

И. И. АХМЕТОВ

---

МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
ГЕНЕТИКА  
**СПОРТА**



МОСКВА, 2009

УДК 796/799/61  
ББК 75.0  
А95

*Рецензенты:*

**Виктор Алексеевич Спицын**, д. биол. н., профессор, зав. лабораторией экологической генетики Медико-генетического научного центра РАМН, Москва;  
**Сергей Сергеевич Михайлов**, д. мед. н., профессор, зав. кафедрой биохимии Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург

**Ахметов И. И.**

А95 Молекулярная генетика спорта: монография [Текст] / И. И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с. : ил.

ISBN 978-5-9718-0412-3

Предлагаемая читателю монография – одна из первых попыток систематизации накопленной к настоящему времени информации в области молекулярной генетики спорта. Начало монографии посвящено описанию молекулярных основ наследственности и изменчивости, а также механизмов, детерминирующих индивидуальные различия в развитии и проявлении физических и психических качеств человека, с указанием методов молекулярной диагностики. Основное внимание в книге уделено характеристике отдельных молекулярно-генетических маркеров физической работоспособности человека. В монографии также затрагиваются вопросы, связанные с этическими аспектами генетических технологий спортивного отбора, применением пищевых веществ и фармакологических препаратов с целью регуляции активности генов.

Книга адресована аспирантам, научным работникам и преподавателям институтов физической культуры, а также специалистам по спортивной медицине, физиологии, антропологии, биохимии и генетике. Монография может быть использована в качестве справочного и методического руководства при составлении специализированных учебных циклов по спортивной генетике.

**УДК 796/799/61  
ББК 75.0**

ISBN 978-5-9718-0412-3

© Ахметов И. И., 2009  
© Оформление. ОАО «Издательство  
«Советский спорт»», 2009

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

<b>Введение</b> .....	7
<b>Список сокращений</b> .....	9
<b>Глава I. Молекулярные основы наследственности</b> .....	11
1. <i>Структура и организация генома</i> .....	11
1.1. Структура ДНК .....	11
1.2. Репликация ДНК .....	13
1.3. Структура гена .....	15
1.4. Транскрипция и трансляция .....	17
1.5. Геном человека .....	21
2. <i>Генная экспрессия</i> .....	25
2.1. Регуляция генной экспрессии .....	25
2.2. Экспрессия генов в скелетных мышцах .....	31
3. <i>Изменчивость генома. Полиморфизм ДНК</i> .....	37
3.1. Основные виды геномного полиморфизма .....	37
3.2. Функциональная значимость ДНК-полиморфизмов .....	39
3.3. Номенклатура мутаций и генных полиморфизмов .....	42
4. <i>Генотип и фенотип</i> .....	44
4.1. Генотип, гаплотип, гаплогруппа .....	44
4.2. Фенотип .....	47
4.3. Наследование количественных признаков .....	48
4.4. Типы наследования признаков .....	50
4.5. Норма и диапазон реакции .....	52
<b>Глава II. Введение в спортивную генетику</b> .....	54
1. <i>История спортивной генетики</i> .....	54
1.1. Спортивная генетика в догеномный период .....	54
1.2. Спортивная генетика в постгеномный период .....	57

2. <i>Индивидуальные различия в развитии физических и психических качеств</i> .....	62
3. <i>Наследуемость и тренируемость</i> .....	66
3.1. Основные методы изучения механизмов наследуемости .....	66
3.2. Наследуемость признаков и тренируемость физических качеств .....	70
4. <i>Спортивная одаренность и гениальность</i> .....	76
4.1. Общие представления о гениальности и таланте .....	76
4.2. Структура и частота появления спортивного таланта .....	78
4.3. Генеалогические особенности спортивной одаренности .....	79
5. <i>Методологические подходы картирования генов, ассоциированных со спортивной деятельностью</i> .....	80
<b>Глава III. Молекулярно-генетические методы</b> .....	92
1. <i>Работа с биологическим материалом</i> .....	92
1.1. Забор и хранение биологического материала .....	92
1.2. Выделение ДНК из биологического материала .....	94
2. <i>Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и рестрикционный анализ</i> .....	95
2.1. Основные принципы ПЦР .....	95
2.2. Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов .....	98
2.3. Подбор условий ПЦР .....	100
3. <i>ПЦР в реальном времени</i> .....	102
<b>Глава IV. Генетические маркеры и спорт</b> .....	106
1. <i>Общие представления. Классификация генетических маркеров</i> .....	106
2. <i>Генетические маркеры выносливости</i> .....	109
2.1. I аллель гена ангиотензинпревращающего фермента ( <i>ACE</i> ) .....	110
2.2. 6.7-kb аллель гена адренергического рецептора $\alpha$ -2A типа ( <i>ADRA2A</i> ) .....	113
2.3. 16Arg аллель гена $\beta$ -2 адренергического рецептора ( <i>ADRB2</i> ) .....	113
2.4. Gln12 аллель гена АМФ-дезаминазы ( <i>AMPD1</i> ) .....	114
2.5. -9 аллель гена брадикининового рецептора $\beta$ 2 ( <i>BDKRB2</i> ) .....	115
2.6. Rs1867785 G и rs11689011 T аллели гена эндотелиального PAS-домен протеина ( <i>EPAS1</i> ) .....	116
2.7. (GGAA) <sub>n</sub> 185-bp аллель гена рецептора эритропоэтина ( <i>EPOR</i> ) .....	117
2.8. 825T аллель гена гуанин связывающего протеина 3 ( <i>GNB3</i> ) .....	118

2.9. 63Asp аллель гена гемохроматоза ( <i>HFE</i> ) .....	118
2.10. Pro582 аллель гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 ( <i>HIF1A</i> ) .....	119
2.11. Glu23 аллель гена АТФ-зависимого калиевого канала, подсемейства J, 11-го типа ( <i>KCNJ11</i> ) .....	120
2.12. Гаплогруппы мтДНК .....	121
2.13. Gly160 аллель гена ядерного фактора активированных Т-клеток, С4 ( <i>NEATC4</i> ) .....	123
2.14. Glu298 и 164-bp аллели гена эндотелиальной NO-синтазы ( <i>NOS3</i> ) .....	126
2.15. Rs4253778 G аллель гена $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом ( <i>PPARA</i> ) .....	128
2.16. Rs2016520 C аллель гена $\delta$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом ( <i>PPARD</i> ) .....	132
2.17. Gly482 аллель гена коактиватора PPAR $\gamma$ , 1 $\alpha$ ( <i>PPARGC1A</i> ) .....	135
2.18. 203Pro и 292Ser аллели гена коактиватора PPAR $\gamma$ , 1 $\beta$ ( <i>PPARGC1B</i> ) .....	138
2.19. 5I аллель гена регуляторной В субъединицы протеинфосфатазы 3, $\alpha$ ( <i>PPP3R1</i> ) .....	139
2.20. 12Thr аллель гена митохондриального транскрипционного фактора А ( <i>TFAM</i> ) .....	143
2.21. 55Val аллель гена разобщающего белка 2 ( <i>UCP2</i> ) .....	144
2.22. Rs1800849 T гена разобщающего белка 3 ( <i>UCP3</i> ) .....	145
2.23. Rs2010963 C аллель гена фактора роста эндотелия сосудов А ( <i>VEGFA</i> ) .....	146
2.24. 472Gln аллель гена рецептора 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов ( <i>VEGFR2</i> ) .....	149
2.25. Гаплогруппы Y-хромосомы .....	151
3. Генетические маркеры быстроты и силы .....	151
3.1. D аллель гена ангиотензинпревращающего фермента ( <i>ACE</i> ) .....	152
3.2. Arg577 аллель гена $\alpha$ -актинина-3 ( <i>ACTN3</i> ) .....	154
3.3. (CAG) <sub>n</sub> L ( $\geq 22$ ) аллели гена рецептора андрогена ( <i>AR</i> ) .....	158
3.4. 582Ser аллель гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 ( <i>HIF1A</i> ) .....	160
3.5. Rs4253778 C аллель гена $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом ( <i>PPARA</i> ) .....	161
3.6. 12Ala аллель гена $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом ( <i>PPARG</i> ) .....	163

<i>4. Генетические маркеры, ассоциированные с деятельностью высшей нервной системы</i> .....	165
4.1. Генетические маркеры личностных характеристик человека .....	166
4.2. Генетические маркеры умственных способностей .....	175
5. Комплексное использование генетических маркеров .....	177
<b>Глава V. Фармакогенетика и нутригенетика в спорте</b> .....	183
<b>Глава VI. Генетическое тестирование в спорте</b> .....	191
<b>Заключение</b> .....	200
<b>Приложения</b> .....	202
<b>Список литературы</b> .....	206
<b>Словарь терминов</b> .....	261

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Наследственная обусловленность спортивной одаренности несомненна. В настоящее время признано аксиомой, что высоких спортивных результатов может достичь лишь талантливый человек, обладающий определенным набором генетических предпосылок к данной деятельности.

Попытки угадать наличие спортивного таланта предпринимались исследователями, тренерами и педагогами еще в середине прошлого столетия.

Позднее, в 80–90 гг. XX в., учеными были разработаны диагностические комплексы, позволяющие определять спортивные задатки с помощью серологических, гормональных, морфологических и функциональных маркеров. Необходимо отметить, что вышеперечисленные маркеры относятся к внешним признакам – *фенотипам*, в основе которых – *взаимодействие множества генотипов с факторами окружающей среды* (именно потому они и не позволяют выявить наследственную предрасположенность к двигательной деятельности в ранний период развития человека).

С совершенствованием методов молекулярной биологии появилась возможность определения спортивных задатков с использованием генетических маркеров уже при рождении человека. В связи с этим внедрение молекулярно-генетических методов в практику спортивной науки существенно повысило прогностические возможности спортивного отбора и профессиональной ориентации и привело к формированию нового раздела спортивной науки – молекулярной генетики спорта.

**Молекулярная генетика спорта** – наука о закономерностях, значимых в условиях спортивной деятельности.

Появление новой отрасли знаний связано с успехами в расшифровке структуры генома человека и развитием функциональной геномики. Методы молекулярной биологии в сфере спорта впервые были применены К. Бушаром и Х. Монтгомери в 90-х гг. прошлого столетия. Вместе с тем первая в России лаборатория спортивной генетики, использующая современные методы молекулярной диагностики, была организована на базе Санкт-Петербургского НИИ физической культуры в 2001 г. (проф. В.А. Рогозкин).

Возможности молекулярной генетики спорта позволяют оказывать помощь педагогам, тренерам и спортивным врачам в: определении предрасположенности детей и подростков к определенному виду двигательной деятельности (спортивная ориентация и отбор); повышении роста спортивных показателей за счет оптимиза-

ции и коррекции тренировочного процесса, а также в профилактике различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов.

Можно утверждать, что уже сейчас начинают закладываться основы принципиально новой системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта, которая позволит поднять его на более высокий уровень, внедрить в практику основы профилактической медицины и генетики, активно помогать в планировании и коррекции тренировочного процесса.

Отсутствие руководств по молекулярной генетике спорта в отечественной литературе привело к необходимости написания данной работы. В книге кратко рассмотрены основы генетики человека, обобщены современные данные, накопленные в области молекулярной генетики спорта, приведены методы молекулярной диагностики и методология генетического картирования физических и психических качеств человека.

Она ориентирована на студентов и аспирантов институтов физической культуры, а также может быть полезной для специалистов по спортивной медицине, антропологии, биохимии и генетике.

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

5HT1A	– ген рецептора серотонина 1A типа
5HT2A	– ген рецептора серотонина 2A типа
5HTT	– ген транспортера серотонина
АД	– артериальное давление
АМФ	– аденозинмонофосфорная кислота
АТ-II	– ангиотензин-II
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
АэП	– аэробный порог
БВ	– быстрые мышечные волокна
ГМЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка
ДЗ	– dizigotnye близнецы
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ЖК	– жирные кислоты
ИМТ	– индекс массы тела
КЛК	– конъюгированная линолевая кислота
КФ	– креатинфосфат
МВ	– медленные мышечные волокна
миРНК	– малая интерферирующая РНК
МЗ	– монозиготные близнецы
МПК	– максимальное потребление кислорода
мРНК	– матричная РНК
мтДНК	– митохондриальная ДНК
ПАНО	– порог анаэробного обмена
ПДРФ	– полиморфизм длины рестриционных фрагментов
п.н.	– пар нуклеотидов
п.о.	– пар оснований
РАС	– ренин-ангиотензиновая система
РНК	– рибонуклеиновая кислота
АСЕ	– ген ангиотензинпревращающего фермента
ACTN3	– ген $\alpha$ -актинина-3
ADRA2A	– ген $\alpha$ -2A адренергического рецептора
ADRB2	– ген $\beta$ -2 адренергического рецептора
AMPD1	– ген аденозинмонофосфат дезаминазы
APOE	– ген аполипопротеина E

AR	– ген рецептора андрогена
AVPR1	– ген рецептора аргинин-вазопрессина 1 $\alpha$ типа
BDKRB2	– ген брадикининового рецептора, $\beta$ 2
BDNF	– ген нейротропического фактора развития мозга
COMT	– ген катехол-О-метилтрансферазы
DAT	– ген транспортера дофамина
DRD2	– ген рецептора дофамина 2
DRD3	– ген рецептора дофамина 3
DRD4	– ген рецептора дофамина 4
EPAS1	– ген эндотелиального PAS-домен протеина
EPOR	– ген рецептора эритропоэтина
GNB3	– ген гуанин связывающего протеина 3
HFE	– ген гемохроматоза
HIF1A	– ген фактора, индуцируемого гипоксией, 1 $\alpha$
IGF1	– ген инсулиноподобного фактора роста 1
KCNJ11	– ген АТФ-зависимого калиевого канала, 11
LINE	– длинные диспергированные элементы
MAOA	– ген моноаминоксидазы А
NFATC4	– ген кальциневринзависимого ядерного фактора активированных Т-клеток
PPARA	– ген $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
PPARD	– ген $\delta$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
PPARG	– ген $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
PPARGC1A	– ген коактиватора PPAR $\gamma$ , 1 $\alpha$
PPARGC1B	– ген коактиватора PPAR $\gamma$ , 1 $\beta$
PPP3R1	– ген регуляторной В субъединицы протеинфосфатазы 3 $\alpha$
RXR	– ретиноидный X-рецептор
SINE	– короткие диспергированные элементы
STR	– короткие tandemные повторы
TFAM	– ген митохондриального транскрипционного фактора А
TH	– ген тирозингидроксилазы
TPH1	– ген триптофангидроксилазы 1-го типа
UCP2	– ген разобщающего белка 2
UCP3	– ген разобщающего белка 3
UTR	– нетранслируемый регион
VEGFA	– ген фактора роста эндотелия сосудов А
VEGFR2	– ген рецептора 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов

---

---

## Глава I

---

---

# МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Для понимания механизмов, обуславливающих индивидуальные различия в проявлении и развитии физических и психических качеств человека, необходимо знание молекулярных основ наследственности, которую изучает генетика.

**Генетика** – наука о генетически обусловленных признаках наследственности и ее реализации в развитии.

В понятие наследственности входят четыре группы явлений: *организация генетического материала, его экспрессия, воспроизведение и передача от одного поколения к другому.*

---

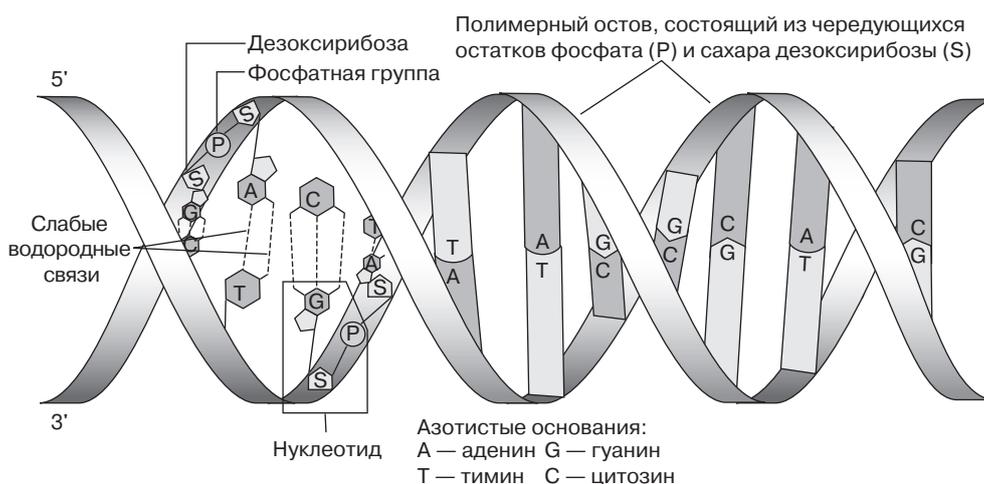
## 1. СТРУКТУРА И ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМА

---

### 1.1. Структура ДНК

Универсальная генетическая субстанция, ДНК, содержит информацию, необходимую для синтеза функциональных продуктов (белков и нуклеиновых кислот) в процессе развития организма.

**Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК)** – это нитевидные молекулы, состоящие из четырех расположенных в варьирующем порядке азотистых оснований: *пуринов* – аденина (А) и гуанина (G); *пиримидинов* – цитозина (С) и тимина (Т), соединенных в полинуклеотидную цепь с остовом из чередующихся остатков сахара – дезоксирибозы и фосфата (рис. 1).



**Рис. 1.** Структура двухцепочечной ДНК

Соединения, состоящие из остатков азотистого основания и углевода дезоксирибозы, называются **нуклеозидами** (аденозин, гуанозин, цитидин, тимидин).

Присоединение к нуклеозидам фосфата дает **нуклеотиды** (адениловая, гуаниловая, цитидиловая, тимидиловая кислоты).

ДНК представляют собой единственный тип молекул, способных к самовоспроизводству, или репликации, что и обеспечивает преемственность генетической информации в ряду поколений.

Записывается последовательность ДНК слева направо (от 5-го конца к 3-му концу одной цепи ДНК) первыми буквами соответствующих нуклеотидов, являющихся одновременно единицами измерения молекулы (например, ...GCTTACGAC...).

*Размеры ДНК* могут меняться в гигантских пределах: от нескольких десятков до миллиардов нуклеотидов. В качестве единиц измерения используют также килобазы (kb) и мегабазы (Mb) – последовательности, соответствующие тысяче и миллиону нуклеотидов.

ДНК могут существовать как в виде одонитевых, так и в виде двухнитевых молекул.

*Двухнитевые, или двухцепочечные, молекулы образуются за счет комплементарного спаривания между аденином и тиминном (А–Т) и между гуанином и цитозином (G–C) (рис. 1). Такие сочетания нуклеотидов называют парами оснований (п.о.), либо парами нуклеотидов (п.н.).* Водородные связи между парами нуклеотидов достаточно непрочны, так что цепи ДНК могут легко диссоциировать (разделяться) и ассоциировать (соединяться) при изменении температуры или солевых концентраций.

Последовательность нуклеотидов ДНК составляет информационную емкость молекулы, определяя порядок синтеза и аминокислотную последовательность белков в соответствии с генетическим кодом.

У человека большая часть ДНК – 2,85 млрд п.о. – находится в ядрах клеток (ядерная ДНК) в виде плотно упакованных, суперскрученных за счет взаимодействий с ядерными белками структур, называемых **хромосомами**.

Сравнительно небольшая часть ДНК, длиной 16 569 нуклеотидов, присутствует в митохондриях (митохондриальная ДНК) – органеллах цитоплазмы, обеспечивающих процессы дыхания и энергетического обмена клеток эукариот.

В большинстве соматических клеток ДНК представлена двумя копиями – по одной в каждой хромосоме. Таким образом, в клетках присутствуют 23 пары хромосом, 22 из которых гомологичны друг другу – *аутосомы* и одна пара (X и Y) – *половые хромосомы*. Наличие Y-хромосомы (наследуется исключительно по отцовской линии) определяет мужской пол особи. При записи нормального кариотипа индивидуума указываются общее число хромосом и тип половых хромосом. Таким образом, нормальный кариотип мужчины – 46,XY, а женщины – 46,XX.

В процессе гаметогенеза происходит случайное расхождение гомологичных хромосом в *мейозе* (процессе двухступенчатого деления клеток), и в каждой зрелой половой клетке (гамете) остаются только 23 хромосомы, т.е. гаплоидный набор хромосом (*гаплоид, гаплоидный* – клетка с одинарным набором генов или хромосом). При этом в каждой гамете сохраняется лишь одна половая хромосома. В яйцеклетках это X-хромосома, тогда как сперматозоиды с равной вероятностью несут как X-, так и Y-хромосому, т.е. пол будущей особи детерминируется геномом сперматозоида. При оплодотворении диплоидный набор хромосом восстанавливается.

В соответствии с современными представлениями геном мужчины состоит из 25 хромосом (групп сцеплений), 22 из которых – аутосомы (любые неполовые клетки), 2 – половые хромосомы (X и Y) и одна – митохондриальная (у женщин пара X-хромосом рассматривается как одна; в этом случае геном женщины состоит из 24 хромосом). В каждой клетке присутствует порядка 1000 митохондрий, а в каждом митохондрии содержится около 10 кольцевых митохондриальных хромосом.

Таким образом, в клетках присутствует около 10 тыс. копий митохондриальных хромосом. Митохондриальная ДНК наследуется исключительно по материнской линии.

Хромосомы эукариот (живых организмов, клетки которых содержат ядра) имеют сложное строение. Основу хромосомы составляет линейная ДНК значительной длины (например, в молекулах ДНК хромосом человека насчитывается от 50 до 245 млн п.н.). В растянутом виде длина хромосомы человека может достигать 5 см. Помимо нее в состав хромосомы входят пять специализированных белков – H1, H2A, H2B, H3 и H4 (так называемые *гистоны*) и ряд негистоновых белков.

В хромосомах присутствует специфический участок – *центромера*, которая делит хромосому на два плеча (p – короткое; q – длинное).

При окрашивании хромосомы в ней определяются полосы (*бэнды*), подполосы (или *субполосы*, или *суббэнды*) и подподполосы.

Для указания положения какого-либо участка (*локуса*) в хромосоме используется стандартную номенклатуру. Например, если указывается, что ген расположен в участке 6p21.3, это означает, он локализован в 3-й подполосе 21-й полосы (бэнда) короткого плеча 6-й хромосомы.

## 1.2. Репликация ДНК

В хромосомах эукариот ДНК находится в двухнитевой форме, что обеспечивает возможность ее точного воспроизведения (репликации) при каждом цикле деления клетки.

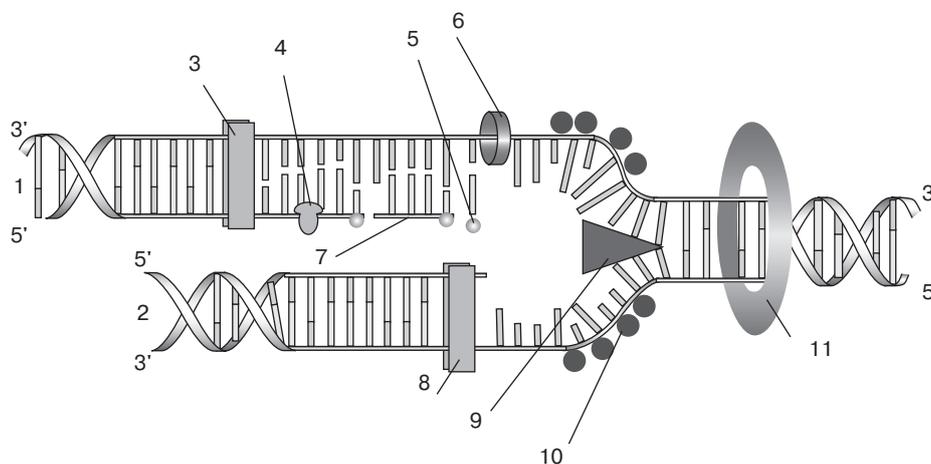
Таким образом, **репликация ДНК** – это процесс синтеза дочерней молекулы ДНК, который происходит в процессе деления клетки на матрице родительской молекулы ДНК. При этом генетический материал, зашифрованный в ДНК, удваивается и делится между дочерними клетками.

Репликация ДНК начинается с релаксации суперспирализованной ДНК. Этот процесс катализируется группой ферментов, называемых *топоизомеразами*. Топоизомераза I вносит временный разрыв в одну из цепей ДНК в области перед репликативной вилкой, что позволяет спирали ДНК вращаться вокруг своей оси. После снятия избыточного напряжения разорванная цепь восстанавливается. Топоизомераза II создает временный двухцепочечный разрыв, удерживая вместе оторванные друг от друга концы цепей. Затем на релаксированный участок родительской молекулы ДНК, с которого начинается репликация и который называется *точкой начала* (или *ориджином репликации* – *oriC*), садятся инициаторные белки.

В дальнейшем происходит денатурация и выпрямление двойной спирали ДНК. Эти процессы катализируются ферментом ДНК-геликазой, которая движется по одиночной цепи ДНК и, встречая участок двойной спирали, разрывает водородные связи между основаниями.

Участок начала расхождения цепей называется *репликационной вилкой* из-за характерной Y-образной формы (рис. 2). Именно в этой репликационной вилке ДНК-полимеразы синтезируют дочерние молекулы ДНК.

По мере движения вилки одновременно должны синтезироваться две дочерние цепи. Вилка движется в направлении от 5' к 3' на одной цепи и от 3' к 5' – на другой. Однако нуклеиновые кислоты синтезируются только от 5'- к 3'-концу. Проблема, связанная с антипараллельной структурой ДНК, решается таким образом, что на одной из родительских цепей новая цепь синтезируется непрерывно в направлении 5'–3', что совпадает с движением вилки репликации. Это лидирующая (или ведущая) цепь. Другая цепь – отстающая – растет за счет синтеза коротких фрагментов также от 5' к 3', однако они синтезируются в направлении, противоположном движению вилки. Эти фрагменты названы «фрагментами Оказаки».



**Рис. 2.** Схема процесса репликации:

1 – запаздывающая нить; 2 – лидирующая нить; 3 – ДНК-полимераза I; 4 – ДНК-лигаза; 5 – РНК-праймер; 6 – ДНК-праймаза; 7 – фрагмент Оказаки; 8 – ДНК-полимераза III; 9 – ДНК-геликаза; 10 – одиночная нить со связанными белками SSB; 11 – топоизомераза

Когда цепи ДНК разъединены, молекула становится довольно подвижной. Все возможные нарушения в структуре одиночных цепей исключаются благодаря действию белков SSB (*single-strand DNA-binding proteins*). Они связываются с одиночными цепями, стабилизируют их, при этом не закрывая оснований и оставляя их доступными для ДНК-полимеразы.

ДНК-полимеразы не могут начинать синтез ДНК на матрице, а способны только добавлять новые дезоксирибонуклеотидные звенья к 3'-концу уже имеющейся полинуклеотидной цепи. Такую заранее образованную цепь, к которой добавляются нуклеотиды, называют **РНК-затравкой** (или РНК-праймером), ее синтезирует фермент ДНК-праймаза. РНК-праймеры удлиняются действием ДНК-полимеразы III, которая затем синтезирует новые цепи ДНК, комплементарные матричным цепям.

Фрагменты Оказаки отстающей цепи сшиваются, образуя непрерывную цепь. Это требует активности двух ферментов: ДНК-полимеразы I и ДНК-лигазы. В это время ДНК-полимераза III отделяется от ДНК, и ДНК-полимераза I продолжает

синтез ДНК в направлении 5'– 3', одновременно удаляя фрагмент РНК-праймера. После замены всех нуклеотидов РНК на нуклеотиды ДНК между двумя фрагментами ДНК остается одноцепочечная брешь, которая зашивается ДНК-лигазой. Так завершается один локальный репликативный цикл. Однако по эукариотической хромосоме в каждый момент времени может двигаться независимо друг от друга множество репликационных вилок. Остановка продвижения вилки происходит только при столкновении с другой вилкой, движущейся во встречном направлении, или по достижении конца хромосомы. В результате вся ДНК хромосомы в короткий срок оказывается реплицированной.

