was performed with DNA samples obtained from epithelial mouth cells using a Diatom™ DNA Prep kit according to the manufacturer's instruction (Biokom, Russia). Genotyping for 2 gene polymorphisms was performed by PCR and restriction enzyme digestion.

The frequency of alleles and genotypes of these polymorphisms was observed. There were proved that the D-allele of *ACE* gene and R – allele of the gene *ACTN3* are favorable for the development of high physical performance of power-oriented sports. D-allele frequency of I/D polymorphism of *ACE* gene in a group of athletes power-oriented sports by 13,2% (p=0,024) higher than the rate in the control group. Among the athletes who are involved in the running for short distances D-allele frequency is 32,2% higher than the rate in the control group. The dependence of the distribution of genotypes on skills among endurance-oriented athletes consists in the fact that an increase sports skills leads to increases a number of I/I genotypes, D/D on the contrary is reduced. Thus, the difference of the frequency of I/I genotype between elite athletes and sub-elite athletes is 12,2%, while the difference of frequency of genotype D/D – 14,9%.

R- allele gene frequency *ACTN3* is highest in the group of athletes is speed-strength sports. There were established that in the power-oriented athletes R/R genotype frequency was 4,4% higher than in endurance-oriented athletes. The combinations of genotypes of the two SNPs that are most often occurring in athletes in various kinds of sports were determined. We found that endurance-oriented athletes have a high frequency of combination of genotypes I/I -R/X, speed-strength sports – I/I – R/R, and mixed sports athletes – combination D/D – R/R.

**Keywords:** gene polymorphism, *ACE*, *ACTN3*, sport, sports selection, molecular genetic markers.

*Рецензент – проф. Олійник С. А.*

*Стаття надійшла 22. 09. 2014 р.*