Необходимо отметить, что генетический материал живых организмов реплицируется с высокой точностью: на 3 млрд пар нуклеотидов возникает не более трех ошибок. Высокая точность репликации (и ее высокая скорость) обеспечивается наличием специальных механизмов, осуществляющих коррекцию.

Суть механизма коррекции заключается в том, что ДНК-полимеразы дважды проверяют соответствие каждого нуклеотида матрице: один раз перед включением его в состав растущей цепи; второй раз перед тем, как включить следующий нуклеотид.

### 1.3. Структура гена

Под геном ранее понимали линейную последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает экспрессию другого гена. Однако в ходе проекта *ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements)* были обнаружены рассыпанные по всему геному сложные элементы регуляции и транскрипции, которые, несмотря на большую удаленность друг от друга, способны взаимодействовать между собой и одновременно кодировать несколько функциональных продуктов (белки и различные типы РНК).

В связи с этим появилось новое определение гена.

**Ген** – это совокупность геномных последовательностей, кодирующих сцепленный набор потенциально перекрывающихся функциональных продуктов (Gerstein M.V. et al., 2007).

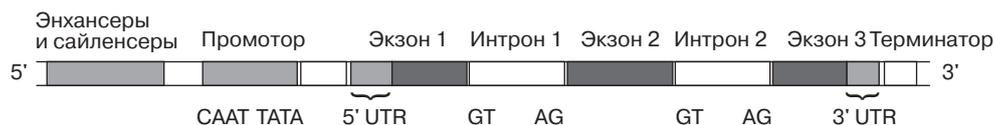
Гены человека составляют не более 3% от всей ДНК.

Ген эукариот состоит из различных участков – регуляторных и кодирующих. К регуляторным участкам относятся: *промоторы* (участки гена, к которым присоединяется РНК-полимераза с тем, чтобы начать транскрипцию; расположены в начале гена – 5'-конце), *энхансеры* (участки ДНК, усиливающие транскрипцию с ближайшего к ним промотора), *сайленсеры* (участки ДНК, подавляющие транскрипцию с ближайшего к ним промотора), *интроны* (участки ДНК, расположенные между экзонами; регулируют образование различных матричных РНК (мРНК) по принципу: один ген – несколько функциональных продуктов за счет альтернативного сплайсинга; могут содержать в себе энхансеры и гены, кодирующие микроРНК) и *терминатор* (участок ДНК, терминирующий транскрипцию; расположен в 3'-конце гена). К кодирующим участкам гена относят *экзоны* (сохраняющиеся при сплайсинге части гена; у человека они занимают 1,5% от всего ядерного генома) и в некоторых случаях – небольшие участки интронов (если они содержат в себе гены микроРНК) (рис. 3).

От 3 до 8% генов человека не содержат интроны и, по всей видимости, кодируют один мРНК-продукт (Pan Q. et al., 2008). Необходимо подчеркнуть, что приведен-

ная схема гена является простейшей, проиллюстрированной в линейном виде. Нередко информация об одном белке может быть закодирована в двух удаленных друг от друга генах; в этом случае говорят о *нелинейном соответствии продукта экспрессии участкам ДНК*, которые его кодируют (Gerstein M.V. et al., 2007).

Средние размеры гена человека составляют примерно 10 000 – 30 000 п.о. (от 22 п.о. (гены микрРНК) до 2,2 млн п.о. (ген дистрофина)).



**Рис. 3.** Схематическое изображение гена эукариот

Количество экзонов и интронов в генах может варьировать в широких пределах. Первый и последний экзон часто содержат нетранскрибируемые участки ДНК (5'UTR (*untranslated region*) 1-го экзона и 3'UTR последнего экзона). Для точности процесса сплайсинга последовательность интронов всегда начинается на GT и заканчивается нуклеотидами AG. Для большинства промоторов характерно наличие двух консервативных последовательностей – TATA- и CAAT-боксов

У высших эукариот энхансер может активировать промотор на расстоянии, достигающем нескольких сотен тысяч пар нуклеотидов, что является одной из особенностей регуляции транскрипции высших эукариот (Dorsett D., 1999). Район действия энхансера ограничивают специальные пограничные элементы, которые называются инсуляторами (от англ. *insulate* – изолировать).

**Инсуляторами** называются регуляторные элементы, которые блокируют взаимодействие между энхансером и промотором, если находятся между ними (Dorsett D., 1999).

Внедряясь между энхансером и промотором, инсулятор блокирует способность энхансера активировать транскрипцию с данного промотора. Этот элемент действует как нейтральный, т.е. не участвующий в активации или репрессии транскрипции; элемент, предотвращающий распространение как позитивной, так и негативной информации от энхансера. Инсуляторы не влияют непосредственно на активность энхансера и промотора, т.е. промотор может быть активирован любым другим энхансером, а энхансер может активировать любой другой промотор (Cai H., Levine M., 1995).

Хотя к настоящему моменту описано огромное число энхансеров и промоторов, изучено множество факторов транскрипции, вопрос о механизме взаимодействия между энхансером и промотором остается открытым (Heintzman N.D. et al., 2009).

**По своему функциональному назначению** гены могут быть разделены на две группы.

**Группа I** представлена генами, кодирующими собственно белки (гены транскрипционных факторов, гены синтеза ферментов, гены рецепторов, гены – модификаторы функции белков).

**Группа II** – генами, контролирующими синтез рибосомальных, транспортных, ядерных, больших промежуточных (*lincRNA; large intervening non-coding RNA*; регуляторные функции) и малых РНК (регуляторы трансляционной эффективности мРНК или скорости их деградации: *miRNA, siRNA, piRNA*).

**По характеру экспрессии** гены также могут быть подразделены на две группы:

- гены «домашнего хозяйства» (*house-keeping genes*), продукты которых необходимы для обеспечения жизнедеятельности любого типа клеток;
- тканеспецифические гены, обеспечивающие специализированные функции клеток, т.е. гены, функционально активные только в определенных типах клеток (тканей) и только на определенных стадиях онтогенеза.

Символы генов человека принято обозначать курсивом (при этом все буквы должны быть прописными, например, ген *ACE*), а продукты экспрессии генов – обычным начертанием (например, фермент ACE). Электронная база данных по отдельным генам с приведением нуклеотидной последовательности расположена по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene> – Национальный центр биотехнологической информации.

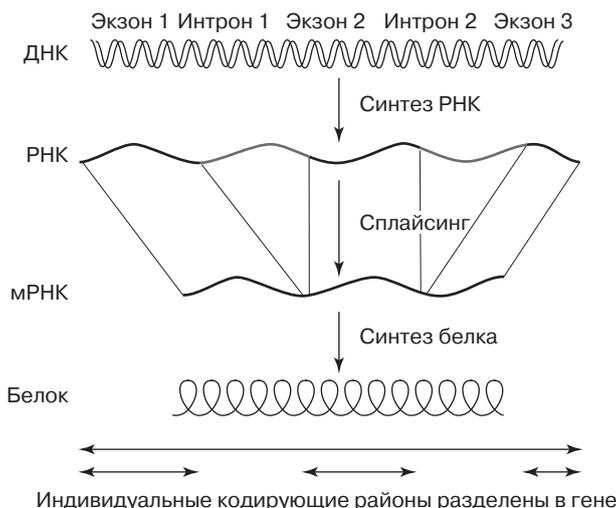
#### 1.4. Транскрипция и трансляция

Декодирование информации, заключенной в молекуле ДНК, или процесс *транскрипции*, осуществляется за счет избирательного синтеза молекул РНК, комплементарных определенным участкам, так называемых первичных РНК-транскриптов.

**Рибонуклеиновые кислоты (РНК)** по своей структуре очень сходны с молекулами ДНК. Они также состоят из четырех нуклеотидов, только одно из пиримидиновых оснований – тимин – заменено на урацил, и в сахарозном остове вместо дезоксирибозы представлена рибоза.

Молекулы РНК существуют в основном в одонитевой форме. РНК синтезируется в направлении от 5' к 3'- концу по матричной цепи ДНК.

После синтеза молекулы РНК претерпевают достаточно сложную модификацию – *процессинг*. При этом происходят изменения в концевых участках молекул и вырезаются области, гомологичные интронам (сплайсинг). В результате из первичных РНК-транскриптов образуются молекулы информационной, или матричной, РНК (мРНК), представляющие собой непрерывную последовательность нуклеотидов, гомологичную только эксонам – смысловым участкам гена (рис. 4).



**Рис. 4.** Процесс передачи информации от ДНК до белка, кодируемого интронированным геном

**Транскрипция** (декодирование информации, заключенной в молекуле ДНК). Транскрипция гена начинается с 5'-конца первого экзона, где расположен *сайт инициации* транскрипции. На границах между экзонами и интронами имеются консервативные последовательности (GT и AG), играющие существенную роль в обеспечении точности вырезания интронов во время сплайсинга РНК. На 3'-конце многих структурных генов идентифицирована поли (А)-сигнальная последовательность, участвующая в процессе модификации первичного РНК-транскрипта и ответственная за альтернативный сплайсинг мРНК, обеспечивающий синтез разных зрелых мРНК с одного и того же первичного РНК-транскрипта.

Транскрипция генов осуществляется с помощью фермента РНК-полимеразы. Около 50–70% клеточного синтеза РНК обеспечивается *РНК-полимеразой I*, локализованной в ядрышках и ответственной за синтез генов рибосомальной РНК. *РНК-полимераза II*, локализованная в ядре, обеспечивает транскрипцию генов, кодирующих собственно структурные белки (20–40% синтеза РНК). *РНК-полимераза III* контролирует синтез ядерных и транспортных РНК. В процессе транскрипции можно выделить три этапа: инициация транскрипции, элонгация и терминация. На первом этапе РНК-полимераза связывается с двухнитевым участком ДНК и, расплетая его, делает доступным спаривание смысловой нити ДНК с рибонуклеотидами.

После того как первый нуклеотид РНК встраивается в сайт инициации транскрипции, РНК-полимераза начинает продвигаться по нити ДНК в направлении 5'–3', расплетая двойные нити ДНК впереди себя и заплетая их позади. Этот процесс продолжается до достижения терминирующего сигнала, представляющего собой один или несколько терминирующих кодонов. Затем молекулы РНК и фермент высвобождаются, и двойная спираль ДНК полностью восстанавливается.

Для правильного начала синтеза РНК необходимо точное взаимодействие РНК-полимеразы с молекулой ДНК.

Этот процесс контролируется **промотором** – специальной регуляторной последовательностью ДНК размерами около 75 п.о., локализованной, как правило, в 5'-фланкирующей области гена.

Иногда под контролем одного промотора считается несколько генов с образованием единого первичного РНК-транскрипта.

Промоторные области различных генов довольно разнообразны по своему нуклеотидному составу. Однако почти для всех промоторов характерно наличие двух консервативных последовательностей – ТАТА-бокса и СААТ-бокса, которые обеспечивают корректное расположение РНК-полимеразы по отношению к стартовому сайту и контролируют начальное связывание РНК-полимеразы соответственно. Промоторы генов также содержат сайты для связывания со специфическими транскрипционными факторами, либо иницирующими посадку РНК-полимеразы, либо ей препятствующие.

В 5'-фланкирующей области гена в основном на расстоянии до тысячи пар оснований от начала его кодирующей части располагаются другие регуляторные последовательности, так называемые *энхансеры* (усилители), способные резко увеличивать продукцию гена за счет ускорения транскрипции. Для некоторых генов найдены участки ДНК, подавляющие транскрипцию – *сайленсеры*. Они могут блокировать продвижение РНК-полимеразы посредством связывания с репрессорами.

Благодаря такому сложному механизму контроля достигается очень тонкая и эффективная регуляция экспрессии генов практически на всех этапах транскрипции, трансляции и образования функционально зрелого белка.

**Трансляция** (синтез полипептидной цепи). Молекулы мРНК в виде рибонуклеопротеиновых гранул выходят из ядра в цитоплазму и соединяются с рибосомами, где происходит процесс *трансляции*.

Трансляция мРНК происходит в точном соответствии с генетическим кодом (табл. 1), согласно которому последовательность из трех нуклеотидов РНК (триплетов или кодона) соответствует определенной аминокислоте или сигналу терминирования синтеза полипептидной цепи.

Таблица 1

Генетический код. Триплеты и соответствующие им аминокислоты

Второе основание	Первое основание				Третье основание
	T (U)	C	A	G	
T (U)	TTT Phe	TCT Ser	TAT Tyr	TGT Cys	T (U)
	TTC Phe	TCC Ser	TAC Tyr	TGC Cys	C
	TTA Leu	TCA Ser	TAA <b>Stop</b>	TGA <b>Stop</b>	A
	TTG Leu	TCG Ser	TAG <b>Stop</b>	TGG Trp	G
C	CTT Leu	CCT Pro	CAT His	CGT Arg	T (U)
	CTC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CTA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CTG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	ATT Ile	ACT Thr	AAT Asn	AGT Ser	T (U)
	ATC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	ATA Ile	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	ATG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GTT Val	GCT Ala	GAT Asp	GGT Gly	T (U)
	GTC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GTA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GTG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

*Примечание.* «Stop» в таблице кода означает *стоп-кодон* – сигнал окончания трансляции (Ter). Приведены триплеты для молекулы ДНК; в триплетах, относящихся к РНК, нуклеотид Т заменен на U. Расшифровка трехбуквенного обозначения аминокислот представлена в табл. 2.

Таблица 2

Одно- и трехбуквенные обозначения аминокислот

Трехбуквенное обозначение	Аминокислота	Однобуквенное обозначение
Ala	Аланин	A
Arg	Аргинин	R
Asn	Аспарагин	N

Трехбуквенное обозначение	Аминокислота	Однобуквенное обозначение
Asp	Аспарагиновая кислота	D
Cys	Цистеин	C
Gln	Глутамин	Q
Glu	Глутаминовая кислота	E
Gly	Глицин	G
His	Гистидин	H
Ile	Изолейцин	I
Leu	Лейцин	L
Lys	Лизин	K
Met	Метионин	M
Phe	Фенилаланин	F
Pro	Пролин	P
Ser	Серин	S
Thr	Треонин	T
Trp	Триптофан	W
Tyr	Тирозин	Y
Val	Валин	V

В любом данном участке ДНК только одна из двух нитей ДНК кодирует аминокислоты, поэтому **код** – это последовательность нуклеотидов, а не пар нуклеотидов.

Генетический код имеет следующие свойства (Жимулев И.Ф., 2006):

1. Генетический код читается группами по три нуклеотида, т.е. код триплетный. Каждый триплет кодирует одну аминокислоту, каждый триплет называется *кодоном* (это свойство не является универсальным; например, кодон UGA у одноклеточного организма *Euplotes crassus* кодирует две аминокислоты – цистеин и селеноцистеин (Turanov A.A. et al., 2009)).

2. Код неперекрывающийся. Под этим подразумевается, что каждый кодон состоит из трех нуклеотидов и каждый последующий кодон представлен следующими тремя нуклеотидами. Считывание кода начинается на одном конце (с фиксированной стартовой точки) и завершается на другом; различные части кодирующей последовательности не могут считываться независимо друг от друга. Началом синтеза белка для любого гена является кодон AUG. В конце гена обязательно стоят кодоны UAA, UAG или UGA, которые не кодируют аминокислоты и являются сигналами на окончание синтеза белка – *стоп-кодонами*. Для повышения надежности процесса терминации стоп-кодона обычно дублируются. Первым при этом, как правило, выступает кодон UAA, а вслед за ним на очень близком расстоянии в той же рамке считывания следует один из запасных терминирующих триплетов – UAG или UGA.

Если генетический код считывается неперекрывающимися триплетными, есть только три возможности транслирования нуклеотидной последовательности в аминокислотную в зависимости от стартовой точки (при этом аминокислотная последовательность будет меняться).

*Пример:*

**AGC** AGC AGC AGC AGC (Ser–Ser–Ser–Ser–Ser);  
**GCA** GCA GCA GCA GCA (Ala–Ala–Ala–Ala–Ala);  
**CAG** CAG CAG CAG CAG (Gln–Gln–Gln–Gln–Gln).

Нуклеотидная последовательность, которая начинается с иницирующего кодона, делит последующие нуклеотиды на триплеты, кодирующие аминокислоты, и заканчивается терминирующим кодоном, называется *рамкой считывания*.

Интервал между стартовым и стоп-кодоном называется *открытой рамкой считывания (ORF – Open Reading Frame)*.

Мутация, в результате которой вставляется или удаляется один нуклеотид и изменяется рамка считывания, называется *сдвигом рамки*.

Поскольку последовательность новой рамки считывания полностью отлична от первоначальной, вся дальнейшая аминокислотная последовательность будет измененной после мутации (в примере показано, что удаление (делеция) одного нуклеотида приводит к синтезу не серина, а аланина; делеция двух нуклеотидов способствует образованию глутамина). Функция такого белка полностью утрачена.

3. Генетический код является вырожденным, в том смысле что одной аминокислоте может соответствовать несколько кодонов. Действительно, из 64 (4<sup>3</sup>) возможных комбинаций нуклеотидных триплетов РНК 3 соответствуют терминирующим кодоном (UAG, UAA, UGA), остальные варианты (61) кодируют 20 аминокислот.

4. Генетический код, за редким исключением, универсален для всех живых существ. Например, AUG-кодон кодирует метионин у любого организма. Небольшие отличия в структуре кода найдены, например, для митохондриальной ДНК.

Реализация генетического кода осуществляется с участием 20 типов транспортных РНК (тРНК), единственных нуклеиновых кислот, содержащих в своем составе наряду с нуклеотидами одну из аминокислот. тРНК имеет форму кленового листа, в хвостовой части молекулы расположена определенная аминокислота в точном соответствии с последовательностью из трех нуклеотидов в области, называемой антикодоном.

Прохождение мРНК по рибосоме – сигнал приближения к рибонуклеопротеидному комплексу той тРНК, у которой последовательность нуклеотидов в антикодоне комплементарна кодирующему триплету мРНК. Таким образом транспортируется соответствующая аминокислота и осуществляется последовательный синтез полипептидной цепи. Митохондрии имеют свою автономную систему белкового синтеза: рибосомальные РНК, мРНК и транспортные РНК.

На следующем этапе полипептидные цепи транспортируются к специфическим органеллам клетки и модифицируются с образованием зрелого функционально активного белка. Рассмотренная схема реализации однонаправленного потока информации ДНК – РНК – белок составляет основу центральной молекулярно-биологической догмы.

## 1.5. Геном человека

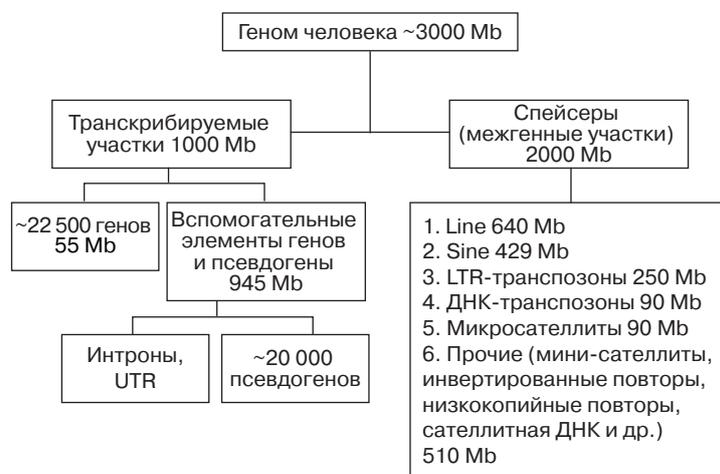
Термин *«геном»* используют для обозначения полной генетической системы клетки, определяющей характер онтогенетического развития организма и наследственную передачу в ряду поколений всех его структурных и функциональных признаков.

В геноме диплоидной клетки с 46 хромосомами содержится около 6 пикограмм ДНК, а общая длина гаплоидного набора из 23 хромосом составляет около 2,85 млрд пар нуклеотидов (*International Human Genome Sequencing Consortium, 2004*). Этого количества ДНК достаточно для кодирования нескольких миллионов генов. Однако после завершения основной части международной программы «Геном человека» было предположено, что истинное число генов может составлять от 20 до 25 тыс. Наличие в клетках человека свыше 100 тыс. различных типов белков и молекул РНК предполагает, что в среднем в одном гене заложена информация о пяти функциональных продуктах.

Гены человека отдалены друг от друга протяженными промежутками – **спейсерами**, содержащими в своем составе большое количество повторяющихся последовательностей ДНК.

Эти участки ДНК (97% от всей ДНК), по-видимому, участвуют в регуляции экспрессии генов (во время эмбриогенеза, при дифференцировке тканей и т.д.) и в процессинге РНК; выполняют структурные функции; повышают точность гомологичного спаривания и рекомбинации; способствуют успешной репликации ДНК (Hallikas O. et al., 2006).

Помимо генов в ДНК человека обнаружено множество других базовых элементов генома (рис. 5). Около 50% всего генома человека состоит из повторяющихся последовательностей, которые включают в себя: *сателлитную ДНК, инвертированные повторы, умеренные и низкокопийные повторы, мини- и микросателлитные последовательности ДНК*, а также различные классы *транспозонов*.



**Рис. 5.** Базовые элементы генома человека и их размеры

**Сателлитная ДНК** – это класс высокоповторяющихся последовательностей, составляющих около 10% всего генома человека.

Микро- и мини-сателлитные последовательности представляют собой многочисленную группу рассеянных по всему геному относительно коротких тандемных повторов (*STR; short tandem repeats*).

Микросателлиты – это класс динуклеотидных повторов.

Мини-сателлиты содержат от 3 до 15 нуклеотидов.

Инвертированные, или обращенные, повторы составляют до 5% генома. Они состоят из двух тождественных копий длиной около 300 п.о., ориентированных в противоположных направлениях на одной нити ДНК и лежащих на расстоянии от нуля до десятка тыс. пар нуклеотидов друг от друга.

Группа умеренно повторяющихся последовательностей очень гетерогенна по длине и числу копий и составляет около 35% генома человека. Как правило, они распределены дисперсно по всем хромосомам, причем относительно короткие последовательности ДНК (до 300 п.о.), так называемые SINE-повторы (*short interspersed elements*), встречаются более 1,7 млн раз (1,2 млн копий из Alu-семейства, 450 тыс. копий MIR, 85 тыс. копий MIR3). Более длинные LINE-повторы (*long interspersed elements*) – до 1 млн раз.

**Транспозон** – последовательность ДНК, способная перемещаться внутри генома в результате процесса, называемого *транспозицией*.

Транспозоны относятся к мобильным элементам генома (встраиваясь в геном, могут вызывать мутации, в том числе и такие значительные, как хромосомные перестройки).

Класс LTR-транспозонов (*long terminal repeats*) включает элементы, подобные ретровирусам (около 240 тыс. копий длиной 6–11 kb). ДНК-транспозоны, относящиеся ко второму классу транспозонов, перемещаются путем прямого вырезания и вставки с использованием кодируемого транспозоном фермента транспозазы (около 300 тыс. копий длиной 2–3 kb).

Некоторые гены человека повторены в геноме от нескольких единиц до нескольких сотен раз и образуют мультигенные семейства. Эти гены обычно сгруппированы в кластеры в определенных районах одной либо нескольких хромосом (гены рибосомальных, транспортных и ядерных РНК, гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобинов, тубулинов, миоглобина, актина, интерферона и др.).

Особое место среди мультигенных семейств занимают **супергены** – очень большие кластеры из сотен функционально и структурно родственных генов (например, HLA-комплекс, контролирующий главные антигены гистосовместимости, комплексы, контролирующие синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов).

Во многих мультигенных семействах наряду с функционально активными генами содержатся **псевдогены** – мутационно измененные последовательности, очень сходные по своей структуре с определенными нормальными генами. Несмотря на то, что псевдогены могут транскрибироваться, их функциональное назначение в геноме изучено плохо. Некоторые из них могут участвовать в регуляции экспрессии генов посредством кодирования малых интерферирующих РНК (миРНК; siRNA) либо через *транскрипционную регуляцию* экспрессии гомологичных генов (Watanabe T. et al., 2008).

В геноме человека присутствуют также нуклеотидные последовательности, гомологичные генам некоторых вирусов.

Впервые эти последовательности были идентифицированы в геноме вирусов, индуцирующих развитие опухолей у животных и человека, и поэтому они были названы онкогенами. Гомологичные последовательности в геноме человека носят название *протоонкогенов*. Белковые продукты протоонкогенов играют важную роль в нормальной пролиферации клеток. При возникновении специфических мутаций в протоонкогенах они начинают вести себя как онкогены, стимулируя неконтролируемое размножение и пролиферацию определенных клеток, что и может, в конечном счете, привести к формированию опухоли.

**Митохондриальная ДНК** (мтДНК) представляет собой геном клеточных оргanelл – митохондрий.

Синтез ДНК в митохондриях проходит независимо от синтеза ядерной ДНК, а наследование этой цитоплазматической генетической структуры – митохондриальной хромосомы – происходит в норме строго по материнской линии. Митохондриальная хромосома представлена кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК, которая присутствует в органелле в виде ковалентно замкнутой суперспирализованной формы, ассоциированной с внутренней мембраной митохондрии. Каждая органелла содержит от 1 до 10 молекул мтДНК, что составляет 1000–10 000 копий на клетку. Как правило, один организм обладает единой формой мтДНК, т.е. одним гаплотипом, унаследованным по материнской линии.

Высокая степень изученности генетического аппарата митохондрий обусловлена небольшими размерами митохондриального генома, отличающегося плотной локализацией генов, отсутствием интронов и протяженных нетранскрибируемых участков.

Митохондриальный геном человека представляет собой небольшую (16 569 пар нуклеотидов) кольцевую молекулу ДНК и кодирует 13 белков – компонентов энзиматических систем окислительного фосфорилирования, гены двух рибосомальных и 22 транспортных РНК (Anderson S. et al., 1981). В ряду других видов митохондриальный геном человека отличается наибольшей компактностью; здесь гены белковых комплексов и рибосомальных РНК чередуются с генами РНК транспортной, а межгенные участки представлены короткими, в несколько нуклеотидов, вставками. Единственной протяженной, порядка 1,1 тыс. пар нуклеотидов, некодирующей структурой митохондриального генома является петля смещения, или D-петля (от англ. – *displacement loop*), участки которой обеспечивают ассоциацию митохондриальной хромосомы на мембране органеллы и содержат структуры, необходимые для инициации и регуляции процессов репликации и транскрипции мтДНК.

**Историческая справка.** Официально международный проект «Геном человека» с запланированным 3-миллиардным бюджетом (1 нуклеотид – 1 долл. США) был запущен в 1990 г. (разрабатывался с 1984 г.) *Департаментом энергетики США* и Национальным институтом здоровья США. В международный консорциум, который планировал завершить расшифровку структуры генома человека к 2005 г., также входили лаборатории Великобритании, Японии, Германии, Китая и Франции.

В 1998 г. независимо от международного консорциума частная компания «Celera» во главе с Крейгом Вентером запустила свой проект по секвенированию (определению первичной последовательности ДНК) генома человека. Данные по полногеномному секвенированию ДНК человека ученые начали публиковать с 2001 г. (первые данные о геноме человека были опубликованы международным консорциумом и группой К. Вентера в журналах *Nature* и *Science* 15 и 16 февраля 2001 г. соответственно) и закончили в 2006 г. (Lander E.S. et al., 2001; Venter J.C. et al., 2001; Gregory S.G. et al., 2006).

Однако полностью решить проблемы полногеномного исследования только прямым секвенированием вряд ли возможно, поскольку в геномах имеются локусы, недоступные для клонирования, определения первичной структуры ДНК или однозначной реконструкции протяженных фрагментов из-за наличия большого числа гомопоследовательностей, GC-богатых участков и/или повторов. Поэтому на данный момент технически не представляется возможным секвенирование нескольких десятков участков генома человека.

Вместе с тем современные технологии позволяют секвенировать геном человека значительно более эффективно, быстрее и экономичнее. Так, калифорнийская компания «Complete Genomics»

уже проводит секвенирование одного генома человека с помощью 9 секвенаторов за 8 дней (планируемый объем работы: расшифровка 1000 индивидуальных геномов в 2009 г. и 20 000 геномов – в 2010). К концу 2009 г. компания обещает довести стоимость расшифровки генома человека до \$1000 (Hayden E.C., 2009). Эти данные свидетельствуют о наступлении эры массовой геномики.

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на почти стопроцентную расшифровку структуры генома человека, в функциональном плане геном расшифрован не более чем на 1–2% (The ENCODE Project Consortium, 2007), что свидетельствует о нашем относительном понимании устройства, принципов работы и функций элементов генома.

---

## 2. ГЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ

---

### 2.1. Регуляция генной экспрессии

Активность генов тканеспецифична (например, одни гены экспрессируются исключительно в мышечной ткани, другие – в нервной), изменяется на протяжении всей жизни человека и зависит от пола, возраста, выполнения различных видов физических упражнений, особенностей питания, приема фармакологических препаратов и биологически активных добавок (Wittwer M. et al., 2004; Mahoney D.J. et al., 2005; Radom-Aizik S. et al., 2005; Hood D.A. et al., 2006; Stewart C.E.H. et al., 2006; Radom-Aizik S. et al., 2007; Smith I.J. et al., 2009; Stepto N.K. et al., 2009).

Регуляция активности генов осуществляется на уровне:

1) ДНК (последовательности промоторов, энхансеров, инсультаторов и др. генетических элементов) с помощью транскрипционных факторов (факторы белковой природы, способные связываться со специфическими сайтами промоторов генов; инициируют или ингибируют посадку РНК-полимеразы), а также метилирования, скручивания ДНК и других механизмов;

2) мРНК (микроРНК осуществляют посттранскрипционный сайленсинг генов – РНК-интерференцию);

3) на уровне белков (при трансляции и деградации) (Heintzman N.D. et al., 2009).

Применительно к спорту активность генов можно регулировать с помощью генного допинга (с изменением или без изменения структуры генома) либо с использованием пищевых веществ и разрешенных фармакологических препаратов.

**Транскрипционные факторы.** На рис. 6 проиллюстрирован пример регуляции экспрессии гена с помощью транскрипционного фактора семейства PPAR (ядерные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом) (Rosen E., Spiegelman B., 2001). В действии белков PPAR можно выделить 5 последовательных этапов:

1) связывание PPAR с лигандом;

2) связывание PPAR-лигандного комплекса с белком-гетеродимером – ретиноидным X-рецептором (RXR), а также с PPAR-чувствительным элементом промотора гена-мишени;

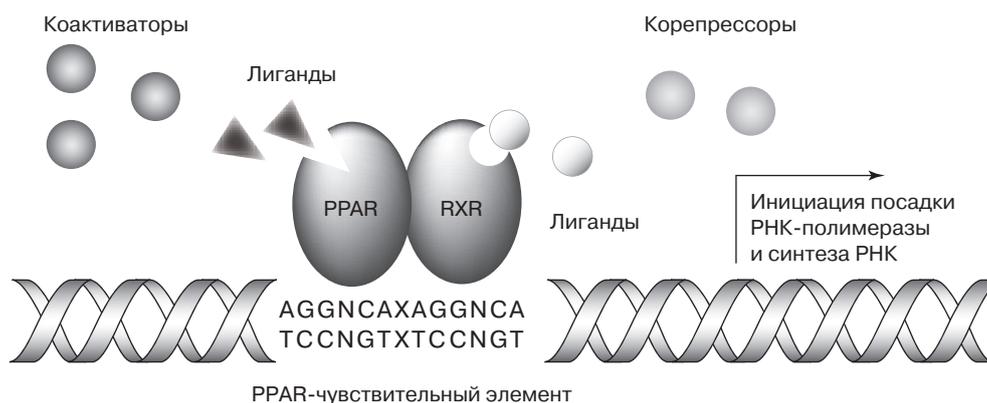
3) освобождение PPAR от корепрессора и связывание с коактиватором (например, PGC-1 $\alpha$ ), а также деконденсация хроматина;

4) опознавание комплекса РНК-полимеразой и инициация транскрипции гена-мишени;

5) диссоциация транскрипционного комплекса.

В качестве лигандов для белков семейства PPAR могут выступать насыщенные и ненасыщенные длинноцепочечные жирные кислоты, их производные (эйкоза-

ноиды), синтетические средства (в том числе лекарственные препараты: фибраты, тиазолидинедионы), лейкотриены и др. Отмечено, что лиганды имеют свойство стабилизировать структуру белков PPAR, что позволяет им связываться с коактиваторами и освобождаться от корепрессоров. Регуляция генов белками PPAR может также заключаться в подавлении активности других генов. В целом PPAR-RXR-комплексы активизируются при повышенных запросах в энергообеспечении (голод, интенсивные физические нагрузки) и в других стрессовых ситуациях (см. главу IV).



**Рис. 6.** Схема инициации транскрипции гена-мишени белками семейства PPAR (по E. Rosen, B. Spiegelman, 2001)

**Геномный импринтинг.** Для описания механизмов, которые могут контролировать экспрессию генов, не будучи сами под их непосредственным контролем, предложен термин «эпигенез». Одним из механизмов эпигенетической регуляции экспрессии генов является геномный импринтинг (от англ. *imprint* – оставлять отпечаток, след, запечатлевать), с которым связывают развитие некоторых наследственных заболеваний и индивидуальные различия в проявлении фенотипов (Гвоздев В.А., 1999; Немцов М.В., Залетаев Д.В., 2005; Hulver M.W. et al., 2005; Heijmans B.T. et al., 2008).

В процессе развития многоклеточных организмов меняется активность генов: одни гены до поры до времени неактивны (репрессированы), тогда как другие активны в раннем развитии, но инактивируются позднее (Гвоздев В.А., 1999). Наблюдаемые изменения активности генов лежат в основе клеточной дифференцировки. Обратимые изменения активности генов в процессе индивидуального развития организма, не связанные с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, но приводящие к сохранению неактивного или активного состояния генов в ряду клеточных поколений, называют **эпигенетическими**.

Неактивное состояние гена может быть обусловлено особой компактной структурой хроматина (гетерохроматина), которая образуется в результате взаимодействия ДНК со специфическими хромосомными белками. В некоторых случаях образование такой структуры хроматина объясняют метилированием ДНК, и, напротив, деметилирование ДНК может сопровождаться активацией гена.

**Метилирование** представляет собой временную химическую модификацию нуклеотидной последовательности без нарушения кодирующей способности ДНК.

В этом случае обратимое метилирование рассматривается как эпимутация в отличие от мутации, вызываемой нуклеотидными заменами, нехваткой участка гена или, наконец, вставкой нуклеотидов, включая такой случай, как внедрение мобильного элемента.

Метилирование ДНК осуществляется главным образом в результате обратной химической модификации азотистого основания – цитозина (С), что приводит к присоединению метильной группы к углероду, расположенному в положении 5' пиримидинового кольца. Метилирование катализируется ферментом – ДНК-метилтрансферазой. При присоединении фермента к ДНК водородные связи цитозина с комплементарным основанием гуанина (G) в двухнитевой ДНК разрываются, и метильная группа присоединяется к цитозину, находящемуся в момент метилирования вне двойной спирали ДНК. Затем 5-метилцитозин возвращается на место цитозина напротив гуанина, водородные связи между метилированным цитозином и гуанином восстанавливаются. Цитозин метилируется в том случае, если рядом с ним находится гуанин (G) в сочетании CpG, где p – остаток фосфорной кислоты, связывающийся с сахарными остатками с образованием сахарофосфатного остова ДНК.

После репликации метилированной ДНК новообразованная цепь не будет метилированной. Такую ДНК называют полуметилированной. **Полуметилированная ДНК** – это субстрат для ДНК-метилтрансферазы, которая метилирует С, комплементарный G, в новообразованной цепи ДНК. Таким образом, если отдельные С, соседствующие с G в родительской ДНК, уже метилированы, то метилированы будут и С в комплементарной, вновь синтезированной цепи ДНК. В результате благодаря способности метилтрансферазы узнавать полуметилированные районы ДНК рисунок распределения метилированных оснований будет автоматически поддерживаться при репликации ДНК в процессе клеточных делений (Гвоздев В.А., 1999).

Установлено, что нормальное развитие млекопитающих невозможно без метилирования. Если направленно инактивировать, разрушить ген, ответственный у мышей за образование ДНК-метилтрансферазы, то развитие эмбриона приостанавливается на ранних стадиях.

Потенциально метилируемые остатки С в соседстве с G (CpG), встречающиеся по длине гена, обычно метилированы. В геномах млекопитающих последовательности CpG представлены неравномерно: обнаруживаются участки, где такие последовательности сгруппированы, образуя так называемые *CpG-островки*. Эти островки занимают около 1000 п.н. ДНК. Островки чаще встречаются в районах промоторов генов позвоночных, распространяясь в область начала гена. С промоторной областью связываются регуляторные белки, обеспечивающие активную транскрипцию гена. Островки могут быть в значительной степени метилированы, что сопровождается инактивацией гена. По-видимому, метилирование ДНК препятствует взаимодействию регуляторных белков (факторов транскрипции) с промотором и способствует привлечению к району промотора белков, подавляющих транскрипцию. *Степень репрессии активности гена пропорциональна плотности метилирования цитозинов на условную единицу длины ДНК.*

Однако в отдельных случаях метилирование может препятствовать взаимодействию участка ДНК с репрессорными белками, подавляющими активность гена и конкурирующими за связывание ДНК с белками, обеспечивающими транскрипцию гена. Так, например, метилирование района интрона может обеспечить

активность гена. Это связано с наличием в интронах энхансеров, с которыми взаимодействуют факторы транскрипции, в свою очередь контактирующие с РНК-полимеразой. В таком случае метилирование района интрона может препятствовать взаимодействию с белками-репрессорами.

**Родительский геномный импринтинг.** Отдельным генам свойственен определенный рисунок распределения метилированных остатков цитозина, которые располагаются в основном в промоторной области. Этот рисунок может автоматически поддерживаться после каждого акта репликации ДНК, то есть сохраняться в ряду клеточных поколений делящихся клеток благодаря активности ДНК-метилтрансферазы, узнающей полуметилированные участки ДНК после репликации.

Оказалось, что рисунок метилирования гена, регистрируемый в соматических клетках млекопитающих, стирается в процессе образования зародышевой ткани и гамет. В некоторых случаях специфичный рисунок метилирования устанавливается вновь уже при образовании гамет: один характерен для гена в сперматозоиде, а другой – для гомологичного гена в яйцеклетке.

Во многих других случаях для гомологичных генов, унаследованных от отца и матери, соответствующий рисунок метилирования устанавливается позднее, на ранних стадиях развития эмбриона. Например, ген, пришедший от отца, сильнее метилирован и неактивен, тогда как гомологичный материнский ген активно транскрибируется. В этом случае говорят о наличии родительского импринтинга.

К 2009 г. идентифицировано около 180 генов человека, которые подвергаются импринтингу (база данных: <http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>. Homo+sapiens). Из них 97 экспрессируются по материнской линии (т.е. материнские копии гена экспрессируются, а отцовские копии тех же генов метилированы) и 84 – по отцовской.

**Эпигенетика и средовые факторы.** Помимо запрограммированного метилирования ДНК, необходимого для осуществления нормального развития организма, в феномене геномного импринтинга могут играть роль половые различия и средовые факторы. Так, несмотря на отсутствие генетической предрасположенности к ожирению и сахарному диабету 2-го типа, малоактивный образ жизни, а также несбалансированное и нерациональное питание в детском возрасте способны привести к данным патологиям за счет стойкого подавления или активации экспрессии генов, участвующих в обмене веществ.

В частности, в опытах на культурах мышечных клеток, полученных из биоматериала индивидов с пониженным жиротложением, и людей, страдающих ожирением, было выявлено, что уровень экспрессии гена, кодирующего фермент SCD1 (*stearoyl-CoA desaturase 1*) в 3 раза выше у страдающих ожирением, чем у индивидов с пониженным жиротложением. С другой стороны, у тучных людей была отмечена низкая активность экспрессии генов, ответственных за окисление жирных кислот. Фермент SCD1 катализирует синтез жиров, и поэтому его повышенная активность и концентрация в мышечной ткани способствуют постоянному накоплению внутримышечных триглицеридов и развитию инсулинорезистентности. Когда экспрессия гена SCD1 была экспериментально увеличена в мышечных клетках тощих людей, такие клетки начали аккумулировать в себе триглицериды (Hulver M.W. et al., 2005). Подобная разница в метаболическом профиле у тощих и тучных людей может быть обусловлена генетическими и эпигенетическими

факторами. С грудного возраста родители рискуют «запрограммировать» будущее ожирение своих детей, влияя на их физическую активность и количество/качество потребляемой пищи. Подвижные игры в раннем возрасте, активные занятия физической культурой и спортом школьников и студентов способны поддерживать скелетные мышцы человека в режиме стабильной экспрессии генов, ответственных за сжигание жиров и синтез различных липопротеидов в оптимальном соотношении. В противном случае благоприятная для обмена веществ экспрессия генов может быть стойко подавлена, что увеличивает риск развития ожирения. С другой стороны, предполагается, что физические нагрузки пролонгированного характера способны «поломать» патологически заложенную эпигенетическую программу (за счет метилирования одних и деметилирования других генов) и оптимизировать обменные процессы.

Ген инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2*) кодирует фетальный ростовой фактор, и его аномальная экспрессия может вызывать патологии органов. Он является митогеном (фактором, стимулирующим начало клеточного деления) практически для всех типов клеток, но специфически модулирует рост и дифференциацию мышечных клеток. Его гиперэкспрессия у трансгенных мышей вызывает увеличение размеров тела, органов и опухоли. И в эмбриональных, и в зрелых тканях человека *IGF2* экспрессируется только с отцовской хромосомы.

В недавнем исследовании была изучена связь между степенью метилирования гена *IGF2* и калорийностью пищи во время беременности. Исследователи сравнили степень метилирования *IGF2* у голландцев, родившихся в 1944–1945 гг. (когда из-за перебоев поставок продовольствия дневной рацион среднего голландца содержал не более 500 ккал при норме 2000–2500 ккал), с их братьями и сестрами, родившимися в мирное время. Оказалось, что ген *IGF2* детей военного времени содержит в среднем на 5% меньше метильных групп по сравнению с контрольной группой. Такой разницы вполне достаточно для того, чтобы повлиять на экспрессию гена (Heijmans B.T. et al., 2008).

**Роль генных сетей в контроле развития.** Согласно современной парадигме о дифференциальной активности генов в развитии, предполагается, что все фенотипическое разнообразие соматических специализированных клеток основывается на том, что в каждом конкретном клеточном типе функционирует свойственный только этому типу набор экспрессирующихся генов. Если рассматривать развитие с точки зрения экспрессии генов, то оно представляется как многоступенчатый динамический процесс с постоянно меняющимися спектрами экспрессирующихся генов в зависимости от стадии эмбриональной дифференцировки. Палитра экспрессирующихся генов значительно усложняется, если учесть, что на разных стадиях развития (особенно ранних) происходит формирование многообразных закладок, приводящих к появлению различного рода специализированных типов дифференцированных клеток, т.е. набор экспрессирующихся генов на той или иной стадии развития представляет собой сумму спектров «индивидуальных» закладок или дифференцированных клеток.

Важно учесть при этом, что в эти смены спектров вовлечены многие сотни или тысячи генов, расположенных на разных хромосомах или в разных сайтах в пределах одной хромосомы.

Последнее предполагает необыкновенно четкую координацию экспрессии множества генов на протяжении всего развития и всей дальнейшей жизни взрослого

индивидуума, являющейся продолжением развития. В геноме человека доля генов, выполняющих функции транскрипционных факторов, невелика. На каждый ген-регулятор приходится 40–50 генов-мишеней (на этом основании транскрипционные факторы обуславливают явление *плейотропии* – множественного действия гена, его способность воздействовать на несколько признаков).

В последние годы активно развивается представление, что, возможно, существует специальный класс транскрипционных факторов – «селекторные» гены, напрямую связывающиеся с регуляторными элементами генов-мишеней и объединенные в единую «генную регуляторную сеть» (*genetic regulatory network*). В результате происходит координированная экспрессия генов, приводящая к формированию той или иной морфологически сложной структуры или к развитию заболевания (Серов О.Л., 2003; Franke L. et al., 2006).

**Регуляция экспрессии генетических элементов малыми РНК.** В последнее время в систему контроля экспрессии генов и других генетических элементов был включен новый компонент: регуляция трансляционной эффективности мРНК и других биомолекул, или скорости их деградации, осуществляемая малыми РНК.

К малым РНК относятся 3 класса (Moazed D., 2009):

- siRNA (*short interfering RNA*; короткие интерферирующие РНК или киРНК);
- miRNA (*microRNA*; миРНК или микроРНК);
- piRNA (*PIWI-interacting RNA*; РНК, взаимодействующие по Piwi-типу, или пиРНК).

миРНК – это одноцепочечные РНК длиной 21–25 нуклеотидов, которые комплементарно (или частично комплементарно) связываются с мРНК, что приводит к разрушению этой мРНК или к ингибированию трансляции с нее (Катохин А.В. и др., 2006).

Оба эти эффекта приводят, в конечном счете, к снижению содержания белкового продукта гена, т.е. к подавлению его экспрессии, и поэтому названы посттранскрипционным сайленсингом генов (PTGS от *Post-Transcriptional Gene Silencing*).

По историческим причинам термин PTGS чаще применяется для растений, а для животных кроме него используется также термин *РНК-интерференция* (RNAi от *RNA interference*).

Механизм PTGS основан на комплементарных взаимодействиях между мРНК и одноцепочечными РНК, процессируемыми из небольших молекул двухцепочечной РНК (дцРНК). дцРНК могут происходить из нескольких эндогенных источников – прежде всего экспрессироваться с генов миРНК, а также возникать в результате деятельности мобильных генетических элементов, репликации вирусов или случайной транскрипции в разных направлениях геномных повторов.

Во всех случаях, когда короткие дцРНК происходят не в результате транскрипции генов миРНК, а также в случае их экзогенного происхождения, т.е. при экспериментальном введении их в клетку, их принято называть *короткими интерферирующими РНК* (киРНК), запускающими процесс RNAi (Bartel D., 2004).

миРНК и киРНК имеют общий центральный биогенез и могут выполнять взаимозаменяемые биохимические функции, однако эти два класса РНК, сайленсирующие экспрессию генов, имеют важные различия, относящиеся к их происхождению и типу генов, подвергаемых сайленсингу (Bartel D., 2004).

Во-первых, миРНК происходят от геномных локусов, не имеющих никакого отношения к генам, с транскриптами которых эти миРНК взаимодействуют, тогда как

киРНК могут образовываться непосредственно из тех же миРНК, а также РНК-интермедиатов транспозонов и вирусов, на которые они оказываются нацеленными в результате созревания.

Во-вторых, миРНК созревают из транскриптов, имеющих структуру «шпильки», тогда как в созревание киРНК может быть вовлечен любой сегмент длинной дцРНК.

В-третьих, с каждой «шпильки» молекулы – предшественника миРНК генерируется единственный дуплекс из миРНК и комплементарной ей цепи, тогда как длинная молекула дцРНК может дать начало множеству различных киРНК (Bartel D., 2004).

миРНК играют важную роль в сложной пространственной и временной регуляции активности генов, поскольку определяют качественный и количественный состав транскриптов и соответственно белков, необходимых для развития отдельных тканей, органов и всего организма у животных и растений (Bartel D., 2004). Они участвуют также в ряде процессов функционирования взрослого организма. миРНК осуществляют свою регуляторную функцию на уровне, предшествующем синтезу белка, тонко модулируя использование разных частей транскрипта многоклеточного организма для формирования необходимого для конкретной клетки спектра белков – *протеома*.

Таким образом, миРНК являются новыми необходимыми компонентами генных сетей и молекулярно-генетических систем в целом (Bartel D., 2004; Катохин А.В. и др., 2006).

В 2006 г. было обнаружено, что клетки могут целенаправленно регулировать активность не только генов, но и своих мобильных генетических элементов (транспозонов, ретротранспозонов и др.) (Vagin V.V. et al., 2006). пиРНК – короткие, длиной в 24–31 нуклеотид, молекулы, нуклеотидные последовательности которых совпадают с теми или иными участками различных мобильных генетических элементов. пиРНК присоединяются к Piwi-белкам и «программируют» их на распознавание и уничтожение молекул РНК, считанных с мобильных элементов. Тем самым подавляется активность этих элементов (Moazed D., 2009).

## 2.2. Экспрессия генов в скелетных мышцах

Скелетные мышцы человека обладают высокой степенью пластичности в стрессорных условиях различного характера (Booth F.W. et al., 2002; Hawley J.A., 2002; Fluck M., Hoppeler H., 2003; Arkinstall M.J. et al., 2004; Zierath J.R., Hawley J.A., 2004).

Пластичность мышечной ткани может выражаться в разной степени. Так, при воздействии длительных физических нагрузок у спортсменов либо регенерации поврежденных мышечных структур после травмы в скелетных мышцах происходят глобальные перестройки (структурно-функциональное ремоделирование). С другой стороны, для поддержания позы или повседневных действий человека пластические процессы выражены минимально. Существуют и отрицательные пластические процессы, такие, как атрофия скелетных мышц, часто появляющаяся с возрастом, или при иммобилизации конечности, или после окончания спортивной карьеры. Наблюдаемые типы мышечной пластичности контролируются главным образом генетическими факторами, влияние которых обозначается уже на самых ранних этапах эмбриогенеза.

При выполнении физических нагрузок аэробного, анаэробного или смешанного характера, при иммобилизации конечности, в состоянии детренированности, а также в условиях невесомости изменения в мышечных волокнах должны включать увеличение или уменьшение образования белков. В свою очередь, изменения количества и состава белков вызваны преобразованиями, происходящими на уровне ДНК и РНК мышечных волокон.

Благодаря последним достижениям в области молекулярной биологии сегодня стало возможным понять, каким образом и в какой степени в мышечных волокнах происходит генная экспрессия, лежащая в основе пластичности скелетных мышц.

К основным стрессорным факторам, модифицирующим экспрессию генов скелетных мышц и рядом расположенных структур (сателлитные клетки, эндотелий сосудов) и влияющим на пластичность скелетных мышц, следует отнести:

- 1) механическую нагрузку;
- 2) гормональные перестройки;
- 3) нейрональную активацию и
- 4) метаболические изменения.

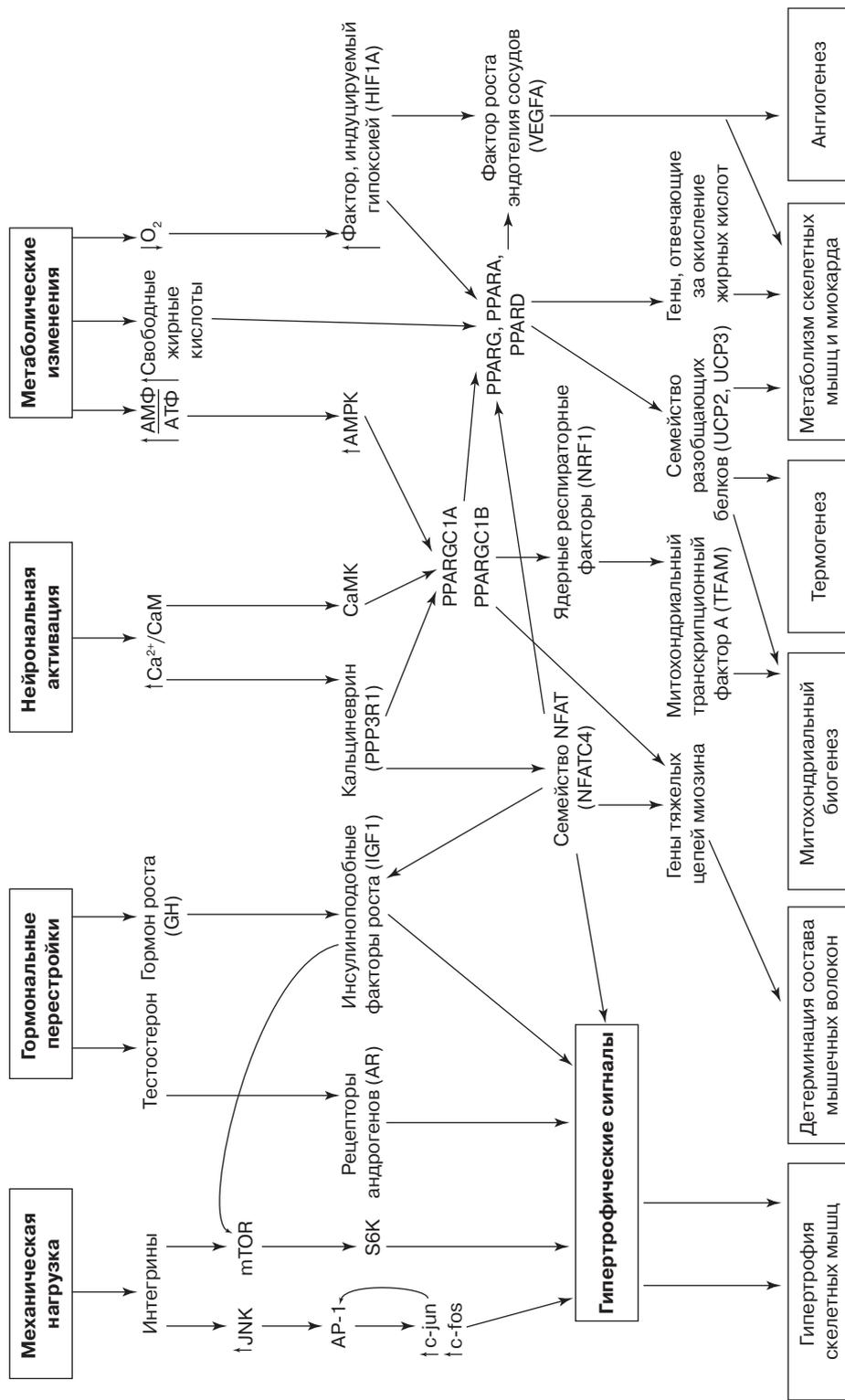
Схема влияния основных стрессорных факторов на экспрессию некоторых генов нервно-мышечного аппарата человека, ответственных за развитие различных фенотипов (Hoppeler H. et al., 2007), представлена на рис. 7, где указана лишь незначительная часть генов. Их избирательное обозначение на схеме связано с дальнейшим описанием полиморфизмов в этих генах, ассоциированных с физической активностью.

Влияние **механической нагрузки** (растяжение мышечных волокон) на нервно-мышечный аппарат (по схеме: *растяжение* → *выделение растворимых факторов из мышечного волокна или внеклеточного матрикса* → *активация системы вторичных мессенджеров в волокне* → *индукция «наиболее ранних генов»* → *транскрипция мышечных генов* → *гипертрофия мышечных волокон*) опосредуется главным образом через интегрины и сигнальные пути, связанные с ними.

**Интегрины** представляют собой белки, объединяющие внеклеточный матрикс с цитоскелетом.

Растяжение мышечного волокна посредством интегринов запускает каскадную реакцию в сигнальных путях JNK–AP1 (Jun N-терминальная киназа – белок-активатор 1) и mTOR–S6K (мишень *рапамидина* млекопитающих – S6-рибосомальная киназа), что приводит к активации «наиболее ранних генов», например, c-jun и c-fos (Sadoshima J., Izumo S., 1993). Эти гены, в свою очередь, контролируют транскрипцию мышечных генов в ядре (гены «мышечной гипертрофии» и мышечных ферментов, регуляторные гены, а также гены, кодирующие специальные белки, необходимые для трансформации мышечных волокон, например, миозины тяжелой и легкой цепей, тропонины и другие  $Ca^{2+}$ -связывающие белки) (McComas A.J., 1996).

**Гормональные перестройки** в скелетных мышцах могут происходить практически при любых типах мышечных нагрузок. Андрогены (тестостерон); гормон роста; инсулиноподобный фактор роста (ИФР1; IGF1), его сплайсированные формы; инсулин и витамин D положительно влияют на рост и объем скелетных мышц (через специфические рецепторы запускается экспрессия ряда генов) преимущественно за счет активации мышечных сателлитных клеток. В то же время миостатин, интерлейкины-1 и -6 (IL-1, IL-6), глюкокортикоиды, а также фактор роста опухолей (*tumor necrosis factor, TNF*) относятся к отрицательным регуляторам мышечной массы и сателлитных клеток (Hoppeler H. et al., 2007).



**Рис. 7.** Схема влияния основных стрессорных факторов на экспрессию некоторых генов нервно-мышечного аппарата человека, ответственных за развитие различных фенотипов (по Norrelefer H. et al., 2007, с изм.)

Механизмы, запускающие атрофические процессы в мышцах связаны с убиквитин-опосредованной деградацией белков. При атрофии, например, было установлено увеличение экспрессии двух убиквитин-лигаз – MURF-1 и атрогина-1 (Bodine S.C. et al., 2001; Gomes M.D. et al., 2001).

**Нейронная активация** является необходимым условием для осуществления нормального мышечного сокращения. Как известно, в процессе сокращения мышечного волокна в нем происходят следующие преобразования: *генерация потенциала действия (ПД) → распространение ПД по Т-системе → электрическая стимуляция зоны контакта Т-системы и саркоплазматического ретикулума, активация ферментов, образование инозитолтрифосфата, повышение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ .*

Далее ионы  $Ca^{2+}$  взаимодействуют с тропонином, что приводит к освобождению активных центров на актиновых филаментах, взаимодействию миозиновой головки с актином, вращению головки и развитию эластической тяги. Сам процесс сокращения заключается в скольжении нитей актина и миозина относительно друг друга, уменьшении размера саркомера, развитии напряжения или укорочении мышечного волокна.

С адаптационной точки зрения, флюктуации внутриклеточного кальция приводят к активации  $Ca^{2+}$ /СаМК (кальцимодулинзависимые киназы) и CN-NFAT (кальциневрин и ядерный фактор Т-активированных клеток) сигнальных путей. В частности, СаМКII влияет на экспрессию генов, вовлеченных в митохондриальный биогенез, окислительное фосфорилирование, а также экспрессию специфических миофибриллярных белков (Chin E.R., 2004), в то время как кальциневрин активирует NFAT белки, что приводит к их транслокации в ядро и запуску экспрессии генов, ответственных за сокращение мышечных волокон (тропонин, тяжелые цепи миозина) и гипертрофию скелетных мышц (и миокарда) (Chin E.R. et al., 1998; Molkentin J.D. et al., 1998; Hogan P.G. et al., 2003).

**Метаболические изменения** возникают в ответ на сдвиги в энергетическом балансе скелетных мышц и миокарда, их рН, температуру и кислородное напряжение.

Центральная роль в чувствительности мышечной ткани к таким изменениям отведена АМФ-активированной киназе (АМРК); сиртуину (SIRT1); ядерным рецепторам, активированным пролифераторами пероксисом (PPAR); коактиваторам PPAR $\gamma$  (PPARGC1A и PPARGC1B) и фактору, индуцируемому гипоксией (HIF) (Gilde A.J., Van Bilsen M., 2003; Reznick R.M. et al., 2006; Winder W.W. et al., 2006; Mason S., Johnson R.S., 2007; Muoio D.M., Koves T.R., 2007; Cantó C. et al., 2009).

**Экспрессия генов в скелетных мышцах в зависимости от вида физической нагрузки.** Тренировки, направленные на развитие выносливости либо скоростно-силовых качеств, представляют собой разные по стимулам внешние воздействия, которые приводят к специфическим структурным и метаболическим сдвигам в клетках скелетных мышц.

Так, при тренировке на выносливость повышается способность мышц к окислению липидов и углеводов; увеличивается содержание миоглобина, гликогена и триглицеридов в мышечных волокнах; увеличиваются размеры и количество митохондрий, капилляров, приходящихся на одно мышечное волокно; повышаются способности митохондрий к окислительному ресинтезу АТФ; увеличивается использование липидов как энергетического топлива; происходит избирательная гипертрофия медленных мышечных волокон, а также незначительная трансформа-

ция быстрых мышечных волокон в медленные. В итоге повышаются аэробные возможности организма.

С другой стороны, тренировочные занятия, направленные на развитие силы, мощности или скорости, оказывают незначительное влияние на аэробные возможности. Адаптация к спринтерской и силовой тренировке происходит за счет значительного увеличения площади анатомического поперечника скелетных мышц, повышения содержания креатинфосфата и гликогена, а также гликолитических способностей, улучшения буферных свойств мышц и снижения митохондриальной плотности, что приводит к повышению силы и способности к выполнению физических упражнений высокой интенсивности (Моган Р. и др., 2001).

Однократная физическая нагрузка приводит к изменению экспрессии сотен генов, которая приходит к исходному уровню через некоторое время (секунды, минуты, часы) (Pilegaard H. et al., 2000; Mahoney D.J. et al., 2005; Yang Y. et al., 2005; Schmutz S. et al., 2006).

Долговременную адаптацию к тренировкам различной направленности, по-видимому, можно рассматривать как ответ организма на совокупность однократных физических нагрузок, которые приводят к глобальным изменениям в системе регуляции генной экспрессии (Fluck M., 2006).

В некоторых исследованиях было установлено наличие стойкой экспрессии сотен генов у спортсменов и добровольцев в ответ на длительные физические нагрузки аэробного и анаэробного характера (табл. 3–4) (Roth S.M. et al., 2002; Patti M.E. et al., 2003; Wittwer M. et al., 2004; Hittel D.S. et al., 2005; Timmons J.A. et al., 2005; Stepto N.K. et al., 2009).

Таблица 3

**Гены, активность которых повышена у квалифицированных спортсменов, тренирующих качества выносливости и силы, в состоянии покоя по сравнению с контролем**  
(по N.K. Stepto et al., 2009)

Функциональная группа	Символы генов
Структура, развитие и сокращение скелетных мышц	<i>CH13L1, CLEC3B, COL11A2, KCNMB3, LMO7, MRCL3 (B), PEX12, PPP1R12A, PRKG1, SPRR1A, SSPN, UTRN (C)</i>
Энергетический метаболизм	<i>ALOX15B, ARSF, AMY1A, ARPP-19, BPGM, CBR3, CYP3A7, CYP4B1, DLAT, GALE, GOT1 (B), LDHB (B), ME1, SGPL1</i>
Митохондриальные белки	<i>ACSL6, ATP5F1 (B), BCKDHB, FXN, MDH1 (B), MTCP1, MTRR, MTX1, NDUFB2, NDUFB3, NDUFB8, SDHB, UQCRB</i>
Иммунный ответ	<i>APLN, ATP6V0A2, CCL22, CCL26, CCRL1, CD1A, CD8A, CSF2RA, GPX3, PF4, TGFB1 (B)</i>
Метаболизм белков	<i>AIP (C), APBA3, GZMM, KLK11, MSRA, PALM2-AKAP2, PTS, SERPINB8, SOLH, SULT1C1, SURF5, MAG, UCHL3 (C)</i>
Клеточный цикл и пролиферация	<i>CDC2L2, CDK2, DNAJA2, ENPEP, ESM1, NEK1, PDCD5, PMS2, RARRES1, S100A2, TGFB2, WDR45</i>
Транспортные белки	<i>CLTB (B), CNGB1, NBEA, NUP155, SCFD1, SLC15A3, SLC16A7 (B), SLC4A7, SLC6A12</i>
Ангиогенез	<i>EPAS1 (B), FIGF, FLT4, SH2D2A</i>
Сигнальная трансдукция	<i>ARHGAP6 (C), CALCR (C), FSTL3, GPR34, GRB7, HMHA1, HUNK, ITSN2, LIFR, NRAS, P2RY5, PLA2R1, PLEKHG6, PRR5, PTPN4, PTPO, PTPRE, RAB33A, RAPGEF5, SOS2, STAC, TEK</i>

Окончание табл. 3

Функциональная группа	Символы генов
Транскрипция и трансляция	<i>APOBEC1, ATF1, EIF3S1 (C), HOXD8, KCNIP3, KRR1, LDB2, LMO4 (C), NRF1, PER3, PMS2L1, REV1L, ROD1, RORA, SIRT6 (C), SKIV2L2, SOX12, TCF21, TCF4, TRPS1, ZNF187</i>
Развитие и функции нейронов	<i>AGRIN, EFNB2 (B), GBX2, NEDD1 (C), NOVA1, PCDH12, SYP</i>
Другие функции (некоторые не определены)	<i>ARMCX1, ASMTL, BEST1, CAST, CCDC19, CCDC95, CYB5D2, JPH3, REEP2, SCHIP1, SDF4, TBC1D22A, VSIG2, ZDHHC2, LOC651370, LOC90925, FANCF (B), C12orf32, CDSN (C)</i>

*Примечание.* Полу жирным шрифтом выделены гены, которые в значительной степени экспрессируются у спортсменов, занимающихся шоссейнными велогонками (В) или силовым троеборьем (С).

Таблица 4

**Гены, активность которых понижена у квалифицированных спортсменов, тренирующих качества выносливости и силы, в состоянии покоя по сравнению с контролем (по N.K. Stepto et al., 2009)**

Функциональная группа	Символы генов
Структура, развитие и сокращение скелетных мышц	<i>ACHE, CACNA1H, DLK1, KIF2A, KRT31, LCP1, MATN3, MYO10, PLXNA3, TBCC</i>
Энергетический метаболизм	<i>CHKA, LCAT</i>
Митохондриальные белки	<i>CYP27A1</i>
Иммунный ответ	<i>BMP2, BMP6, CCL4L2, CTSG, IL2RB, PLP2</i>
Метаболизм белков	<i>ACY1, DHFR, PPIF, PSMA5, RPL31, RPL35A, RPL7A, RPS14, RPS7, SEC61G, SLP1, UBE1L, UBE2L3</i>
Клеточный цикл и пролиферация	<i>IL4R, MUTYH, MYC, NUPR1, PAPA, PCNA, PTMS</i>
Транспортные белки	<i>ABCF2, ARF3, CNGB1, KCNN3, KPNA1, NPC1, PITPNA, SCAMP2, SLC9A1, TCOF1, VPS45A</i>
Ангиогенез	<i>RNH1</i>
Сигнальная трансдукция	<i>ARHGAP29, CEACAM5, CSNK2A2, GTPBP2, ITSN2, LENG4, LHB, LRPAP1, PDPK1, PKN3, PLCB2, PRKCA, RGS4, STAC, YES1</i>
Транскрипция и трансляция	<i>CBFA2T2, CBX5, EMG1, GATA4, GIPC1, GTF2E2, GTF3C2, HIST1H2AM, HIST1H4C, HOXB7, NUDT1, POLE2, PPIH, RAD51AP1, RFC4, RHOT1, SMARCC1, TAF1, ZNF525</i>
Развитие и функции нейронов	<i>NR4A1</i>
Другие функции (некоторые не определены)	<i>ACRV1, DSP, FAM82B, HEMGN, ICAM2, KRT20, PDPN, RABAC1, RDH5, STRA13, TKT, FAM86A, C6orf130</i>

В табл. 3 и 4 обозначены более 250 генов, активность которых повышена либо понижена в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра квалифицированных спортсменов (стаж занятий – более 8 лет), тренирующих качества выносливости (велощоссе) и силы (силовое троеборье), в состоянии покоя (не менее 24 ч отдыха после тренировок) по сравнению с контролем (Stepto N.K. et al., 2009). В этом исследовании было установлено, что уровень экспрессии генов, ответственных за митохондриальный биогенез, окисление жиров и углеводов, положительно коррелирует с показателями МПК у стайеров, в то время как уровень экспрессии генов мышечных белков коррелирует с показателями силы у троеборцев.

Можно увидеть, что между спортсменами противоположных групп имеются различия в экспрессии; по меньшей мере, это 20 генов.

Очевидно, что картина профиля генной экспрессии будет меняться в зависимости от времени забора биопробы; можно предположить, что в результате детренировки после продолжительных занятий физическими упражнениями экспрессия генов в скелетных мышцах спортсменов придет к исходному уровню. Однако ввиду индивидуальных различий (высокой либо низкой предрасположенности к занятиям видами спорта) исходные уровни генной экспрессии в скелетных мышцах могут различаться между спортсменами и контрольной группой.

---

### 3. ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОМА. ПОЛИМОРФИЗМ ДНК

---

В пределах одного вида основные параметры генома (локализация и характер упаковки ДНК в клетках; количество ДНК, приходящееся на гаплоидный геном, соотношение и функции кодирующих и некодирующих нуклеотидных последовательностей; регуляция экспрессии генов) достаточно постоянны, а внутривидовое разнообразие (в частности, индивидуальные различия в развитии и проявлении физических качеств, предрасположенность к развитию наиболее распространенных заболеваний) обеспечивается за счет мутационной изменчивости, т.е. выпадения, вставки или замены нуклеотидов на сравнительно небольших участках ДНК (Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1997). Чаще всего такие изменения касаются неэкспрессируемых элементов генома (интронов, псевдогенов, межгенных спейсерных участков ДНК, сателлитных ДНК, умеренных повторов и т.д.) и носят название нейтральных мутаций, или *полиморфизмов*. Полиморфизмы не оказывают заметного влияния на жизнеспособность или репродуктивные свойства особей.

#### 3.1. Основные виды геномного полиморфизма

На сегодняшний день обнаружено более 13 млн полиморфизмов (предполагается наличие не менее 20 млн) генома человека, на долю которых, главным образом, приходятся однонуклеотидные полиморфизмы: (ОНП; SNP (*single nucleotide polymorphism*, или *снп*)) (International HarMap Consortium, 2005); сегментальные дубликации (Sharp A.J. et al., 2005); инсерции / делеции (*indels*, или *индел*ы) и инверсии (McCarroll S.A. et al., 2006; Mills R.E. et al., 2006; Kidd J.M. et al., 2008).

Электронная база данных по отдельным ДНК-полиморфизмам с приведением нуклеотидной последовательности и частоты встречаемости генотипов и аллелей в различных популяциях расположена по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp> при Национальном центре биотехнологической информации.

Выделяют два варианта геномного полиморфизма: *количественные изменения* в области локализации мини- и микросателлитных последовательностей ДНК (так называемые повторные полиморфизмы в транскрибируемых и нетранскрибируемых участках) и *качественные изменения* отдельных нуклеотидов (снп, индел). В первом случае изменчивость по числу повторяющихся единиц создает серию **аллелей** (вариантов гена), характер и частота которых уникальны для каждого вариабельного локуса.

Каждый отдельный снип может быть представлен в популяции двумя, тремя или четырьмя вариантами (по числу возможных нуклеотидов в данной позиции ДНК: А, G, T, C), однако большинство снипов существует в двух вариантах (биаллельны; например, замена А на G или T на C).

Каждый генетический локус характеризуется определенным уровнем изменчивости, т.е. присутствием различных *аллелей*, или вариантов последовательностей ДНК у разных индивидуумов.

Применительно к гену аллели разделяются на две группы:

- *нормальные*, или аллели дикого типа, при которых функция гена не нарушена;
- *мутантные*, приводящие к нарушению работы гена. В любых популяциях и для любых генов аллели дикого типа являются преобладающими.

Под **мутацией** понимают любые изменения в последовательности ДНК независимо от локализации и влияния на жизнеспособность (Баранов В.С., Иващенко Т.Э., 2005).

Таким образом, понятие «мутация» является более широким по сравнению с понятием «мутантный аллель».

В научной литературе сравнительно часто встречающиеся в популяциях варианты участков генов, не приводящие к заметным нарушениям функций, обычно рассматриваются как нейтральные мутации или генетические полиморфизмы, тогда как понятия «мутация» и «мутантный аллель» обычно употребляются как синонимы.

Подавляющее большинство мутаций – результат замен одного нуклеотида в смысловой части гена (экзоне). Эти замены обычно происходят во время репликации ДНК при подготовке клетки к делению. Хотя процесс репликации чрезвычайно точен и существует сложная система ферментов узнавания и исправления ошибок репликации, тем не менее, ошибки встречаются в среднем с частотой  $10^{-9}$ – $10^{-11}$  на один включенный нуклеотид (Krawczak M., Cooper D.N., 1996). Другим важным источником точечных (нуклеотидных) замен является мутагенное воздействие радиации или химических веществ на структуру ДНК. Следовательно, точечные мутации могут быть следствием химических, физических и эндогенных факторов.

Если мутации возникают в половых клетках, то высока вероятность их передачи в ряду поколений. Частота встречаемости нейтральных и негативных мутаций различается между представителями различных рас и этносов (International HarMap Consortium, 2005), что обуславливает между ними различия в предрасположенности к развитию заболеваний и в проявлении каких-либо фенотипов.

Следует также отметить, что точечные мутации, как правило, имеют не случайное расположение в геноме и даже в отдельных генах. Нередко они сосредоточены в каких-то ограниченных участках ДНК. Замечено, что особенно часто нуклеотидные замены затрагивают области CpG-островков – участков ДНК длиной 200–300 п.о., обычно расположенных в начале транскрибируемой части многих структурных генов (особенно генов домашнего хозяйства) (Krawczak M., Cooper D.N., 1996).

**Полиморфизм митохондриальной ДНК** (мтДНК). Митохондриальный геном был расшифрован еще в 1981 г. (Anderson S. et al., 1981). Благодаря особенностям структурной организации мтДНК и характеру ее наследования полиморфизм мтДНК в современных популяционно-генетических исследованиях находит все более широкое применение (Хуснутдинова Э.К., Лимборская С.А., 2005).

Несмотря на компактное расположение экспрессируемых последовательностей и отсутствие интронных структур, митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью – частота возникновения новых мутаций митохондриальной ДНК превышает таковую для ядерной ДНК в 10–20 раз. Высокий уровень мутагенеза мтДНК объясняется отсутствием эффективных систем репарации, измененным генетическим кодом (замены в третьем положении кодонов не приводят к изменению полиаминокислотной последовательности белка) и протекающими в митохондрии окислительно-восстановительными процессами.

В большинстве случаев вариабельность мтДНК обусловлена точечными заменами оснований (транзигиями и трансверсиями), реже – делециями и вставками различной длины.

Наиболее изменчивая область митохондриального генома – контрольный регион, или D-петля – также обладает консервативными и вариабельными участками, наиболее полиморфным из которых является домен, расположенный между позициями 16024 п.н. и 16400 п.н., или гипервариабельный сегмент I.

Первая полная опубликованная последовательность мтДНК человека, названная «кембриджской» (*CRS, Cambridge reference sequence*), – одна из наиболее распространенных среди европейских популяций. В связи с этим выделяют варианты мтДНК, соответствующие (*Cam*) и несоответствующие (*non-Cam*) «кембриджской» версии.

### 3.2. Функциональная значимость ДНК-полиморфизмов

Различные изменения в нуклеотидной последовательности транскрибируемых областей ДНК могут по-разному проявляться в фенотипе (табл. 5). Часть из них не оказывает никакого влияния на структуру и функцию соответствующего белка. Примером может служить большая часть замен нуклеотидов, не приводящих к замещению аминокислот в силу вырожденности генетического кода (*синонимичные, или сенси (sense) мутации*; например, замена нуклеотида Т на С в кодоне ССТ не приводит к замещению пролина на другую аминокислоту). Однако некоторые синонимичные замены могут влиять на стабильность мРНК, характер сплайсинга и конформацию белков (Capon F. et al., 2004; Kimchi-Sarfaty C. et al., 2007; Collin R.W. et al., 2008).

Мутантные аллели могут быть подразделены на три класса:

- 1) мутации, ведущие к полной потере функции (*loss-of-function*);
- 2) мутации, сопровождающиеся количественными изменениями соответствующих мРНК и первичных белковых продуктов;
- 3) доминантно-негативные мутации, изменяющие свойства белковых субъединиц таким образом, что они оказывают повреждающее действие на жизнеспособность или функционирование экспрессирующихся типов клеток (*gain-of-function*) (Баранов В.С., Иващенко Т.Э., 2005).

Наибольшим повреждающим действием обладают мутации, приводящие либо к образованию бессмысленного белка, либо к преждевременному окончанию его синтеза, т.е. делеции или инсерции, некротные трем нуклеотидам и потому вызывающие сдвиг рамки считывания, а также *нонсенси (nonsense) мутации* – замены нуклеотидов, при которых образуются преждевременные терминирующие кодоны (см. табл. 1). Проявление таких мутаций зависит от их внутригенной локализации.

Если стоп-кодон расположен в последнем экзоне гена либо в пределах последних 50–55 нуклеотидов предпоследнего экзона, то укороченный (дефектный) белок образуется. Нонсенс-мутации, расположенные в более близких к началу транскрипции локусах, приводят к быстрой деградации мРНК за счет механизма, известного как нонсенс-опосредованная деградация мРНК (*nonsense-mediated mRNA decay; NMD*) (Maquat L.E., 2004).

Нонсенс-мутации широко распространены: в мировых популяциях обнаружено более 2000 таких снипов, локализованных во всех хромосомах (согласно последней версии базы данных снипов «dbSNP Build 129»). Около 500 из них встречаются часто (гетерозиготность 10–50%), при этом любой индивид в среднем может быть носителем около 50 мутантных аллелей (из них 28 аллелей находятся в гомозиготном состоянии, т.е. у каждого индивида не функционируют как минимум 14 генов).

Совместимая с жизнью гомозиготность по мутантному аллелю встречается в популяциях нередко (не менее 99 снипов), что свидетельствует о взаимозаменяемости некоторых генов (например, *ACTN3* и *ACTN2*) либо о наличии других компенсаторных механизмов (Yngvadottir B. et al., 2009).

Вместе с тем сейчас активно разрабатываются фармакологические препараты, позволяющие белкам полноценно синтезироваться при наличии преждевременных терминирующих кодонов в генах, которые кодируют эти белки (Welch E.M. et al., 2007).

Фенотипическое проявление замен нуклеотидов в кодонах так называемых *миссенс (missense)-мутаций* (или *несинонимичных снипов*) зависит от природы соответствующих аминокислотных замен в белке и от функциональной значимости того домена, в котором это произошло. Так, замены аминокислот в активных центрах белков могут сопровождаться полной потерей его функциональной активности, тогда как даже более серьезные нарушения в других частях белка часто оказывают существенно меньшее влияние на фенотип. Мутации на стыке экзонов и интронов – *сплайсинговые мутации* – часто нарушают процессинг первичного РНК-транскрипта (в связи с нарушением процессов узнавания сигнальных последовательностей нуклеотидов молекулами U-РНК), в результате чего происходит либо неправильное вырезание соответствующей интронной области и трансляция бессмысленного удлиненного белка, либо вырезание экзонов и образование делетированного белка.

Нарушения в регуляторных областях генов сопровождаются количественными изменениями соответствующего продукта и не затрагивают структуры и функциональную активность белка. Проявление таких мутаций определяется пороговым уровнем концентрации белка, при котором его функция еще сохраняется.

В настоящий момент активно ведутся работы по выявлению ДНК-полиморфизмов, влияющих на экспрессию генов (Pastinen T. et al., 2004; Stranger V.E. et al., 2005; Heinzen E.L. et al., 2008), а также характер сплайсинга, что обуславливает экспрессию различных изоформ транскриптов (Zhang W. et al., 2009).

Отдельно стоит отметить редкие снипы (*HpaII-снипы*), ассоциированные с эпигенетическими модификациями (влияют на экспрессию генов) (Kerkel K. et al., 2008).

К другим типам генных мутаций относятся:

- *делеции* (отсутствие фрагментов ДНК разной протяженности);
- *дупликации* (удвоенные фрагменты ДНК), *инсерции* (вставленные фрагменты ДНК);

Функциональная значимость ДНК-полиморфизмов (по Н.К. Tabor et al., 2002)

Тип полиморфизма	Локализация	Функциональный эффект	Частота в геноме	Предполагаемый эффект на фенотип
Нонсенс	Кодирующие участки	Преждевременная терминация аминокислотной последовательности	Очень низкая	Очень высокий
Миссенс, или несинонимичный (неконсервативный тип)	Кодирующие участки	Замена аминокислоты в белке с изменением его физико-химических свойств	Низкая	От умеренного до очень высокого в зависимости от локализации
Миссенс, или несинонимичный (консервативный тип)	Кодирующие участки	Замена аминокислоты в белке без изменения его физико-химических свойств	Низкая	От низкого до очень высокого в зависимости от локализации
Инсерции/делеции (со сдвигом рамки считывания)	Кодирующие участки	Сдвиг рамки считывания в кодирующей области с негативными последствиями для белка	Низкая	Очень высокий в зависимости от локализации
Инсерции/делеции (без сдвига рамки считывания)	Кодирующие или некодирующие участки	Изменение аминокислотной последовательности со вставкой или делецией аминокислот	Низкая	От низкого до очень высокого
Сенс, или синонимичный	Кодирующие участки	Не приводит к замене аминокислоты, но может влиять на сплайсинг, стабильность мРНК, конформацию белка	Средняя	От низкого до высокого
Полиморфизм в промоторном или регуляторном регионе	Промотор, 5'UTR, 3'UTR	Не приводит к замене аминокислоты, но может влиять на уровень, место и время экспрессии гена	От низкой до средней	От низкого до высокого
Сплайснговый	Первые 10 п.о. экзона на границе с интронами	Может влиять на процессы сплайсинга	Низкая	От низкого до очень высокого
Интронный	В интронах	Может влиять на экспрессию гена или стабильность мРНК	Средняя	Очень низкий
Межгенный	Некодирующие участки между генами	Может влиять на экспрессию гена посредством модификации энхансеров, сайленсеров или за счет других механизмов	Высокая	Очень низкий

- *транслокации* (обмен фрагментами ДНК между разными генами и хромосомами);
- *инверсии* (при этих нарушениях сегменты ДНК вырезаются из хромосомы, а затем вставляются в нее в обратном порядке).

Часть таких мутаций (дупликации, делеции, инсерции) вызывает генетический дисбаланс и приводит к серьезным нарушениям синтеза белка, тогда как другие (инверсии, транслокации) обычно не сопровождаются утратой или приобретением генетического материала или его разрывами и могут никак не проявляться в фенотипе, т.е. вести себя как типичные нейтральные мутации (Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1997).

Существует также *класс динамических мутаций, или мутаций экспансии*, связанных с нестабильностью числа тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях генов. Многие тринуклеотидные повторы, локализованные в транскрибируемых или регуляторных областях генов, характеризуются высоким уровнем популяционной изменчивости, в пределах которого не наблюдается фенотипических нарушений. Болезнь развивается лишь тогда, когда число повторов в этих сайтах превосходит определенный критический уровень («болезни экспансии»: хорья Гентингтона, болезнь Кеннеди, ряд спиноцереbellарных атаксий).

Специального рассмотрения заслуживают мутации, обусловленные инсерцией протяженных мобильных элементов генома типа LINE, SINE, транспозонов. В настоящее время получены прямые доказательства связи внутригенных перемещений этих элементов с возникновением ряда наследственных заболеваний (например, гемофилии А, нейрофиброматоза, миопатии Шарко – Мари – Тус), а также предрасположенности к ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и другим мультифакториальным заболеваниям (Баранов В.С. и др., 2000).

На конечный эффект мутации влияет не только ее тип (инделы, снипы, дупликации и т.д.) и место расположения в гене, но и тип генов (гены транскрипционных факторов, гены синтеза ферментов, гены рецепторов, гены – модификаторы функции белков, гены малых РНК), в которых локализованы мутации. Поскольку транскрипционные факторы регулируют экспрессию множества генов, то мутации в генах, кодирующих эти факторы, оказывают более существенный эффект на проявление какого-либо признака, чем мутации в генах с единичной функцией. Так, негативные мутации *генов транскрипционных факторов* реализуются преимущественно во внутриутробном периоде, вызывая тяжелые уродства и индуцируя прерывание беременности. С другой стороны мутации, затрагивающие гены, кодирующие различные *ферменты*, реализуются в виде заболеваний чаще всего в течение первого года жизни. Мутации генов-*рецепторов* становятся очевидными преимущественно в период полового созревания. И, наконец, мутации генов, продукты которых *модифицируют функцию белков* (транспортные белки, белки процессинга и пр.), проявляются уже у взрослых индивидуумов (Баранов В.С., Ивашенко Т.Э., 2005).

### 3.3. Номенклатура мутаций и генных полиморфизмов

Для практических целей и, главным образом, для чтения научной литературы важно знать, как записываются мутации (Горбунова В.Н., Баранов В.С., 1997).

Существует универсальная стандартная система для обозначения разных мутаций, которая рассчитана как на запись аминокислотных замен в белках, так и на нуклеотидные замены и перестановки в ДНК (Beaudet A.L., Tsui L.C., 1993). В первом случае каждой аминокислоте соответствует однобуквенный символ (иногда трехбуквенный символ оставляют) (табл. 1), слева записывается нормальный вариант аминокислоты, справа – мутантный, а расположенный в центре номер соответствует месту замены в цепочке первичного продукта трансляции.

Например, запись P582S (Pro582Ser) означает замену пролина на серин в 582-м положении продукта экспрессии гена *HIF1A* (ген фактора, индуцируемого гипоксией, 1 $\alpha$ ). Так записываются различные варианты аминокислотных замен при миссенс-мутациях.

Буквой X (или Ter) обозначается место останковки синтеза полипептидной цепи при нонсенс-мутациях.

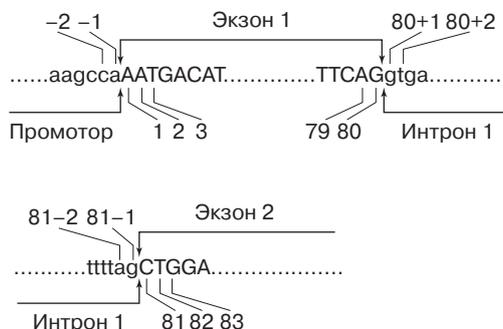
Например, R577X (Arg577Ter) означает замену аргинина на стоп-сигнал в 577-м кодоне  $\alpha$ -актинаина-3 (продукт экспрессии гена *ACTN3*).

Отсутствие одной или нескольких аминокислот обозначают значком  $\Delta$  (дельта).

Так, наиболее частая мутация, приводящая к муковисцидозу,  $\Delta F508$  – означает отсутствие фенилаланина в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза.

В электронной базе ДНК-полиморфизмов каждой вариации соответствует индивидуальный rs (*reference SNP*) номер (например, R577X полиморфизм гена *ACTN3* обозначается как rs1815739).

Принципиальная схема записи и нумерации нуклеотидов приведена на рис. 8.



**Рис. 8.** Принцип нумерации нуклеотидов в гене.

Отсчет нуклеотидов в молекуле ДНК начинается с первого смыслового кодона, так что нуклеотид под номером +1 соответствует первому нуклеотиду в молекуле, комплементарной ДНК (кДНК). Вверх по течению (или справа налево от 3' к 5'-концу) от первого кодона нуклеотиды записываются со знаком «-», вниз по течению (от 5' к 3'-) – со знаком «+». Нуклеотиды экзонов обозначают заглавными буквами, интронов – прописными

Следует учитывать, что однонуклеотидные полиморфизмы всегда представляют собой двухаллельную систему, поэтому даже при самой высокой вариабельности такого сайта число гетерозиготных по данному локусу особей в популяции не будет превышать 50–55%. Между тем гипервариабельные сателлитные повторы представляют собой мультиаллельные системы с уровнем гетерозиготности от 70 до 90%.

---

## 4. ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

---

### 4.1. Генотип, гаплотип, гаплогруппа

**Генотип** – это совокупность аллельных вариантов одного гена. Индивид наследует по одному аллелю гена от каждого родителя. В этом случае индивид может унаследовать три различных варианта генотипов (условно, гомозиготное состояние АА или ВВ и гетерозиготное состояние АВ).

Примеры записей генотипов (все рассмотренные генотипы изучаются в рамках спортивной генетики):

#### **Однонуклеотидный полиморфизм (снп или SNP)**

Ген – *ACTN3*, R577X полиморфизм (или rs1815739; замена нуклеотида С на Т в 16-м экзоне гена приводит к замещению аргинина (Arg или R) на стоп-сигнал в 577-м кодоне, белок  $\alpha$ -актинин-3 при этом не синтезируется), аллели – С или Т (либо R577 или 577X) (North K.N. et al., 1999).

Фрагменты нуклеотидной последовательности этих аллелей:

Аллель С (R577): ...CCCGAGGCTGACCGAGAGC....

Аллель Т (577X): ...CCCGAGGCTGACTGAGAGC....

В литературе встречаются следующие формы записи генотипов по *ACTN3*:

а) *ACTN3* RR (гомозигота), *ACTN3* RX (гетерозигота), *ACTN3* XX (гомозигота);

б) *ACTN3* 577RR, *ACTN3* 577RX, *ACTN3* 577XX;

в) *ACTN3* CC, *ACTN3* CT, *ACTN3* TT (редкая форма записи).

#### **Инсерционно-делеционный полиморфизм (индел)**

Ген – *BDKRB2*, +9/–9 полиморфизм (или I/D; наличие (инсерция, I) или отсутствие (делеция, D) 9 нуклеотидов в 1-м экзоне гена рецептора брадикинина  $\beta$ 2), аллели – +9 (I) или –9 (D) (Williams A.G. et al., 2004).

Фрагменты нуклеотидной последовательности этих аллелей:

Аллель +9 (I): ...GGACGG **TCCTGACGGT** GG....

Аллель –9 (D): ...GGACGGTGG....

В литературе встречаются следующие формы записи генотипов по *BDKRB2*:

а) *BDKRB2* +9/+9, *BDKRB2* +9/–9, *BDKRB2* –9/–9;

б) *BDKRB2* II, *BDKRB2* ID, *BDKRB2* DD (редкая форма записи).

#### **Повторный (количественный) полиморфизм**

Ген – *AR*, (CAG)<sub>n</sub> полиморфизм (или полиморфизм числа тринуклеотидных повторов в 1-м экзоне гена рецептора андрогена, локализованного в X-хромосоме), множественные аллели – от 8 до 31 CAG (кодирующих глютаминовые остатки) повторов (в норме).

Женщины всегда являются носителями каких-либо двух аллелей гена *AR*, мужчины – только одного (в связи с носительством только одной копии X-хромосомы) (Walsh S. et al., 2005).

Фрагменты нуклеотидной последовательности некоторых наиболее распространенных аллелей:

Аллель 22 (CAG)<sub>22</sub>): ...CAG(CAG)<sub>18</sub>CAGCAGCAGCAA...  
Аллель 21 (CAG)<sub>21</sub>): ...CAG(CAG)<sub>18</sub>CAGCAGCAA...  
Аллель 20 (CAG)<sub>20</sub>): ...CAG(CAG)<sub>18</sub>CAGCAA...  
Аллель 19 (CAG)<sub>19</sub>): ...CAG(CAG)<sub>18</sub>CAA...

В связи с полиаллельностью полиморфизма и локализацией гена в X-хромосоме в литературе встречается множество форм записи генотипов по *AR*:

I. С указанием числа повторов: а) у женщин: *AR* 19/19, *AR* 19/21, *AR* 21/21, *AR* 18/20, *AR* 22/22, *AR* 17/24 и др. (более 20 распространенных комбинаций) (либо в форме *AR* CAG<sub>19</sub>/CAG<sub>21</sub> и т.п.); б) у мужчин: *AR* 17, *AR* 18, *AR* 19, *AR* 20, *AR* 21, *AR* 22, *AR* 23 и др. (либо в форме *AR* CAG<sub>20</sub> и т.п.).

II. С подразделением на группы (например, носители до 22 и свыше CAG повторов): а) у женщин: *AR* <22/<22, *AR* <22/ ≥ 22, *AR* ≥ 22/ ≥ 22; б) у мужчин: *AR* <22, *AR* ≥ 22.

III. С буквенным обозначением числа повторов (например, носители от 22 и более CAG повторов классифицируются как обладатели *L* (*long*, длинный) аллеля, остальные – как обладатели *S* (*short*, короткий) аллеля): а) у женщин: *AR* LL, *AR* LS, *AR* SS; у мужчин: *AR* L и *AR* S либо *AR* L0 и *AR* S0 (здесь 0 (ноль) означает отсутствие другого аллеля в связи с носительством только одной X-хромосомы).

Другие примеры повторных полиморфизмов, которые изучаются в рамках спортивной генетики:

1) микросателлитный (CA)<sub>n</sub> полиморфизм в 13-м интроне гена *NOS3* (принято обозначать не количество повторов, а длину фрагмента аллелей: в среднем от 150 до 184 п.о. (184 п.о. соответствует 39 CA-повторам));

2) 4A/4B полиморфизм в 4-м интроне гена *NOS3* (аллель 4B содержит 5 повторяющихся фрагментов длиной 27 п.о.; в аллеле 4A содержатся только 4 таких повтора) (Wolfarth B. et al., 2008).

**Гаплотип** (сокр. от «*гаплоидный генотип*») – комбинация аллелей генов на одной хромосоме.

В научной литературе часто описываются частоты не отдельных аллелей генов, а их комбинаций в пределах одной копии гена.

Примеры нуклеотидной последовательности отдельных гаплотипов в гипотетическом гене, в котором последовательно обнаружены 4 полиморфизма (C/G, T/C, G/C, A/G):

Гаплотип C-T-G-A: ...GACA...CTGAGCG...GCACCATGTC...  
Гаплотип G-T-G-A: ...GAGA...CTGAGCG...GCACCATGTC...  
Гаплотип G-C-G-A: ...GAGA...CCGAGCG...GCACCATGTC...  
Гаплотип C-T-C-G: ...GACA...CTGAGCG...CCACCGTGC...

Форма записи генотипов по гаплотипам строится по той же логике, например, (C-T-G-A)/(C-T-C-G). Поскольку возможных комбинаций гаплотипов много (особенно когда изучается большое число полиморфизмов), индивидов часто подраз-

деляют на носителей наиболее часто встречающихся гаплотипов и на тех, кто ими не является.

На приведенном выше примере можно видеть, что в конце фрагмента ДНК рядом расположенные аллели наследуются вместе: G аллель сцеплен с A аллелем, а C аллель – с G аллелем. В этом случае говорят, что G/C и A/G полиморфизмы неравновесно сцеплены, а явление называют *неравновесием по сцеплению (linkage disequilibrium)*. Неравновесие по сцеплению может быть полным, когда аллели сцеплены жестко и наследуются вместе всегда, либо неполным, когда аллели в большинстве случаев наследуются вместе.

В научной литературе сцепление рядом расположенных полиморфизмов принято описывать в процентном соотношении. При жестком сцеплении (100%) нет особой необходимости в молекулярно-генетическом анализе того полиморфизма, который неравновесно сцеплен с уже изученным исследователем полиморфизмом – наличие того или иного аллеля в отношении второго полиморфизма можно предугадать по носительству аллелей, относящихся к первому полиморфизму.

Феномен неравновесия по сцеплению имеет значение для определения взаимосвязи определенного аллеля (генотипа) с каким-либо признаком, поскольку иногда причиной ассоциации может быть неравновесие по сцеплению между маркерным локусом (например, локус в конце 2-го интрона) и истинным локусом, детерминирующим развитие признака (например, локус в начале 3-го экзона) (Пузырев В.П., Степанов В.А., 2005).

С явлением неравновесия по сцеплению тесно связан **кроссинговер** – процесс обмена участками гомологичных хромосом во время конъюгации (слияние гомологичных хромосом в профазе первого деления мейоза) при мейозе (деление ядра эукариотической клетки с уменьшением числа хромосом в два раза). За счет кроссинговера гены рекомбинируют, при этом порядок генов не нарушается, но в потомстве могут появиться новые комбинации родительских аллелей. Поскольку кроссинговер вносит возмущения в картину сцепленного наследования, его удалось использовать для картирования «групп сцепления» (хромосом). Возможность картирования была основана на предположении о том, что, чем чаще наблюдается кроссинговер между двумя генами, тем дальше друг от друга расположены эти гены в группе сцепления и тем чаще будут наблюдаться отклонения от сцепленного наследования.

**Гаплогруппа** – большая группа схожих гаплотипов, которые являются рядом аллелей в определенных локусах Y-хромосомы и митохондриальной ДНК.

В научной литературе индивидов принято относить к носителям либо отдельных аллелей, либо гаплогрупп по мтДНК или Y-хромосоме.

Существующее неравновесие по сцеплению между мутациями в митохондриальном геноме позволяет рассматривать молекулу мтДНК как единый локус, представленный множеством аллелей – *митотипов*, определенные группы которых соответствуют группам сцепления между конкретными мутациями (Хуснутдинова Э.К., Лимборская С.А., 2005).

К известным гаплогруппам мтДНК относят гаплогруппы A, B, C, CZ, D, E, F, G, H, pre-HV, HV, I, J, J2, pre-JT, JT, K, L0, L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, M, N, P, Q, R, S, T, U, UK, V, W, X, Y и Z.

Например, гаплогруппа T сформирована на основе полиморфизмов в позициях 16 126 и 16 294 некодирующей области мтДНК и позициях 709, 1888, 4216, 4917,

8697, 10 463, 11 251, 13 368, 14 905, 15 452, 15 607 и 15 928 кодирующего региона (Pike D.A., 2006).

Важной особенностью Y-хромосомы является то, что более 95% ее длины представлено нерекombинирующим участком. К настоящему времени в этой хромосоме выявлено 86 генов, которые кодируют всего 23 белка (большинство генов на самом деле – это псевдогены). Картирование Y-хромосомы с помощью делеционных мутаций показало, что гены нерекombинирующего участка играют важную роль в детерминации пола, роста и сперматогенеза (Хуснутдинова Э.К., Лимборская С.А., 2005). Степень полиморфизма самой маленькой хромосомы человека вполне сопоставима с уровнем полиморфизма аутосомных локусов. Геномная база данных содержит информацию о более чем 400 генетических маркерах, расположенных в разных участках Y-хромосомы, среди которых широко представлены как снипы, так и переменные по числу короткие тандемные повторы (STR).

К главным гаплогруппам Y-хромосомы относятся гаплогруппы А, В, ВТ, С, СF, СТ, D, DE, E, F, G, H, I, IJ, IJK, J, K, L, M, N, NO, O, P, Q, R, S и Т (Y-Chromosome Consortium, 2002).

## 4.2. Фенотип

Внешние и внутренние особенности (признаки) организма называются **фенотипом**.

Выделяют *количественные* (например, уровень экспрессии определенного гена, количество белка в сыворотке крови, митохондрий в мышечном волокне, процентное соотношение мышечных волокон, МПК, объем бедра, длина и вес тела и др.) и *качественные* признаки (например, цвет глаз, наличие / отсутствие волос на коже, пол и др.).

Физические и психические качества человека относятся к количественным (комплексным) признакам, которые контролируются множественными взаимодействующими факторами генетической, эпигенетической и средовой природы (рис. 8). Поэтому в данной работе мы ограничимся лишь рассмотрением количественных признаков.

Желающие ознакомиться с вопросами наследования качественных признаков, могут обратиться к соответствующим учебным пособиям по общей генетике (Жимулев И.Ф., 2006).

Фенотипы могут быть конечными, или завершенными (в спортивной генетике это, например, статус элитного стайера, звание рекордсмена мира), либо промежуточными (фенотипы 1-го, 2-го, 3-го и более высоких уровней; например, капилляризация мышечных волокон, плотность митохондрий, ударный объем сердца, темперамент), которые и формируют конечный фенотип (рис. 9).

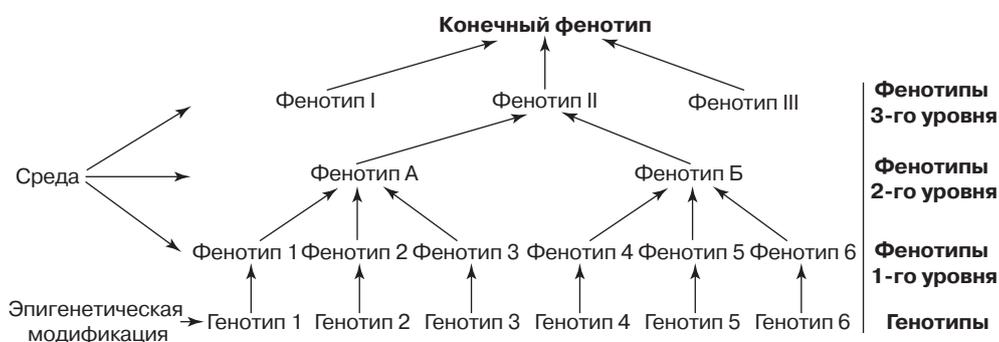
Согласно современным представлениям молекулярной генетики спорта, считается, что индивидуальные различия в степени развития и проявления тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами. Для обозначения связи конкретного полиморфизма гена с количественным признаком принято выделять аллели, которые ассоциируются с различными значениями этого признака.

Например, I (инсерция 287 п.о. в 16-м интроне) аллель гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) ассоциируется с низкой активностью фермента в сы-

воротке и тканях человека, а D (делеция) аллель – с высокой (генотип II – низкая активность, генотип ID – средняя активность, генотип DD – высокая активность) (Rigat V. et al., 1990; Danser A.H. et al., 1995). В данном случае фенотип «активность фермента» можно назвать фенотипом 1-го уровня, хотя на активность ACE могут влиять и другие факторы, поскольку I/D полиморфизм гена ACE объясняет индивидуальные различия в активности фермента лишь на 50% (у европейцев). Одной из функций ACE является преобразование ангиотензина-1 в ангиотензин-2 (АТ-2; важнейший сосудосуживающий фактор). Таким образом, чем больше ACE, тем больше АТ-2. Тем не менее на уровень АТ-2 (фенотип 2-го уровня) могут влиять и другие факторы, что снижает влияние I/D полиморфизма гена ACE на этот более высоко стоящий фенотип. В свою очередь, уровень АТ-2 наряду с множеством других факторов влияет на тонус сосудов (фенотип 3-го уровня). В этом случае эффект полиморфизма гена ACE в отношении сосудистого тонуса может стать еще менее значимым.

Если продолжить эту цепочку фенотипов (*тонус сосудов → степень кровоснабжения скелетных мышц и миокарда → мышечная работоспособность и производительность сердечно-сосудистой системы → спортивный результат*), то становится очевидным, что полиморфизм гена ACE не может существенно повлиять на конечный фенотип, такой, как, например, фенотип «выдающийся стайер» (вероятный эффект – не более 1%).

Предполагается, что в формировании конечных «спортивных» фенотипов могут участвовать тысячи различных генотипов в сочетании с определенными условиями среды. Таким образом, чем ближе мы продвигаемся к генотипу, тем более предсказуема и обоснована связь между генотипом и фенотипом, и наоборот.



**Рис. 9.** Схема формирования конечного фенотипа из множества генотипов на фоне эпигенетических модификаций и средовых воздействий (по Ахметову И.И., 2008)

### 4.3. Наследование количественных признаков

Количественные признаки наследуются преимущественно по кодоминантному типу, когда эффект одного аллеля не подавляется эффектом другого аллеля того же гена. С другой стороны, аллели разных генов со схожим влиянием на фенотип чаще всего имеют тенденцию к аккумулятивному эффекту. В качестве примера рассмотрим молекулярные основы наследования длины тела человека. К настоящему моменту обнаружено по меньшей мере 44 полиморфизма, для которых показана

значимая связь с ростом (Weedon M.N., Frayling T.M., 2008). В комплексных исследованиях было продемонстрировано, что, чем больше аллелей «высокого роста» у индивида, тем он выше (Weedon M.N. et al., 2008; Lettre G. et al., 2008).

*Пример.* Пусть аллели А (А/В полиморфизм гена X), С (С/Д полиморфизм гена Y) и Е (Е/F полиморфизм гена Z) удаленных на большом расстоянии друг от друга генов (для исключения сцепленного наследования генов и для возможности формирования всех комбинаций генотипов) равноценно ассоциированы с высокими значениями длины тела (1 аллель = 1 см) (другие гены, ответственные за развитие длины тела, а также влияние пола в данном примере не учитываются). В этом случае можно выделить 27 ( $3^n = 3^3 = 27$ , где 3 – число возможных генотипов по одному полиморфизму, а n – число генов) комбинаций генотипов с разным числом аллелей высокого роста (табл. 6).

Таблица 6

**Возможные комбинации генотипов, ассоциированных с длиной тела человека (гипотетическая модель наследования количественного признака)**

Кол-во аллелей высокого роста	Комбинации генотипов	Длина тела, см
0	BB-DD-FF	170
1	AB-DD-FF, BB-CD-FF, BB-DD-EF	171
2	AA-DD-FF, BB-CC-FF, BB-DD-EE, AB-CD-FF, AB-DD-EF, BB-CD-EF	172
3	AA-CD-FF, AA-DD-EF, AB-CC-FF, BB-CC-EF, AB-DD-EE, BB-CD-EE, AB-CD-EF	173
4	AA-CC-FF, AA-DD-EE, BB-CC-EE, AA-CD-EF, AB-CC-ED, AB-CD-EE	174
5	AA-CC-EF, AB-CC-EE, AA-CD-EE	175
6	AA-CC-EE	176

Далее рассмотрим пример, когда в результате брака мужчины и женщины с одинаковой комбинацией генотипов (AB-CD-EF, рост 173 см) могут родиться дети с различными комбинациями генотипов при условии, что гены X, Y и Z находятся в аутосомах и могут расходиться независимо друг от друга во время мейоза.

В этом случае как у мужчины, так и женщины могут образоваться гаметы со следующими гаплотипами: А-С-Е, А-С-F, А-D-Е, А-D-F, В-С-Е, В-С-F, В-D-Е и В-D-F. При последующем слиянии мужских и женских гамет возможно образование всех 27 вышеуказанных комбинаций генотипов. Следовательно, у родителей с ростом 173 см возможно рождение детей, которые при окончательном формировании роста будут иметь длину тела от 170 до 176 см.

Необходимо отметить, что этот пример наследования количественного признака проиллюстрирован в упрощенной форме, где не было учтено множество факторов, способных повлиять на его развитие и проявление (пол, средовые факторы, характер взаимодействия аллелей генов и др.). Исходя из того, что известно по меньшей мере 44 полиморфизма, ассоциированных с длиной тела человека (Weedon M.N., Frayling T.M., 2008), теоретически можно распределить всех индивидов на носителей от 0 до 88 аллелей высокого роста (при условии, что ДНК-полиморфизмы расположены в аутосомах).

**Типы взаимодействия генов.** В классической генетике описывается несколько типов взаимодействия генов. В действительности характер взаимодействия генов,

отвечающих за развитие сложно наследуемых признаков, определить достаточно проблематично.

*Комплементарное действие генов.* К комплементарным относятся такие гены, которые при совместном действии в генотипе в гомо- или гетерозиготном состоянии обуславливают развитие нового признака. Действие же каждого гена в отдельности воспроизводит признак лишь одного из родителей. Молекулярные основы взаимодействия этих генов не ясны.

*Эпистаз* – явление подавления действия одного гена другим, неаллельным ему геном. При этом один доминантный ген подавляет действие неаллельного ему доминантного гена.

*Полимерия* (аддитивное взаимодействие генов) – тип взаимодействия генов, при котором степень развития количественного признака определяется влиянием нескольких неаллельных генов, действие которых суммируется в признаке (полимерные гены, полигены).

#### **4.4. Типы наследования признаков**

В спортивной генетике описываются редкие случаи наследования мутаций в значимых для проявления физических качеств ядерных и митохондриальных генах (De la Chapelle A. et al., 1993; Schuelke M. et al., 2004; Bray M.S. et al., 2009). Имеется несколько типов наследования, с помощью которых можно охарактеризовать механизмы проявления признаков и передачи генетических мутаций. Эти мутации могут повысить физическую работоспособность либо вызвать интолерантность (невосприимчивость или непереносимость) к физическим нагрузкам (это состояние в большинстве случаев сопутствует проявлению какого-либо заболевания).

*При аутосомно-доминантном типе наследования* мутантный ген реализуется в признак как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, т.е. для развития болезни (признака) достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. Для этого типа наследования (как для аутосомного типа в целом) характерна равная вероятность встречаемости данного признака как у мужчин, так и у женщин. Болезнь встречается в каждом поколении. Так как у больного родителя мутантный ген локализован в половине гамет, которые могут быть оплодотворены в равной степени с нормальными клетками, вероятность возникновения болезни у детей равна 50%.

В одной финской родословной была обнаружена мутация в гене рецептора эритропоэтина, которая передавалась по аутосомно-доминантному типу и обуславливала отклонения в системе кроветворения (Juvonen E. et al., 1991; De la Chapelle A. et al., 1993). Так, один из членов этого семейства, мужчина (Eero Antero Mäntyranta), с самого рождения имел высокий гемоглобин (от 200 г/л и выше) и стал многократным олимпийским чемпионом и чемпионом мира по лыжным гонкам (1960–1966 гг.).

Однако, анализируя родословные, необходимо помнить о возможности неполной пенетрантности доминантного аллеля (пенетрантность – это количественный показатель фенотипического проявления), обусловленного взаимодействием генов или факторами среды.

Все фенотипически здоровые дети будут здоровы и генетически, если пенетрантность мутантного гена полная. В случае низкой пенетрантности в некоторых поко-

лениях патологические признаки не проявляются. Необходимо также отметить, что некоторые заболевания проявляются не с момента рождения, а лишь в определенном возрасте, в зависимости от типа гена, в котором обнаружена мутация (см. раздел 3 главы I). Это создает определенные трудности для установления типа наследования.

*При аутосомно-рецессивном типе наследования* мутантный ген реализуется в признак только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготы клинически не отличаются от здоровых лиц. У фенотипически здоровых родителей, но имеющих рецессивный ген патологического признака вероятность рождения больных детей составит 25%, еще 25% будут здоровы и фенотипически, и генетически, а оставшаяся половина – гетерозиготные носители патологического признака, как и их родители. Вероятность заболевания мальчиков и девочек одинаковая.

В родословной при аутосомно-рецессивном наследовании заболевание может проявляться через одно или несколько поколений. Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются в основном среди кровных родственников. Вероятность рождения больных детей при этом возрастает до 50%.

Браки, когда оба родителя гомозиготны, достаточно редки. Все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. Таким образом, частота возникновения болезней, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и находится в прямой зависимости от степени распространения мутантного гена. Особенно повышается частота рецессивных наследственных болезней в изолированных популяциях и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков.

*Наследование, сцепленное с половыми хромосомами*, бывает доминантным и рецессивным (чаще – рецессивным). *При доминантном X-сцепленном наследовании* болезнь в два раза чаще встречается у женщин в связи с большей возможностью получения патологического аллеля либо от отца, либо от матери. Мужчины могут наследовать этот ген только от матери. Женщины при этом типе наследования передают патологический признак в равной степени и дочерям, и сыновьям. Мужчина в случае доминантного мутантного гена, сцепленного с X-хромосомой, патологический признак передает всем дочерям, так как они получают X-хромосому, сыновья же оказываются здоровыми, так как X-хромосома от отца им не передается. В среднем женщины болеют менее тяжело, чем мужчины. Кроме того, болезнь более вариабельна по клиническому течению у гетерозиготных женщин.

*При X-сцепленном рецессивном типе наследования* болезнь преимущественно проявляется у мужчин. Женщины практически всегда гетерозиготны и поэтому фенотипически здоровы и являются носительницами мутантного аллеля. Болезнь у женщин проявляется лишь в гомозиготном состоянии, вероятность чего велика при близкородственных браках. Чаще встречается брак фенотипически здоровых родителей, когда мать является гетерозиготным носителем мутантного гена. В такой семье болезнь передается половине сыновей. Дочери же фенотипически здоровы, но половина из них представляет гетерозиготных носителей мутантного гена.

К X-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия, мышечная дистрофия Дюшена – Беккера, дальтонизм.

Особенности *Y-сцепленного наследования* обусловлены наличием Y-хромосомы только у представителей мужского пола. Действие гена, локализованного в Y-хромосоме, обнаруживается только у мужчин и передается по мужской линии из поколения в поколение от отца к сыну.

По такому типу у человека наследуется гипертрихоз (избыточное оволосение) ушной раковины.

Кроме того, в Y-хромосоме локализуется еще ряд генов: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез, контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов.

В последнее время выделяется еще один тип наследования – *митохондриальный*. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток. Спермии не имеют митохондрий, поскольку цитоплазма элиминируется в процессе созревания мужских половых клеток. В яйцеклетке содержится около 25 тыс. митохондрий. Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при митохондриальных миопатиях, которые проявляются в виде интолерантности к физическим нагрузкам (Bray M.S. et al., 2009).

Болезни, обусловленные данным типом наследственности, передаются от матери и дочерям, и сыновьям в равной степени. Больные отцы болезнь не передают ни тем, ни другим.

#### 4.5. Норма и диапазон реакции генотипа

Понятие «норма и диапазон реакции генотипа» дает правильное понимание отношения между генотипом и фенотипом.

**Норма реакции** – это специфический характер реакции определенного генотипа на изменение окружающей среды.

Понятие нормы реакции предполагает, что каждый генотип ассоциируется с определенным, характерным для него фенотипом, который формируется под воздействием различной среды.

Упрощенно норму реакции можно представить следующим образом:

$$\begin{array}{l} \text{Генотип}_1 \times \begin{array}{l} \text{Среда}_1 \rightarrow \text{Фенотип}_1 \\ \text{Среда}_2 \rightarrow \text{Фенотип}_2 \\ \text{Среда}_3 \rightarrow \text{Фенотип}_3 \end{array} \\ \\ \text{Генотип}_2 \times \begin{array}{l} \text{Среда}_1 \rightarrow \text{Фенотип}_4 \\ \text{Среда}_2 \rightarrow \text{Фенотип}_5 \\ \text{Среда}_3 \rightarrow \text{Фенотип}_6 \end{array} \end{array}$$

*Пример.*

1. Пусть генотип<sub>1</sub> – Val/Val (по Ala55Val полиморфизму гена разобщающего белка 2 – UCP2), среда<sub>1</sub> – обедненная среда (гипокинезия – пониженная физическая активность), среда<sub>2</sub> – типичная среда (нормальная физическая активность (преимущественно аэробного характера, равная по энергозатратам 10 000 шагам в день)), среда<sub>3</sub> – обогащенная среда (высокая физическая активность аэробной направленности). Тогда фенотип<sub>1</sub> – ожирение (из-за низкой теплопродукции при высокой метаболической эффективности энергопродукции), фенотип<sub>2</sub> – нормальный вес, фенотип<sub>3</sub> – нормальный вес, высокая физическая работоспособность, предрасположенность к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости.

2. Пусть генотип<sub>2</sub> – Ala/Ala (по Ala55Val полиморфизму гена разобщающего белка 2 – UCP2), среда<sub>1</sub> – обедненная среда, среда<sub>2</sub> – типичная среда, среда<sub>3</sub> – обога-

щенная среда. Тогда фенотип<sub>1</sub> – нормальный вес, фенотип<sub>2</sub> – нормальный вес, фенотип<sub>3</sub> – нормальный вес, умеренная физическая работоспособность (по сравнению с индивидом с генотипом Val/Val, который находится в той же среде) (подробнее см. Генетический маркер *UCP2*).

Из этого примера следует, что один и тот же генотип способен дать различные фенотипы, что определяется условиями, в которых реализуется генотип в процессе онтогенеза отдельного индивида. В организме могут развиваться лишь те признаки, которые обусловлены генотипом. Фенотипическая изменчивость происходит в пределах нормы реакции по каждому конкретному признаку.

**Диапазон реакции** – это разница между значениями определенного генотипа, находящегося в обедненной или обогащенной среде.

Из приведенного выше примера следует, что диапазон реакции генотипа *UCP2* Val/Val в ответ на систематические аэробные нагрузки наибольший (высокая тренируемость), а диапазон реакции генотипа *UCP2* Ala/Ala – наименьший (средняя тренируемость).

С терминами «норма и диапазон реакции» связано еще одно понятие – *фенотипическая изменчивость (модификация)*.

**Модификациями** называются фенотипические изменения, возникающие под влиянием условий среды. Размах модификационной изменчивости ограничен нормой реакции. Возникшее конкретное модификационное изменение признака не наследуется (модификационные изменения не влекут за собой изменения генотипа), но диапазон модификационной изменчивости обусловлен наследственностью.

---

---

Глава II

---

---

**ВВЕДЕНИЕ В СПОРТИВНУЮ ГЕНЕТИКУ**

---

**1. ИСТОРИЯ СПОРТИВНОЙ ГЕНЕТИКИ**

---

Лишь через 115 лет после открытия законов Менделя (1865 г.; см. Словарь терминов) произошло официальное признание спортивной генетики как отрасли знания в области антропогенетики и генетики развития. В 1980 г. на Олимпийском научном конгрессе «Спорт в современном обществе» в Тбилиси было провозглашено создание Международного научного общества (и соответственно – общества в нашей стране) по спортивной генетике и соматологии (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000).

Молекулярная генетика спорта как самостоятельная научная дисциплина начала формироваться в конце 90-х гг. прошлого столетия.

Развитие спортивной генетики можно условно поделить на два главных периода: *догеномный* (1960–1997 гг.) и *постгеномный* (от 1998 г.). В табл. 7 приводятся некоторые даты открытий, важнейших событий и публикаций фундаментальных работ по общей, молекулярной и спортивной генетике за период с 1865 по 2007 г.

**1.1. Спортивная генетика в догеномный период**

Спортивная генетика в этот период характеризуется широким использованием в исследованиях онтогенетического, генеалогического, семейного и близнецового методов, а также поиском наиболее информативных маркеров для определения спортивных задатков (дерматоглифические, серологические, гистоморфометрические, иридологические и др.).

История зарождения и становления спортивной генетики достаточно подробно описана в учебном пособии Л.П. Сергиенко (2004). Автор отмечает, что первой публикацией, в которой была описана семейная предрасположенность англичан к занятиям греблей и борьбой, была книга Ф. Гальтона «Наследственность таланта, ее законы и последствия» (1869).

Еще до начала осуществления международного проекта «Геном человека» было известно, что многие качества человека (телосложение, сила, быстрота, выносливость, свойства нервной системы и т.п.) генетически детерминированы и передаются по наследству.

В первое время знания о наследуемости признаков получали на основе наблюдений, генеалогического и близнецового методов. Так, в конце 50-х – начале 60-х гг. XX в. появились первые работы в периодической печати о родословных спортсменов высокого класса, где были рассмотрены генотипические особенности становления конституции у спортсменов (Grebe H., 1955, 1956; Gedda L., 1960; Mosser H., 1960).

Позже американские исследователи посвятили фундаментальную работу изучению взаимосвязи между серологическими маркерами и спортивными способностями (De Garay A.L. et al., 1974). Они обследовали 1265 спортсменов из 92 стран – участников Олимпийских игр в Мехико (1968). Были изучены эритроцитарные ABO, MN, Rh и сывороточные системы крови.

Таблица 7

**От генетики Менделя до молекулярной генетики спорта.  
Основные этапы развития научных дисциплин о наследственности**

Год	Событие
1865	Открытие монахом Грегором Менделем закономерностей наследования дискретных признаков, названных через много лет «законами Менделя»
1869	Ф. Гальтоном опубликована книга «Наследственность таланта, ее законы и последствия», в которой описана семейная предрасположенность англичан к занятиям греблей и борьбой
1900	Вторичное открытие законов Менделя Г. де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком
1906	У. Бэтсон предложил термин «генетика» (от лат. <i>geneticos</i> – относящийся к происхождению). У. Бэтсон и Р. Пэннет обнаружили явление сцепления наследственных признаков
1909	В. Йогансен предложил термины «ген», «генотип» и «фенотип»
1910–1926	Т. Морган вместе со своими учениками А. Стертевантом, К. Бриджесом и Г. Меллером сформировал хромосомную теорию наследственности
1944	О. Эйвери, К. МакЛеод и М. МакКарти показали, что ДНК является носителем наследственной информации
1953	Дж. Уотсон и Ф. Крик расшифровали структуру ДНК, обобщив данные рентгеноструктурного анализа, полученные М. Уилкинсом и Р. Франклином. Дата рождения молекулярной биологии
1955–1960	Х. Греббе, Л. Гедда и Х. Мосер опубликовали исследования по родословным спортсменов высокого класса, где были рассмотрены генотипические особенности становления конституции у спортсменов
1961	М. Ниренберг, Р. Холли, Г. Хорана, а также Ф. Крик и С. Бернер и их сотрудники расшифровали генетический код
1972	Формирование по инициативе Э.Г. Мартиросова лаборатории спортивной антропологии на базе ВНИИФК (впоследствии – «Лаборатория спортивной антропологии, морфологии и генетики»)
1972	Защита первой в СССР диссертации по спортивной генетике (В.Б. Шварц. О роли наследственных и средовых факторов в развитии физической работоспособности детей и подростков (исследование близнецов))
1974	К. Маррей и Н. Маррей впервые разработали технологию манипуляции с генами. Дата рождения генной инженерии
1974	Публикация фундаментальной работы по изучению взаимосвязи серологических маркеров со спортивными способностями (De Garay A.L. et al., 1974)
1977	П. Робертс и Ф. Шарп установили, что гены эукариот состоят из многих частей – экзонов и интронов, и открыли явление сплайсинга
1978	Группой Т. Маниатиса созданы первые геномные библиотеки – наборы фрагментов ДНК, заключенные в тот или иной вектор
1980	На Всемирном олимпийском конгрессе «Спорт в современном обществе» формируется Международное научное общество по спортивной генетике и соматологии
1983	В Польше проведена первая международная конференция по спортивной генетике (участники: Индия, Канада, СССР, Польша, Чехословакия, Франция, Япония и др. страны)
1983–1985	Р. Саики и К. Мюллис разработали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий синтезировать необходимые фрагменты ДНК и затем многократно увеличивать число их копий

Год	Событие
1990	Первое применение генной терапии: 4-летней девочке, страдающей наследственным иммунодефицитом, были пересажены трансформированные геном ADA лимфоциты (Бетезда, США)
1990	Публикация первой в СССР монографии, в которой обобщены данные по спортивной генетике (Сергиенко Л.П., 1990)
1995	Начало международного проекта «HERITAGE» по генетике физической активности (руководитель – К. Бушар)
1997	Группой Я. Вилмута осуществлено первое клонирование млекопитающего: с помощью методики ядерных трансплантаций получена овца Долли
1997	Публикация первой зарубежной монографии по генетике физической активности (Bouchard C. et al., 1997)
1998	Публикации первых статей по молекулярной генетике спорта (Montgomery H. et al., 1998; Gayagay G. et al., 1998)
1999–2000	Проведение первого в России исследования по молекулярной генетике спорта при участии СПбНИИ физической культуры и Института цитологии РАН. Публикация первых в России научных статей по молекулярной генетике спорта (Рогозкин В.А. и др., 1999, 2000)
2000	Публикация первого российского учебного пособия по спортивной генетике (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000)
2001	Организация первой в России специализированной лаборатории спортивной генетики, использующей молекулярные методы (при секторе биохимии спорта СПбНИИ физической культуры; руководитель – проф. В.А. Рогозкин)
2001	Публикация первой научной статьи по молекулярной генетике спорта российскими учеными в зарубежной печати (Nazarov I. et al., 2001)
2001	Публикация первой карты генов человека, ассоциированных с физической активностью (Rankinen T. et al., 2001)
2003	Защита первой в России диссертации по молекулярной генетике спорта (Шнейдер О.В. Генетическая детерминация структуры и функции сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью и спортсменов)
2001–2006	Публикации в журналах <i>Nature</i> и <i>Science</i> итогов полного секвенирования генома человека
2007	Публикация первой зарубежной монографии по молекулярной генетике физической активности (Roth S., 2007)

Становление спортивной генетики в бывшем СССР можно отнести к началу 1970-х гг. В 1974 г. в Вильнюсе состоялся Всесоюзный симпозиум «Соотношение биологического и социального в развитии человека». А в 1976 г. вопросы спортивной генетики были обсуждены на Всесоюзном симпозиуме «Спорт, психофизическое развитие и генетика», проходившем в Виннице – Одессе (Сергиенко Л.П., 2004).

Более глубокая трактовка вопросов наследуемости двигательных способностей человека прозвучала на II Всесоюзном симпозиуме в Виннице (1980) «Антропогенетика, антропология и спорт».

Появляются первые диссертационные исследования, посвященные вопросам спортивной генетики: В.Б. Шварц «О роли наследственных и средовых факторов в развитии физической работоспособности детей и подростков (исследование близнецов)» (1972); Л.П. Сергиенко «Исследование влияния наследственных и средовых факторов на развитие двигательных качеств человека» (1975); Л.А. Саватеева «Влияние наследственных задатков и некоторых факторов внешней среды на двигательную подготовленность детей младшего школьного возраста» (1975). Эти иссле-

дования сопровождаются другими диссертационными работами (Мартиросов Э.Г., 1998; Никитина Т.М., 1998; Абрамова Т.Ф., 2003).

Спортивная генетика в бывшем Советском Союзе развивалась в основном в Москве (Никитюк Б.А., Мартиросов Э.Г., Абрамова Т.Ф.) и Николаеве (Сергиенко Л.П.).

За последние 30 лет было издано несколько монографий, учебных и методических пособий по проблемам спортивной генетики и отбора (Туманян Г.С., Мартиросов Э.Г., 1976; Никитюк Б.А., 1978; Волков В.М., Филин В.П., 1983; Шварц В.Г., Хрущев С.В., 1984; Сергиенко Л.П., 1990, 2004; Москатова А.К., 1992; Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000).

Еще задолго до официального становления спортивной генетики на базе Всероссийского НИИ физической культуры и спорта в 1972 г. возникла лаборатория спортивной антропологии (впоследствии – «Лаборатория спортивной антропологии, морфологии и генетики») по инициативе Э.Г. Мартиросова, который и возглавлял ее в течение последующих 20 лет. Он основал направление и создал школу спортивной антропологии. Основные направления исследований лаборатории традиционно были связаны с разработкой медико-биологических критериев и методов диагностики одаренности в системе отбора и подготовки перспективных спортсменов. В последние годы в этой лаборатории в поиске генетических маркеров функционального статуса широко проводятся дерматоглифические и другие исследования (Абрамова Т.Ф., 1995).

За рубежом бурное развитие спортивной генетики связывают с именем Клода Бушара, хотя исследования в этой области начали Вассилис Клиссурас и Пааво Коми в начале 1970-х гг.

К. Бушар начинал свои исследования в области генетики и физиологии мышечной деятельности в Лавальском университете (Квебек, Канада), а ныне является исполнительным директором Пеннингтонского биомедицинского исследовательского центра при Луизианском университете (Батон-Руж, США), где занимается вопросами генетики ожирения. В 1983 г. К. Бушар ввел в обиход термин «*Genetics of fitness and physical performance*» (дословно: «генетика физической формы (выносливости, приспособленности) и физической деятельности»), который часто используется в зарубежной литературе. Аналогами этого термина в русскоязычной печати являются словосочетания «генетика физической активности», «генетика двигательной деятельности», «генетика двигательной активности», «генетика мышечной деятельности», в большей степени приемлемые для областей исследований, в которых объектами изучения являются не только спортсмены, но и другие категории испытуемых.

В зарубежной литературе можно также встретить такие термины, как «*kinesigenomics*», «*sport and exercise genetics*» и «*athleticogenomics*». В 1997 г. Бушар и коллеги обобщили данные по генетике физической активности в книге «*Genetics of Fitness and Physical Performance*» (Bouchard C. et al., 1997).

## **1.2. Спортивная генетика в постгеномный период**

В конце 90-х гг. XX столетия в арсенале спортивных генетиков появились высокоэффективные экспериментальные технологии, обеспечивающие возможность определения молекулярных механизмов наследования физических и психических качеств человека (Ахметов И.И. и др., 2008). Этот прогресс, несомненно, связан

с общими успехами в области молекулярной биологии и генетики. В частности, расшифрована структура генома человека, разрабатываются скоростные и недорогие методы массового секвенирования геномов, определено значительное количество наиболее распространенных ДНК-полиморфизмов, а также генетическое разнообразие народов мира. Все эти достижения привели к появлению новой отрасли знаний – молекулярной генетики спорта.

**Молекулярная генетика спорта** – наука о закономерностях наследования генетически закрепленных признаков, значимых в условиях спортивной деятельности. Молекулярную генетику спорта можно также охарактеризовать как научную дисциплину, которая изучает молекулярные механизмы и закономерности наследования моторного поведения человека.

Центральная идея молекулярной генетики спорта – это представление о том, что индивидуальные различия в степени развития тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами, которых насчитывается не менее 13 млн.

Методы молекулярной биологии в сфере спорта впервые были применены К. Бушаром и Х. Монтгомери. В 1995 г. К. Бушар инициировал широкомасштабный международный проект «HERITAGE» (сокр. от Health, Risk Factors, Exercise Training And Genetics), в рамках которого изучалась связь между генотипическими и фенотипическими данными у более чем 800 человек (без стажа занятий спортом) до и после нескольких недель различных типов физических нагрузок.

К. Бушар и его коллеги ведут поиск полиморфных локусов, ассоциированных с физической активностью человека в двух направлениях. Одно из них предполагает сканирование всего генома с помощью набора генетических маркеров с известной хромосомной локализацией на предмет ассоциаций определенных локусов с различными количественными признаками. В дальнейшем предполагается прицельное секвенирование участков, расположенных вокруг найденных локусов и выявление в них полиморфизмов, сцепленных с известными генетическими маркерами.

Прогресс в понимании наследуемости физических качеств человека и молекулярно-генетической обусловленности их развития и проявления в результате исследований проекта «HERITAGE» был значительным. К. Бушар и его коллеги опубликовали сотни работ в различных физиологических, медицинских и генетических журналах, а достижения в этой области регулярно резюмируют в журнале *Medicine and Science in Sports and Exercise* в виде генетической карты физической активности человека (*The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes*).

Параллельно с этим группа Бушара совместно с германскими и финскими коллегами в рамках проекта «Genathlete study» занимается поиском генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости.

В 1998 г. британский исследователь Хью Монтгомери и его коллеги опубликовали в престижном журнале *Nature* первую статью по молекулярной генетике спорта (связь полиморфизма гена *ACE* со способностью к восхождению на горы – восьмитысячники и силовой выносливостью), что гарантировало пристальное внимание всей научной мировой общественности (Montgomery et al., 1998). В мировых СМИ результаты этой работы были преподнесены как открытие «гена спорта».

В том же году австралийскими исследователями была выявлена ассоциация полиморфизма гена *ACE* с предрасположенностью к занятиям академической греблей (Gayagay G. et al., 1998). Эти публикации послужили толчком к проведению подобных исследований в других лабораториях мира. Среди зарубежных исследовательских групп и центров, занимающихся вопросами молекулярной генетики спорта (физической активности), следует выделить (Ахметов И.И., 2007):

1. Международный центр по изучению феномена эфиопских и кенийских стайеров, а также нигерийских спринтеров (*International Centre for East African Running Science*), объединяющий лаборатории из Великобритании (*Institute of Biomedical and Life Sciences, Glasgow University*), Эфиопии (*Kotebe College*) и Кении (*Kenyatta University*).

Руководитель: Yannis P. Pitsiladis (ypits001@udcf.gla.ac.uk).

2. Группа лабораторий США (*Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center*), Германии (*Department of Preventive and Rehabilitative Sports Medicine, Technical University*) и Финляндии (*Kuopio Research Institute of Exercise Medicine, University of Kuopio*), работающих над проектом «Genathlete study».

Руководители: Claude Bouchard (bouchac@pbrc.edu), Tuomo Rankinen (rankint@pbrc.edu) и Bernd Wolfarth (wolfarth@sport.med.tum.de).

3. Британский центр сердечно-сосудистой генетики (*Institute for Human Health and Performance; Centre for Cardiovascular Genetics, University College, London*).

Руководитель: Hugh Montgomery (rmhahum@ucl.ac.uk).

4. Австралийская группа нейромышечной генетики (*Institute for Neuromuscular Research, Children's Hospital at Westmead*).

Руководитель: Kathryn North (kathryn@chw.edu.au).

5. Американская группа по изучению молекулярных аспектов различных типов тренировки (*Department of Kinesiology, University of Maryland, College Park*).

Руководители: Stephen Roth (sroth1@umd.edu) и James Hagberg (hagberg@umd.edu).

6. Испанская группа по изучению генетики циклических видов спорта (*European University of Madrid*).

Руководитель: Alejandro Lucia (alejandro.lucia@mrfs.cisa.uem.es).

7. Группа лабораторий Турции (*Institute of Health Sciences, Sport Sciences Division and School of Physical Education and Sports, Ege University, Izmir; Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Celal Bayar University, Manisa; Department of Physiology, Faculty of Medicine, Pamukkale University, Denizli*).

Руководители: Muzaffer Çolakoglu (colakoglu@besyo.ege.edu.tr), Günfer Turgut (gturgut@pamukkale.edu.tr).

8. Южноафриканский центр по изучению генетических аспектов сверхвыносливости (генетика триатлона «Железный человек») (*Research Unit for Exercise Science and Sports Medicine of the Medical Research Council of South Africa and Department of Human Biology, University of Cape Town*).

Руководитель: Malcolm Collins (malcolm.collins@uct.ac.za).

9. Нидерландская группа генетики близнецов в спорте (*Department of Biological Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam*).

Руководитель: Marleen de Moor (mhm.de.moor@psy.vu.nl).

10. Израильская группа спортивной генетики (*Genetics and Molecular Biology Laboratory, Life Sciences Division, The Zinman College of Physical Education and Sport Sciences at the Wingate Institute*).

Руководитель: Ruthie Amir (ruthieam@012.net.il).

11. Манчестерская группа по изучению молекулярных аспектов силовой тренировки, Великобритания (*Institute for Biophysical and Clinical Research into Human Movement, Department of Exercise and Sport Science, Manchester Metropolitan University*).

Руководитель: Alun Williams (A.G.Williams@mmu.ac.uk).

12. Пекинская группа биохимии физических упражнений (*Section of Exercise Biochemistry, Department of Sport and Human Sciences, Beijing; Sport University, Beijing*).

Руководитель: Yang Hu (bsugene@yahoo.com).

13. Шведская группа генетики мышечной деятельности (*Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Physiology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm*).

Руководитель: Barbara Norman (Barbara.Norman@ki.se).

14. Австралийская группа клинической генетики (*Department of Molecular and Clinical Genetics, Royal Prince Alfred Hospital and Central Clinical School, The University of Sydney, Camperdown*).

Руководитель: Ronald Trent (rtrent@med.usyd.edu.au).

В связи с тем, что молекулярная генетика физической активности является молодой научной дисциплиной, на данный момент по этой теме была опубликована всего одна книга (Roth S., 2007).

В 2009 г. планируется публикация коллективной монографии «Genetics and Sports», авторами которой являются ведущие специалисты в области генетики физической активности и спорта, биохимии и физиологии мышечной деятельности (под ред. М. Collins. – Basel, Karger).

Поиск научных статей по молекулярной генетике спорта осуществляют с помощью англоязычной электронной системы «PubMed» (<http://www.pubmed.gov>), представляющей собой базу научных статей медико-биологической направленности, публикуемых в рецензируемых журналах всего мира. В качестве ключевых слов для поиска используются различные сочетания следующих терминов: «physical performance», «physical activity», «exercise», «athlete (s)», «genathlete», «sport (s)», «training», «endurance», «strength», «power», «polymorphism», «genotype», «gene», «genetics», «allele», «variation», «variant».

В наибольшей степени статьи по молекулярной генетике спорта представлены в следующих изданиях: «Journal of Applied Physiology», «Medicine and Science in Sports and Exercise», «European Journal of Applied Physiology», «British Journal of Sports Medicine», «European Journal Human Genetics», «International Journal of Sports Medicine», «The Journal of Physiology», «Human Genetics», «Human Molecular Genetics», «Experimental Physiology», «Теория и практика физической культуры», «Физическая культура: воспитание, образование, тренировка», «Вестник спортивной науки», «Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова», «Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Физиология человека», «Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова».

**Молекулярная генетика спорта в России.** Развитие молекулярно-генетического направления спортивной генетики в России связывают с именем заслуженного деятеля науки РФ, проф. В.А. Рогозкина – крупнейшего специалиста в области спортивной биохимии, питания спортсменов и допинг-контроля (под-

робнее: Виктор Алексеевич Рогозкин. Человек и ученый. – СПб.: Изд-во ООО «Сборка», 2008. – 236 с.).

Первые исследования по молекулярной генетике спорта в России были начаты уже в 1999 г. сотрудниками сектора биохимии спорта (заведующий – проф. В.А. Рогозкин; rogozkin@mail.ru) Санкт-Петербургского НИИ физической культуры при активном сотрудничестве с Институтом цитологии РАН (Санкт-Петербург) (Рогозкин В.А. и др., 1999, 2000; Рогозкин В.А., 2001).

Впоследствии в 2001 г. при секторе биохимии СПбНИИФК была сформирована специализированная лаборатория спортивной генетики, ориентированная на поиск генов предрасположенности к спорту с использованием молекулярно-генетических методов. Одновременно с этим в лаборатории была создана база ДНК спортсменов и контрольной группы. По состоянию на конец 2008 г. эта база содержит свыше 1600 образцов ДНК российских спортсменов и 1400 образцов ДНК контрольной группы.

Как и во многих исследовательских центрах спортивной генетики мира, первые работы лаборатории спортивной генетики СПбНИИФК были связаны с изучением полиморфизма гена *ACE* у спортсменов. Однако уже к началу 2009 г. сотрудниками СПбНИИФК была изучена взаимосвязь 20 полиморфизмов генов с предрасположенностью к спортивной деятельности (*ACE*, *ACTN3*, *AMPD1*, *AR*, *BDKRB2*, *HIF1A*, *MYF5*, *MYF6*, *NOS3*, *NFATC4*, *PPARGC1A*, *PPARGC1B*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PPP3R1*, *TFAM*, *VEGF*, *UCP2*, *UCP3*). Большая часть этих генов – гены-регуляторы, кодирующие транскрипционные факторы, и коактиваторы, которые координируют экспрессию десятков генов различных сигнальных путей. Такой выбор был связан с тем, что вариация в гене-регуляторе может повлиять на работу множества регулируемых им генов, а значит, полиморфизм в гене-регуляторе может быть функционально значимым и ассоциироваться с различными фенотипами. Данные по анализу этих генов у российских спортсменов отражены в более чем 200 научных публикациях.

В последние годы исследования по молекулярной генетике спорта (физической активности) получили свое развитие и в других лабораториях страны: в Институте биохимии им. А.Н. Баха РАН (руководитель – проф. С.С. Шишкин. Основное направление исследований: мышечные белки и их гены); в лаборатории молекулярной физиологии Всероссийского НИИ физической культуры и спорта (руководитель – проф. А.Г. Тоневитский. Основное направление исследований: спортивная психогенетика, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков), а также на кафедре генетики Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы (руководитель – проф. В.Ю. Горбунова).

За последние 5 лет в России было защищено пять диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов медицинских, биологических и педагогических наук с применением молекулярно-генетических маркеров в спорте (Шнейдер О.В., 2003; Ахметов И.И., 2006; Ворошин И.Н., 2006; Плугов А.Г., 2006; Леконцев Е.В., 2007).

Необходимо отметить, что к молекулярной генетике спорта проявляют определенный интерес и в странах бывшего СССР (Сергиенко Л.П., 2004; Ильин В.Н., Дроздовская, 2007; Николаевич Л., Романовский Д., 2007; Николаевич Л. и др., 2008; Ginevičienė V. et al., 2008).

---

## 2. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РАЗВИТИИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ

---

Для описания количественных признаков в определенной выборке используют так называемые *описательные статистики*, т.е. параметры распределения.

При описании средних и больших выборок обычно приводят таблицу, в которой описаны центральные тенденции и рассеяние значений количественных признаков в данной выборке или соответствующий рисунок (Реброва О.Ю., 2006). *Меры центральной тенденции* (например, среднее значение ( $M$ ) – среднее арифметическое) показывают наиболее типичное значение для данной выборки, а *меры рассеяния* – разброс значений признака (например, среднее квадратическое (стандартное) отклонение ( $SD$  или  $s$ )) в выборке.

Несмотря на очевидную необходимость усреднения любых значений, полученных в исследованиях, следует учитывать, что индивидуальные физические и психические показатели испытуемых могут варьировать в широких пределах (Bouchard C. et al., 1999; Sisson S.B. et al., 2009).

Рассмотрим пример распределения показателей прироста МПК ( $\Delta V\dot{O}_{2max}$ , мл/мин) в ответ на тренировки аэробной направленности у 481 испытуемого в рамках проекта HERITAGE (Bouchard C. et al., 1999).

В исследовании, которое проводилось в четырех клинических центрах, участвовали члены 98 семей (95 отцов, 86 матерей, 141 сын, 159 дочерей в возрасте от 17 до 65 лет), ведущих малоподвижный образ жизни.

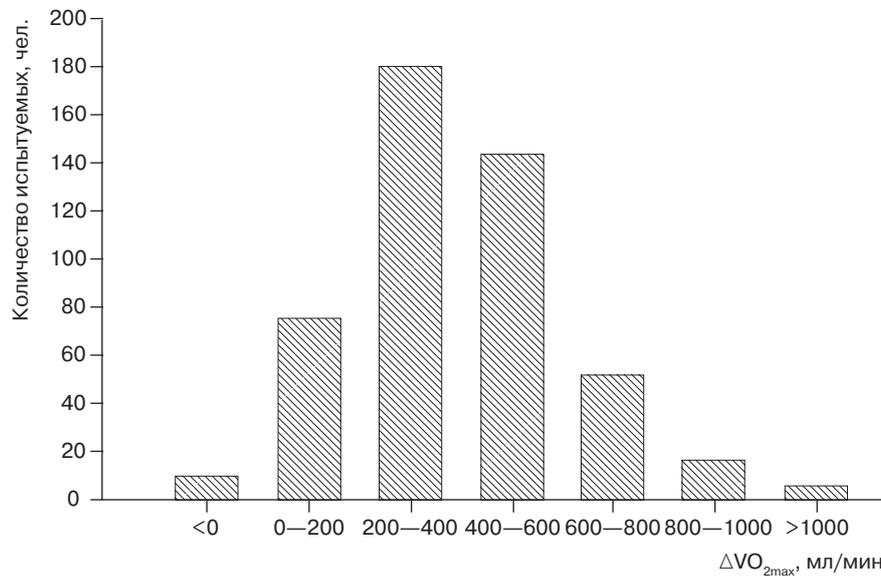
МПК, как известно, зависит от возраста, пола, массы и состава тела, а также степени тренированности индивида. Через 20 недель тренировок средний прирост ( $M$  ( $SD$ )) МПК составил: у отцов – 374,1 (204,8) мл/мин, у сыновей – 486,2 (246,7) мл/мин, у матерей – 299,5 (159,7) мл/мин, у дочерей – 370,7 (194) мл/мин. Детальный анализ показал, что индивиды различаются по степени прироста МПК в ответ на тренировки.

Были выявлены группы испытуемых с отрицательным приростом МПК, очень низким, низким, средним, высоким и очень высоким приростом (рис. 10). Данная закономерность наблюдалась у индивидов, обследованных во всех клинических центрах (рис. 11).

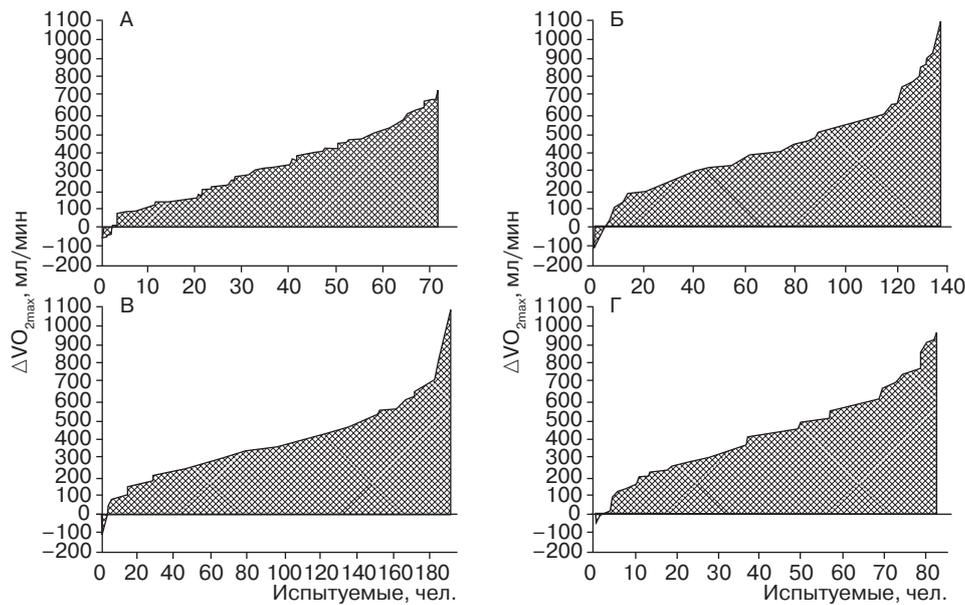
Исследованию индивидуальных различий показателей посвящено много работ, в том числе работ по изучению индивидуальных различий в развитии гибкости, силы, быстроты, выносливости и морфологических признаков (Волков В.М. и др., 1972; Коновалов Г.Е., 1972; Рождественская В.И., 1980; Масальгин Н.А. и др., 1985; Simoneau J.-A., Bouchard C., 1995; Калинцева И.Г., 1996; Katzmarzyk P.T. et al., 2000; Горская И.Ю., 2005), а также в изменениях липидного профиля, частоты сердечных сокращений и АД в ответ на физические нагрузки (Bouchard C., Rankinen T., 2001). Отдельно следует выделить исследования, посвященные изучению индивидуальных различий в развитии психических качеств, прямо или косвенно влияющих на спортивный результат (агрессивность, лидерские качества, память, пищевое поведение и др.).

Принято выделять три группы факторов, которые лежат в основе индивидуальных различий физических и психических показателей.

К ним относятся *генетические* и *средовые* факторы, а также *индивидуальные* различия, обусловленные технической / методической погрешностью измерения показателей.



**Рис. 10.** Распределение испытуемых по степени прироста МПК ( $\Delta VO_{2max}$ , мл/мин) в ответ на тренировки (по Bouchard C. et al., 1999)

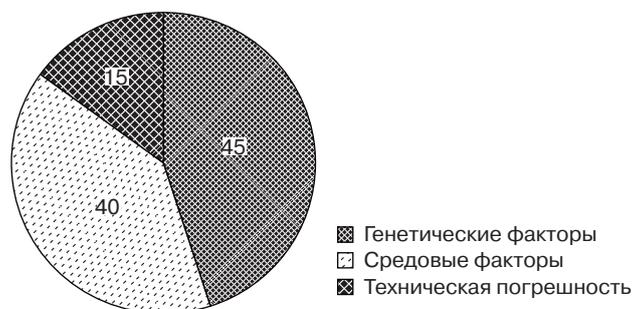


**Рис. 11.** Индивидуальные различия в приросте МПК ( $\Delta VO_{2max}$ , мл/мин) в ответ на тренировки у 481 испытуемого из четырех клинических центров: (А) Индианы, (Б) Миннесоты, (В) Квебека и (Г) Техаса (по: Bouchard C. et al., 1999)

Для определения процента обусловленности индивидуальных различий генетическими и средовыми факторами применяют *близнецовый метод* (Талызина Н.Ф. и др., 1991; Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000; Сергиенко Л.П., 2004) (подробнее близнецовый метод описан в разделе 3 главы II).

Так, в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра человека (*m. vastus lateralis*) обнаружена высокая степень вариабельности соотношения мышечных волокон (для медленных мышечных волокон: от 5 до 90%) (Simoneau J.-A., Bouchard C., 1995; Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000), а состав мышечных волокон под влиянием средовых факторов изменяется незначительно (Andersen J.L. et al., 2000; Baldwin K.M., Haddad F., 2001; Моган Р. и др., 2001), что свидетельствует о значении генетических факторов в детерминации состава мышечных волокон.

В работе Simoneau и Bouchard (1995) было показано, что состав медленных мышечных волокон (МВ) на 45% зависит от генетических факторов и на 40% – от средовых воздействий: физическая активность, особенности питания, внутриутробные факторы и др. В то же время авторами было установлено, что техническая / методическая погрешность измерения (при проведении биопсии либо при подсчете мышечных волокон) на 15% может определять индивидуальные различия в процентном соотношении МВ (рис. 12).



**Рис. 12.** Обусловленность индивидуальных различий в процентном соотношении медленных мышечных волокон генетическими (45%), средовыми (40%) факторами и технической / методической погрешностью (15%) (по Simoneau J.-A., Bouchard C., 1995)

Как уже отмечалось выше, основной идеей молекулярной генетики спорта является представление о том, что индивидуальные различия в степени развития тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами. В связи с этим исследователи, изучающие молекулярные механизмы, лежащие в основе этих различий, ставят перед собой задачи:

- 1) выявить гены, отвечающие за развитие признака;
- 2) идентифицировать в этих генах значимые полиморфизмы, которые определяют индивидуальные различия в развитии признака;
- 3) разработать диагностический комплекс на основе ДНК-технологий для прогноза развития признака.

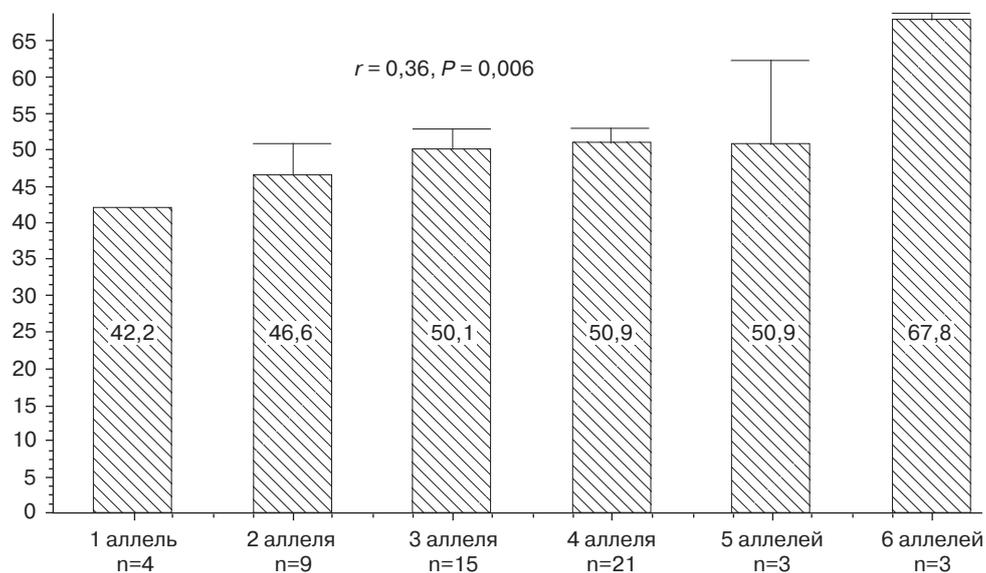
В качестве примера приведем результаты комплексного исследования, в котором изучалась связь полиморфизмов генов-регуляторов с составом мышечных волокон. Как известно, по составу мышечных волокон с большой долей вероятности можно определить предрасположенность человека к двигательной деятельности. Результаты биопсии скелетных мышц высококвалифицированных спортсменов свидетельствуют о преобладании медленных мышечных волокон у стайеров, а быстрых мышечных волокон – у спринтеров / силовиков (Saltin B., Gollnick P.D., 1983;

Andersen J.L. et al., 2000). На этом основании состав мышечных волокон можно считать значимым маркером предрасположенности к проявлению локальной (мышечной) работоспособности. Поскольку традиционно соотношение мышечных волокон определяют с помощью биопсии мышц (инвазивная процедура, не подлежащая широкому применению), то разработка диагностического комплекса на основе ДНК-технологий для прогноза состава мышечных волокон считается перспективным направлением.

Ранее было установлено, что гены-регуляторы семейства PPAR способны повлиять на состав мышечных волокон человека и грызунов (Lin J. et al., 2002; Wang Y.X. et al., 2004; Mortensen O.H. et al., 2006; Ахметов И.И., 2006).

Связь полиморфизмов некоторых генов-регуляторов с процентным соотношением мышечных волокон была показана в работе И.И. Ахметова (2006).

Так, были выявлены аллели предрасположенности к высокому содержанию МВ (*PPARA* rs4253778 G, *PPARG* 12Ala, *PPARD* rs2016520 C и *PPARGC1A* Gly482. Подробнее об этих аллелях см. главу IV). При суммировании аллелей предрасположенности к высокому содержанию МВ была обнаружена корреляция между числом аллелей и процентным соотношением МВ (у носителей 1 аллеля из 8 возможных процент МВ в среднем составил 42,2 (9,9)%; 2 аллелей – 46,5 (12,4)%; 3 аллелей – 50,1 (10,3)%; 4 аллелей – 50,9 (9,4)%; 5 аллелей – 50,9 (5,8)%; 6 аллелей – 67,8 (1,5)%;  $r = 0,36$ ,  $P = 0,006$ ) (рис. 13). Таким образом, в данной работе было показано, что полиморфизмы генов-регуляторов могут обусловить индивидуальные различия в составе мышечных волокон. Следовательно, с помощью анализа полиморфизма *PPARA*, *PPARG*, *PPARD*, *PPARGC1A* и других генов можно косвенным способом определить (спрогнозировать) состав мышечных волокон.



**Рис. 13.** Распределение процентного соотношения медленных мышечных волокон (МВ) в *m. vastus lateralis* у носителей различного числа аллелей предрасположенности к высокому содержанию МВ (по И.И. Ахметову, 2006)

---

### 3. НАСЛЕДУЕМОСТЬ И ТРЕНИРУЕМОСТЬ

---

**Наследуемость** – это роль генетического фактора в развитии определенного признака. Знание показателей наследуемости нам необходимо для понимания того, в какой степени мы (или среда) можем изменить какой-либо признак (двигательные способности, темперамент, характер и т.п.).

**Антропогенетика** – наука, изучающая наследственность человека. Она разработала методы исследования, позволяющие изучать механизмы наследуемости человека.

К ним относятся: онтогенетический, генеалогический, семейный, близнецовый, метод приемных детей, а также методы, в которых используются маркеры различных уровней (см. рис. 8): молекулярно-генетические, цитогенетические, биохимические, иммунологические, морфологические (гистоморфометрические, дерматоглифические, иридологические и др.), физиологические и т.п.

Основной целью настоящей монографии является описание молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с двигательной деятельностью, а также применение этих маркеров в спорте. Об остальных маркерах (которые являются, по сути, фенотипическими) и методах более подробно написано в учебном пособии Л.П. Сергиенко (2004).

#### 3.1. Основные методы изучения механизмов наследуемости

**Онтогенетический (лонгитудинальный) метод** предусматривает многократное изучение признаков или функций у одних и тех же индивидуумов на протяжении длительного периода их жизни.

Метод позволяет:

- а) осуществить прогноз изучаемого признака в индивидуальном развитии;
- б) определить диапазон возрастной изменчивости фаз жизненного цикла, что составляет основу дифференциального управления процессом развития;
- в) определить степень консервативности в развитии изучаемого признака, а отсюда – его генетическую предрасположенность в развитии;
- г) сравнить характер процессов онтогенетических изменений, происходящих у разных индивидов (при этом исследуется степень сходства межиндивидуальных изменений у индивидов из изучаемой выборки) (Сергиенко Л.П., 2004).

**Генеалогический метод** заключается в изучении наследственных свойств человека по его родословным и применяется в тех случаях, когда известны родственники носителя наследственного признака (например, развития двигательной способности) как по материнской, так и по отцовской линиям.

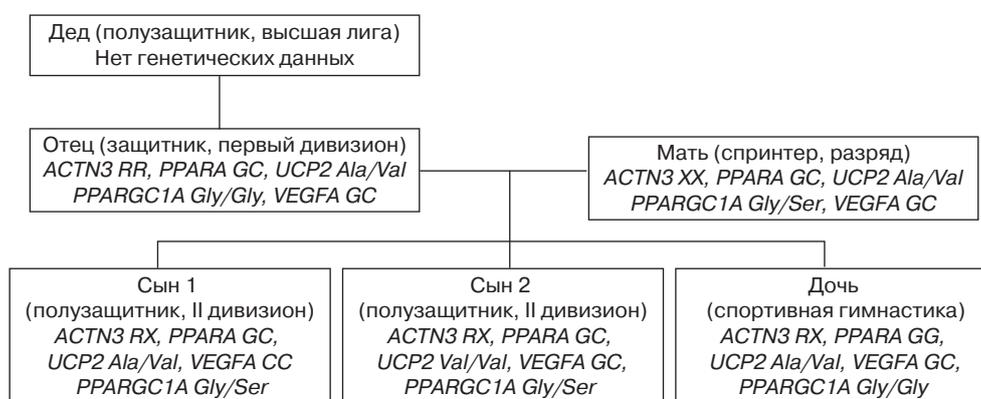
Родословные должны включать по крайней мере 3–4 поколения (Никитин Ю.П. и др., 1983): первое поколение **пробанда** (обладателя наследственного признака), которое включает родных и двоюродных братьев и сестер; *второе* – родители (мать, отец, дяди и тети пробанда); *третье* – дедушки и бабушки; *четвертое* – дети пробанда (это поколение также составляют племянницы и племянники).

Пример использования генеалогического метода с указанием генотипов проиллюстрирован на рис. 14, где показана передача аллелей генов от родителей **сибсам**

(детям одних родителей) в пределах одной спортивной семьи (Ахметов И.И. и др., 2007).

Генеалогический метод позволяет:

- а) установить наследственный характер признака (например, встречаются ли, и как часто, одаренные люди среди родственников одаренного человека);
- б) определить тип наследования (доминантный, рецессивный, сцепленный с полом, митохондриальный) признака;
- в) провести картирование генов на хромосомах;
- г) изучить пенетрантность генов или экспрессивность признака;
- д) изучить механизмы взаимодействия генов и т.п. (Бочков Н.П., 1978).



**Рис. 14.** Пример спортивной семьи, в которой все мужчины занимались либо продолжают заниматься футболом (с указанием генотипов по ACTN3, PPARA, PPARGC1A, UCP2 и VEGFA) (по И.И. Ахметову и др., 2007)

**Семейный метод.** В семейных исследованиях сравниваются родственники, принадлежащие к одному или нескольким поколениям. В одном поколении могут сравниваться братья и сестры (сисбы), родившиеся от одних и тех же родителей и имеющие в среднем половину общих генов. Сравняются дети от разных браков – **полусисбы** (дети, имеющие одну и ту же мать, но разных отцов, или наоборот), двоюродные братья и сестры.

В разных поколениях сравниваются: родители с детьми, бабушки и дедушки – с внуками, тети и дяди – с племянниками. Основным инструментом в семейных исследованиях является корреляционный анализ (например, связь между фенотипами родителей и детей).

Семейный метод позволяет:

- а) определить особенности передачи наследственной информации по отцовской или материнской линии;
- б) сделать вероятностный прогноз развития способностей, признаков и функций по аналогичным показателям их родителей;
- в) изучить взаимосвязь в развитии способностей, признаков и функций у сисбов и полусисбов, двоюродных братьев и сестер;
- г) осуществить прогноз развития младшего ребенка по особенностям развития старшего сисба (с учетом различий возраста между ними) (Сергиенко Л.П., 2004).

**Метод приемных детей.** Схема реализации данного метода заключается в следующем:

– во-первых, сравниваются дети, отданные в раннем детстве на воспитание, и их биологические родители (дети как родственники I степени в среднем имеют 50% общих генов с родителями, но не имеют никакой общей среды);

– во-вторых, сопоставляются дети и их родители-усыновители (в данном случае ситуация противоположная: дети и родители имеют общую среду, но не имеют общих генов).

Тогда при оценке внутрисемейного сходства (*familial resemblance*) более высокая корреляционная связь детей с биологическими родителями свидетельствует в пользу генотипических влияний, а большее сходство детей с родителями-усыновителями – о значительных средовых воздействиях. Для сопоставления желательно включать в исследование обычные семьи – родных родителей и детей, живущих вместе (Сергиенко Л.П., 2004).

**Близнецовый метод** является наиболее распространенным в классической спортивной генетике (в которой не используются молекулярно-генетические маркеры). Он основан на изучении двух групп близнецов: монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ).

*Монозиготные (или однайцевые)* близнецы образуются из одной зиготы (диплоидная клетка, образующаяся в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида), разделившейся на стадии дробления на две (или более) части. С генетической точки зрения они идентичны (природные клоны), т.е. обладают одинаковыми генотипами. МЗ всегда одного пола. Если деление оплодотворенной яйцеклетки происходит после 13 дня с момента зачатия, тогда развиваются сросшиеся (сиамские) близнецы (1 случай на 10 млн родов).

*Дизиготные (или дваицевые)* близнецы развиваются в том случае, если одновременно две яйцеклетки оплодотворены двумя сперматозоидами. ДЗ имеют различные генотипы (различия примерно в 0,05% нуклеотидной последовательности ДНК) и сходны между собой не более чем братья и сестры. ДЗ близнецы могут быть разнополыми. Общая частота рождения близнецов составляет примерно 1–1,5%, из них около 1/3–1/4 приходится на МЗ близнецов.

Существует еще крайне редкий промежуточный тип близнецов, когда близнецы получают от матери идентичный набор генов (как МЗ близнецы), а по отцовской линии имеют 50-процентную генетическую общность (как ДЗ близнецы); это так называемые *близнецы-гермафродиты* (Souter V.L. et al., 2007).

Близнецы отличаются от обычных детей одной и той же популяции тем, что партнеры как МЗ, так и ДЗ близнецовых пар находятся в одинаковых условиях среды, т.е. они характеризуются одновременностью зачатия, одним возрастом и состоянием здоровья их родителей, временем рождения и постнатальным развитием.

Постулат «одинаковой среды» позволяет в близнецовых исследованиях определять две категории различий, которые характеризуют влияние наследственности и окружающей среды (Сергиенко Л.П., 1992):

а) различия, которые могут быть отнесены за счет внешних воздействий. Например, исследования, когда один из партнеров пары МЗ близнецов находится под влиянием специфической среды (в частности тренировки), а другой является его контролем;

б) различия, характеризующиеся различиями генотипа (рекомендуется сравнительное изучение групп МЗ и ДЗ близнецов).

**Измерение доли наследственности и доли среды в формировании признака** возможно с помощью определения *конкордантности* (от лат. *concordans, concordantis* – согласующийся; сходство близнецов по анализируемому признаку; количественный показатель совпадения признака в парах родственников, выраженный в процентах) и *дискордантности* (неодинаковое выражение какого-либо признака в парах родственников) близнецов.

При определении сходства или различия исследуемого признака у близнецов используют математические методы. В наиболее распространенном методе определения *наследуемости* (обозначается как  $H^2$ , или  $h^2$ , или  $H$ ) какого-либо признака сначала рассчитывают коэффициенты внутриклассовой (интраклассовой) корреляции ( $r$ ) для МЗ ( $r_{\text{МЗ}}$ ) и ДЗ близнецов ( $r_{\text{ДЗ}}$ ), а затем вычисляют величину  $H^2$  (коэффициент наследуемости Хольцингера), которая и выражает силу наследуемости признака:

$$H^2 = (r_{\text{МЗ}} - r_{\text{ДЗ}}) / (1 - r_{\text{ДЗ}}).$$

Коэффициент наследуемости изменяется от 0 до 1. При отношении, равном 0, развитие признака (функции) определяется исключительно факторами среды, а при равном 1, – полностью зависит от наследственных факторов. В практике близнецовых исследований значение коэффициента, как правило, находится между крайними значениями. Поэтому принимают его следующую градацию (Никитюк Б.А., 1974): 0–0,399 (преобладание средовых воздействий); 0,4–0,599 (наследственно-средовые воздействия) и 0,600–1,0 (наследственная обусловленность).

Коэффициент наследуемости Хольцингера часто выражают в процентном отношении.  $H^2 = 0,841$  означает, что изучаемый признак обусловлен наследственными факторами в развитии на 84,1%.

*Пример.*

В работе Березовского и соавт. коэффициенты внутриклассовой корреляции по МПК (мл/мин/кг) для МЗ и ДЗ близнецов (мальчики и девочки 13–14 лет) составили 0,93 и 0,56 соответственно (Березовский В.А. и др., 1980). Следовательно,  $H^2 = (0,93 - 0,56) / (1 - 0,56) = 0,841$ .

Коэффициент наследуемости иногда вычисляют по формуле:

$$h^2 = 2(r_{\text{МЗ}} - r_{\text{ДЗ}})$$

либо через средние внутрипарные дисперсии для МЗ близнецов ( $\sigma^2_{\text{МЗ}}$ ), рассматриваемых в качестве результата воздействия внешних условия, и ДЗ близнецов ( $\sigma^2_{\text{ДЗ}}$ ), определяемых как результат воздействия суммы внешних и внутренних факторов:

$$H^2 = (\sigma^2_{\text{ДЗ}} - \sigma^2_{\text{МЗ}}) / (\sigma^2_{\text{ДЗ}}).$$

Внутрипарная дисперсия, предусматриваемая формулой Хольцингера, для МЗ и ДЗ близнецов вычисляется по формуле:

$$\sigma^2 = \Sigma d^2 / 2n,$$

где  $d$  – внутрипарная разность между двумя партнерами пары близнецов;  $n$  – число пар.

Параллельно с коэффициентом Хольцингера целесообразно в близнецовых исследованиях определять также критерий  $F$  – Фишера, который рассчитывается по дисперсии для МЗ и ДЗ близнецов:

$$F = \sigma_{\text{ДЗ}}^2 / \sigma_{\text{МЗ}}^2.$$

Полученная величина критерия  $F$  сравнивается с граничными значениями, приведенными в таблицах (Беликов В.Г. и др., 1973; Рокицкий П.Ф., 1973) для выбранного уровня значимости ( $P < 0,05$  и  $0,01$ ) и при числе степеней свободы  $f_1 = n_1 - 1$  в числителе и  $f_2 = n_2 - 1$  в знаменателе:  $n_1$  – число пар ДЗ близнецов;  $n_2$  – число пар МЗ близнецов.

При минимальном уровне значимости не выше 5% ( $P < 0,05$ ) имеет место генетический эффект. Если же  $F$  находится на уровне значимости  $P < 0,01$ , следует полагать, что на развитие признака наследственные факторы оказывают значительные воздействия. Значения  $F$  могут быть меньше 1 при большей дисперсии у МЗ, чем ДЗ близнецов. В подобном случае формирование признака определяют преимущественно факторы среды (Сергиенко Л.П., 2004).

В изучении генетики двигательных способностей человека могут использоваться и другие варианты близнецового метода: метод контрастных групп, взаимоконтроля близнецов, разлученных близнецов, близнецовой пары, близнецовой семьи, лонгитудинальный метод исследования близнецов (см. Сергиенко Л.П., 2004).

### **3.2. Наследуемость признаков и тренируемость физических качеств**

Наибольшая наследственная обусловленность выявлена для морфологических показателей, меньшая – для физиологических параметров и наименьшая – для психологических признаков (Шварц В.Б., 1991; Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000). Среди морфологических признаков наиболее значительны влияния наследственности на продольные размеры тела (длина тела, длина конечностей), меньшие – на объемные размеры, еще меньшие – на состав тела (Никитюк Б.А., 1978).

Как показали близнецовые исследования, величина коэффициента наследуемости наиболее высока для костной ткани, меньше – для мышечной и наименьшая – для жировой; для подкожной клетчатки женского организма она особенно мала.

Результаты исследований по определению наследуемости психологических, психофизиологических, нейродинамических и сенсомоторных показателей свидетельствуют о том, что чем сложнее поведенческая деятельность человека, тем менее выражено влияние генотипа и больше роль окружающей среды. Так, для более простых двигательных навыков наследуемость оказалась выше, чем для более сложных; для показателей интеллекта – выше, чем для многих личностных показателей.

В табл. 8–10 приведены данные по наследуемости некоторых признаков человека, в той или иной степени значимых в условиях спортивной деятельности. Из показателей наследуемости можно видеть широкий разброс данных у разных авторов. Это связано с различными методическими условиями обследований, разными по числу обследуемых выборками, недостаточным учетом популяционных (этнических), половых и возрастных различий, отсутствием единообразия в используемых тестах. Вместе с тем необходимо отметить некоторые выявленные закономерности

## Показатели влияния наследственности на физические качества и некоторые функциональные признаки

Признак	Н <sup>2</sup> , %	Источник
Физическая активность	29–68	Beunen G., Thomis M., 1999; De Moor M.H. et al., 2007; Duncan G.E. et al., 2008; Mustelin L. et al., 2009
Спортивная активность	35–83	Beunen G., Thomis M., 1999; De Moor M.H. et al., 2007
МПК у нетренированных индивидов	59–66	Fagard R. et al., 1991; Bouchard C. et al., 1998
Прирост МПК	47	Bouchard C. et al., 1999
Показатели кистевой динамометрии	30–65	Reed T. et al., 1991; Arden N.K., Spector T.D., 1997; Frederiksen H. et al., 2002; Tiainen K. et al., 2004
Изометрическая сила	44–96	Huygens W. et al., 2004; De Mars G. et al., 2008; Tiainen K. et al., 2009
Динамическая сила	29–87	Thomis M.A. et al., 1998; Huygens W. et al., 2004; Silventoinen K. et al., 2008
Экцентрическая сила	62–82	Thomis M.A. et al., 1998
Взрывная сила	61–89	Calvo M. et al., 2002; Peeters M.W. et al., 2005; Tiainen K. et al., 2009
Быстрота	60–100	Komi P.V. et al., 1973; Malina R.M., Mueller W.H., 1981; Chatterjee S., Das N., 1995
Время реакции	40–70	Stins J.F. et al., 2004; Kuntzi J. et al., 2006; Finkel D., McGue M., 2007; Rijdsdijk F.V. et al., 2009
Гибкость	50–69	Kovar R., 1974; Chatterjee S., Das N., 1995; Battié M.C. et al., 2008
Нейромышечная координация (ловкость)	41–87	Williams L.R., Hearfield V., 1973; Maes H.H. et al., 1996; Francks C. et al., 2003; Missitzi J. et al., 2004
Равновесие	30–65	Williams L.R., Gross J.B., 1980; Carmelli D. et al., 2000; El Haber N. et al., 2006
ЧСС во время физической нагрузки (в том числе ЧСС <sub>макс</sub> )	32–43	Lesage R. et al., 1985; Ingelsson E. et al., 2007
Изменение ЧСС в ответ на 20-недельные аэробные нагрузки	29–34	An P. et al., 2003
Систолическое АД (АДС) в покое	19–74	Gu C. et al., 1998; Snieder H. et al., 2003; Zeegers M.P. et al., 2004; Kupper N. et al., 2005; Hottenga J.J. et al., 2006
Изменение АДС в ответ на 20-недельные аэробные нагрузки	22	An P. et al., 2003
Диастолическое АД (АДД) в покое	24–63	Gu C. et al., 1998; Snieder H. et al., 2003; Zeegers M.P. et al., 2004; Kupper N. et al., 2005; Hottenga J.J. et al., 2006
Частотно-амплитудные показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ)	46–96	Amokhin A.P. et al., 2006; Smit C.M. et al., 2006; Linkenkaer-Hansen K. et al., 2007; Zietsch B.P. et al., 2007; De Gennaro L. et al., 2008

## Показатели влияния наследственности на антропометрические, композиционные и биохимические признаки

Признак	Н <sup>2</sup> , %	Источник
Длина тела	81–93	Silventoinen K. et al., 2003, 2008; Zillikens M.C. et al., 2008
Масса тела	52–84	Hunt M.S. et al., 2002; Souren N.Y. et al., 2007; Zillikens M.C. et al., 2008
Индекс массы тела	44–90	Maes H.H. et al., 1997; Silventoinen K. et al., 2008; Zillikens M.C. et al., 2008
Площадь поверхности тела	73	Li X. et al., 2006
Окружность груди	77–89	Chen C.J. et al., 1990; Chatterjee S. et al., 1999
Окружность бедра (костно-мышечная часть)	85	De Mars G. et al., 2008
Окружность талии	40–82	Rose K.M. et al., 1998; Wardle J. et al., 2008; Zillikens M.C. et al., 2008
Эндоморфный тип конституции	21–97	Bouchard C. et al., 1980; Peeters M.W. et al., 2003, 2007; Rebato E. et al., 2007; Reis V.M. et al., 2007; Saranga S.P. et al., 2008
Мезоморфный тип конституции	30–88	
Эктоморфный тип конституции	16–92	
Безжировая масса тела	52–90	Arden N.K., Spector T.D., 1997; Rice T. et al., 1997; Souren N.Y. et al., 2007; De Mars G. et al., 2008; Zillikens M.C. et al., 2008
Жировая масса тела	46–81	Souren N.Y. et al., 2007; Zillikens M.C. et al., 2008; Cheng S. et al., 2009
Толщина подкожной жировой клетчатки	41–74	Hunt M.S. et al., 2002; Schousboe K. et al., 2004; Souren N.Y. et al., 2007
Масса миокарда левого желудочка	36–70	Swan L. et al., 2003; Arnett D.K. et al., 2004; Sharma P. et al., 2006; de Simone G. et al., 2007; Vasan R.S. et al., 2007
Ударный объем сердца	29–62	Snieder H. et al., 2003; de Simone G. et al., 2007
Жизненная емкость легких	43–78	Coultas D.B. et al., 1991; McClearn G.E. et al., 1994; Chatterjee S., Das N., 1995
Состав мышечных волокон	45–99	Komi P.V. et al., 1977; Simoneau J.-A., Bouchard C., 1995
Минеральная плотность костей	75–83	Nguyen T.V. et al., 1998; Videman T. et al., 2007
Концентрация эритроцитов	42–79	Evans D.M. et al., 1999; Garner C. et al., 2000
Средний объем эритроцитов	94–97	Evans D.M. et al., 1999
Гемоглобин	37–87	Evans D.M. et al., 1999; Garner C. et al., 2000
Максимальная концентрация лактата крови	28–98	Lesage R. et al., 1985; Rodas G. et al., 1998; Calvo M. et al., 2002; Maridaki M., 2006
Уровень глюкозы крови натощак	37–67	Santos R.L. et al., 2006; Souren N.Y. et al., 2007; Simonis-Bik A.M. et al., 2008
Уровень тестостерона крови	50–69	Hong Y. et al., 2001; Hoekstra R.A. et al., 2006; Kuijper E.A. et al., 2007; Bogaert V. et al., 2008
Расход энергии в покое	30	Wu X. et al., 2004; Bony-Westphal A. et al., 2008

Показатели влияния наследственности на некоторые психические качества

Признак	Н <sup>2</sup> , %	Источник
Темперамент	20–60	Carmelli D. et al., 1988; Saudino K.J., 2005
Показатели экстраверсии-интроверсии	25–66	Floderus-Myrhed B. et al., 1980; Jang K.L. et al., 1996; Keller M.C. et al., 2005; Plomin R. et al., 2007; Rettew D.C. et al., 2008
Агрессивность	28–71	Coccaro E.F. et al., 1997; Hudziak J.J. et al., 2003; Gelhorn H. et al., 2006; Baker L.A. et al., 2008
Поиск новизны	39–55	Gillespie N.A. et al., 2003; Keller M.C. et al., 2005
Избегание вреда (ущерба)	41–57	Gillespie N.A. et al., 2003; Keller M.C. et al., 2005; Isen J.D. et al., 2009
Зависимость от вознаграждения (награды)	35–56	Gillespie N.A. et al., 2003; Keller M.C. et al., 2005
Настойчивость	30–55	Gillespie N.A. et al., 2003; Keller M.C. et al., 2005
Коэффициент интеллекта (IQ)	30–87	Devlin B. et al., 1997; Ando J. et al., 2001; Posthuma D. et al., 2001; Wright M. et al., 2001; Polderman T.J. et al., 2006; Silventoinen K. et al., 2006
Память	37–67	Ando J. et al., 2001; Singer J.J. et al., 2005, 2006; Friend A. et al., 2007; Kremen W.S. et al., 2007
Внимание	29–88	Stins J.F. et al., 2005; Polderman T.J. et al., 2006; McLoughlin G. et al., 2007

наследуемости физических качеств (быстрота, сила, выносливость, координационные способности (например, ловкость) и гибкость). Наследственные влияния на различные физические качества не однотипны. Они проявляются в различной степени генетической зависимости и обнаруживаются на различных этапах онтогенеза.

В наибольшей степени генетическому контролю подвержены **быстрые движения**, требующие, в первую очередь, особых скоростных свойств нервной системы – высокой лабильности (скорости протекания возбуждения) и подвижности нервных процессов (смены возбуждения и торможения, и наоборот), а также развития анаэробных возможностей организма и наличия быстрых мышечных волокон в скелетных мышцах. Высокая генетическая обусловленность получена также для качества **гибкости**. В меньшей степени генетические влияния выражены для показателей абсолютной мышечной **силы**. В наименьшей степени наследуемость обнаруживается для показателей **выносливости** к длительной циклической работе и качеству **ловкости**.

Вопрос о **молекулярных механизмах, обуславливающих долю генетических факторов в развитии определенного признака**, остается все еще недостаточно изученным. Предполагается, что показатели наследуемости прямо не ассоциированы с числом генов, от которых зависит развитие и проявление признака. Большая часть признаков человека связана с работой определенного набора генов («так или иначе все зависит от генов», за исключением некоторых признаков, таких, как, например, *морально-нравственные качества*), а число генов на протяжении жизни не меняется. Тем не менее было показано, что с возрастом показатели наследуемости могут меняться: с одной стороны, средовые влияния могут усиливаться (например, на жировой компонент), с другой – ослабляться (например, на конституцию тела или IQ) либо оставаться на прежнем уровне (Hunt M.S. et al., 2002; Peeters M.W. et al., 2003; Polderman T.J. et al., 2006), что свидетельствует о динамических колебаниях в степени экспрессии генов (а не в изменении их числа) на протяжении онтогенеза.

В основе наследуемости, по-видимому, лежит изменчивость (полиморфизм) ДНК, которая обуславливает индивидуальные различия в степени развития и проявления признаков. Высказывается предположение, что на показатели наследуемости влияют число полиморфных генов, ответственных за развитие признака (и доля в них консервативных генов, которые в меньшей степени подвержены изменениям), а также число и частота встречаемости в популяции ДНК-полиморфизмов, детерминирующих норму и диапазон реакции (Ахметов И.И. и др., 2008). Кроме того, на показатели наследуемости признака в определенной степени могут влиять эпигенетические факторы, о чем свидетельствует недавнее исследование (Kaminsky Z.A. et al., 2009). В частности было показано, что степень конкордантности (сходства) по профилю эпигенетических модификаций среди МЗ близнецов является более высокой по сравнению с ДЗ близнецами.

**Тренируемость.** Выбор адекватного вида спорта, отвечающего интересам и генетическим возможностям человека, еще не гарантирует его высоких спортивных достижений. Значительную роль в росте спортивного мастерства играет так называемая *тренируемость*, или спортивная обучаемость спортсмена, т.е. его способность повышать функциональные возможности под влиянием спортивной тренировки.

Чем ниже коэффициент (доля) наследуемости определенного физического качества, тем выше его тренируемость, и наоборот. Наиболее тренируемыми физическими качествами являются ловкость и общая выносливость, а наименее трени-

руемыми – быстрота и гибкость. Среднее положение по тренируемости занимает качество силы.

Это подтверждается данными о степени прироста различных физических качеств в процессе многолетней спортивной тренировки: показатели качества быстроты (в спринтерском беге, плавании на 25 и 50 м) увеличиваются в 1,5–2 раза, качества силы при работе локальных мышечных групп – в 3,5–3,7 раза, при глобальной работе – на 75–150%, качества выносливости – в десятки раз (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000).

Для одних показателей характерна *узкая норма реакции*: они в среднем незначительно изменяются даже при заметных колебаниях внешних условий, в том числе при длительной тренировке (высоконаследуемые признаки ( $H^2$  от 60% и выше): длина тела, состав мышечных волокон в скелетных мышцах, типологические особенности нервной системы и др.). Только генетические манипуляции способны значительно повлиять на изменение таких показателей. Например, с помощью генной инженерии можно увеличить процент медленных мышечных волокон у мышей в два раза (Wang Y.X. et al., 2004). Другим показателям присуща *широкая норма реакции*, допускающая значительные изменения в фенотипе (масса тела, количество митохондрий в мышце, показатели внешнего дыхания и др.).

**Индивидуальная тренируемость спортсменов.** Комплексное влияние фактора величины сдвига морфофункциональных показателей в результате тренировочных воздействий и фактора временной характеристики роста, развития и функционирования организма человека обуславливает ту или иную степень тренируемости спортсмена. Можно выделить высокотренируемых, среднетренируемых и низкотренируемых спортсменов.

Определение индивидуальной тренируемости важно в системе спортивной ориентации и отбора. Например, сочетание высокого исходного уровня и высоких темпов роста какого-либо показателя говорит о большой одаренности ребенка.

**Критические и сенситивные периоды онтогенеза.** *Критические периоды* характеризуются повышенной активностью отдельных генов и их комплексов, контролирующих развитие каких-либо признаков организма. В эти периоды происходит значительная перестройка регуляторных процессов, качественный и количественный скачок в развитии отдельных органов и функциональных систем, результатом чего является возможность адаптации к новому уровню существования организма и его взаимодействия со средой. *Сенситивные периоды* – это периоды снижения генетического контроля и повышенной чувствительности отдельных признаков организма к средовым влияниям, в том числе педагогическим и тренерским (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000).

Для тренеров и педагогов, работающих в области физического воспитания и спорта, знание сенситивных периодов чрезвычайно важно, так как один и тот же объем физической нагрузки, число тренировочных занятий, подходов к снарядам и т.п. лишь в сенситивный период обеспечивает наибольший тренировочный эффект, который в другие возрастные периоды не может быть достигнут. Вместе с тем чрезмерные физические нагрузки, не рассчитанные на возможности конкретного спортсмена, именно в сенситивный период могут значительно затормозить развитие его физических качеств и дальнейшее их совершенствование.

Сенситивные периоды для различных качеств проявляются гетерохронно. Сенситивный период проявления быстроты, ловкости и гибкости в среднем приходится на возраст 11–15 лет, мышечной силы – 14–18 лет и выносливости – 15–20 лет.

---

## 4. СПОРТИВНАЯ ОДАРЕННОСТЬ И ГЕНИАЛЬНОСТЬ

---

В современных условиях для достижения спортивных результатов мирового значения, помимо железной воли, трудолюбия и других факторов требуется еще и спортивная одаренность, а для мировых рекордов – спортивная гениальность (Сергиенко Л.П., 2004).

### 4.1. Общие представления о гениальности и таланте

Изучение биографий и патографий гениев всех времен и народов привело выдающегося советского генетика В.П. Эфроимсона к неумолимому выводу: *гениями рождаются*. Однако только ничтожно малая доля родившихся потенциальных гениев развивается в гениев. И из подлинных, несомненных гениев лишь ничтожная доля реализуется. Рассмотрение механизмов гениальности показало, что зарождение потенциального гения является прежде всего проблемой биологической, даже генетической. Развитие гения – проблема биосоциальная. Реализация гения – проблема социобиологическая. Поэтому не генетические, а биосоциальные и социобиологические тормоза приводят к тому, что реализуется лишь один гений из десятка тысяч потенциальных (Эфроимсон В.П., 2004).

В.П. Эфроимсон разграничивает гениев от талантов с помощью формулы: *«Гений делает то, что должен, талант – то, что может»*. Формула эта подразумевает подвластность гения той задаче, которую ставит перед ним его внутренняя сущность. Формула эта подразумевает роковую обреченность гения, его безысходность в подчинении своему творчеству, неизбежность напряжения им всех своих сил для достижения поставленной цели, для решения определенной задачи.

Основной вывод труда В.П. Эфроимсона – это существование гигантских резервных возможностей, гигантских потенциалов «нормального» человеческого мозга. Потенциалов, которые нуждаются в развитии, волевой стимуляции и возможностях реализации для того, чтобы творить очень талантливые и даже гениальные дела. Не только не отрицая важность социальных факторов, но даже конкретизируя, какие из них, как и когда играют главенствующую роль, В.П. Эфроимсон пытается доказать важность специальной и организованной системы раннего отбора и развития потенциально высоких талантов и гениев.

По В.П. Эфроимсону, основной особенностью гения всегда оказывается способность к невероятному труду, абсолютная одержимость и стремление к абсолютному совершенству. Характерологически гении неисчерпаемо многообразны и зачастую представляют собой совершенно противоположные типы личностей. Существует особый вид практической, абсолютно реалистической, чуждой абстрактности гениальности, которая идет нога в ногу с потребностями времени, не уходя от них вперед.

Общее число единогласно признанных гениев за все время существования нашей цивилизации едва ли превышает 400–500. Гении и замечательные таланты почти всегда появлялись всплесками, группами, но именно в те периоды, когда им предоставлялись оптимальные возможности развития и реализации. У Перикла за столом собирались гении мирового ранга: Анаксагор, Зенон, Протагор, Софокл, Сократ, Платон, Фидий – почти все они были коренными гражданами Афин, свободное

население которых едва ли превышало 100 000 человек. Никакие генетические данные не позволяют появиться даже мысли о том, что афиняне наследственно превосходили окружающие их тогда или современные народы. Секрет «вспышки гениальности» целиком и полностью заключался именно в стимулирующей среде. Но если такая «вспышка» произошла однажды, следовательно, она воспроизводима, считает В.П. Эфроимсон. Более того, сегодня вспышки гениев давали бы в десятки раз большее число имен, поскольку в сотни раз расширился спектр дарований, которые требуются современному обществу.

Эпоха Ренессанса стала временем массового устремления к культуре, знаниям, искусству. Это была эпоха массового спроса на живопись среди всех слоев населения. Это была эпоха гигантских социальных перемен, взламывания барьеров, преодоления средневекового уклада. Карл Великий специально рассылал людей во все концы своей империи, чтобы они выискивали даровитых юношей. Результат – Каролингское возрождение. В Царскосельский лицей отобрали способных мальчиков, дали им возможность развиваться с хорошими видами на последующую реализацию – возникло то, что мы называем теперь «эффект лица». Некоторые «вспышки гениальности» обусловлены притягиванием друг к другу отдельных личностей, созданием «критической массы» в своей «микросфере».

В.П. Эфроимсон уверен, что частота зарождения потенциальных гениев и замечательных талантов почти одинакова у всех народностей и народов. Частота зарождения, исходя из реализации в исторически обозримые периоды (в оптимально развивающихся прослойках), определяется цифрой порядка 1:1000. Частота потенциальных гениев, развившихся настолько, чтобы так или иначе обратить на себя внимание в качестве потенциальных талантов, вероятно, исчисляется цифрами порядка 1:100 000. Частота же гениев, реализовавшихся до уровня признания их творений и деяний гениальными, вероятно, даже в век почти поголовного среднего и очень часто высшего образования исчисляется величиной 1:10 000 000, что предполагает наличие в середине XX в. приблизительно сотни гениев на миллиард жителей цивилизованных и не страдающих от всеподавляющей нужды стран.

М.А. Холодная (1990) выделяет шесть типов людей, наделенных интеллектуальной одаренностью, а именно лиц с:

- показателями интеллекта более 135–140 ед.;
- высоким уровнем академической успешности;
- высоким уровнем развития творческих интеллектуальных способностей в виде быстроты мышления и оригинальности порождаемых идей;
- высокой успешностью в выполнении тех или иных видов деятельности;
- экстраординарными интеллектуальными достижениями;
- экстраординарными интеллектуальными возможностями, связанными с анализом, оценкой и предсказанием событий обыденной жизни людей.

В настоящее время ведется активный поиск генетических маркеров, ассоциированных с показателями интеллектуальной деятельности человека (Papassotiropoulos A. et al., 2006; Гумерова О.В., 2007; Dick D.M. et al., 2007; Huentelman M.J. et al., 2007; Seshadri S. et al., 2007; Butcher L.M. et al., 2008; Bochdanovits Z. et al., 2009; Deary I.J. et al., 2009).

## 4.2. Структура и частота появления спортивного таланта

По Л.П. Сергиенко, **спортивный талант** – это высокий уровень развития способностей, определяющих успехи в спортивной деятельности. Талантливый (одаренный) спортсмен может считаться таким по результатам, например, включения в рейтинг ста лучших в мире определенного вида спорта, по высоким местам, занятым на международных соревнованиях и чемпионатах страны, или по результатам отбора в национальные сборные команды.

В структуре спортивного таланта выделяют два блока способностей (Сергиенко Л.П., 2004):

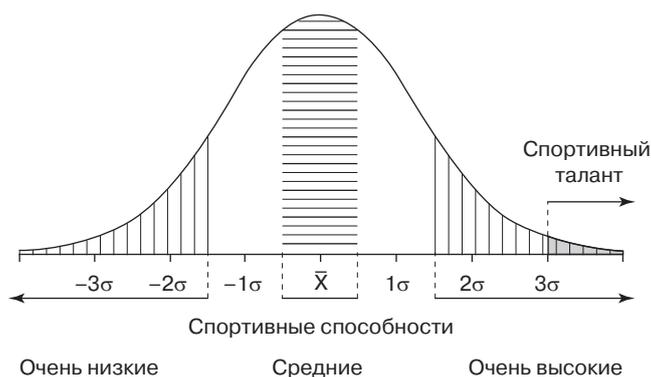
- общие способности и свойства (интеллектуальные способности, память, внимание, мышление, типологические свойства нервной системы, психологическая надежность и т.п.);
- специальные способности и особенности (адаптационные возможности, особенности строения и состава тела, двигательные способности, функциональные возможности).

В основе развития всех способностей человека, в том числе и двигательных, лежат биологически закрепленные предпосылки развития – задатки.

По А.В. Петровскому (1996), **задатки** – это морфологические и функциональные особенности строения мозга, органов чувств и движения, которые выступают в качестве природных предпосылок развития способностей.

Ковар (1997) считает, что проявление двигательных способностей в популяции можно описать как модель нормального распределения (рис. 15), согласно которой 38% людей (в пределах одной сигмы; разброс от средней величины  $+0,5$  и  $-0,5\sigma$ ) имеют, как правило, средний уровень развития двигательных способностей, 7% – очень низкие ( $-1,5\sigma$  и меньше) или очень высокие ( $+1,5\sigma$  и больше) двигательные способности.

Среди очень способных 0,13% могут превысить уровень  $+3\sigma$  – это и будет частота появления спортивного таланта.



**Рис. 15.** Вероятность появления спортивного таланта в модели нормального распределения спортивных способностей (по R. Kovar, 1997)

В стране с населением 142 млн человек около 10 млн имеют высокую предрасположенность к двигательной деятельности, а из них только 185 тыс. могут оказаться талантливыми в спорте.

Таким образом, чем больше население страны, тем большее число талантливых спортсменов можно найти. Однако в практике спорта известны примеры, когда относительно небольшие по народонаселению страны, например, бывшая ГДР, добивались значительных общекомандных результатов и на Олимпийских играх, и в различных видах спорта.

Из истории древнего мира также известно, что на службе у древнегреческого военного флота находилось более 30 тыс. гребцов элитного по нынешним меркам класса (Pain S., 2007). Даже при современных тренировке и диете сегодня было бы трудно найти достаточно отборных атлетов для приведения в действие древнегреческого флота из гребных военных кораблей – афинских триер.

Это означает, что окончательное (на этапе реализации, а не рождения) число элитных спортсменов в какой-либо стране устанавливается социальными факторами (запросы общества и др.), а также за счет научно обоснованной системы отбора и воспитания перспективных спортсменов.

### **4.3. Генеалогические особенности спортивной одаренности**

В спорте весьма часто встречаются случаи, когда дети спортивно одаренных родителей также становятся известными спортсменами: ЗМС СССР Иван Анисимов и его сын Василий – оба занимались барьерным бегом; рекордсмены страны в метательных дисциплинах Сергей Ледяхов и его сын Владимир; легкоатлеты Арам Тер-Ованесян (рекордсмен страны в метании диска) и его сын Игорь (призер Олимпийских игр в прыжках в длину); Екатерина Адаменко (рекордсменка страны в беге на 100 м) и ее сын (ЗМС СССР по футболу) Олег Блохин и др.

Можно привести много примеров, когда близнецы выбирали один и тот же вид спорта и достигали в нем определенных высот (олимпийские чемпионы по вольной борьбе Сергей и Анатолий Белоглазовы; чемпионы мира по распашной гребле Николай и Юрий Пименовы; олимпийские чемпионы по хоккею с шайбой Борис и Евгений Майоровы; футболисты – Юрий и Николай Савичевы, Василий и Алексей Березуцкие, Дмитрий и Кирилл Комбаровы и др.). Другие примеры внутри-семейной спортивной одаренности приведены в монографии «Генетика и спорт» (Сергиенко Л.П., 1990).

При анализе родословных чаще всего наблюдается двигательная активность и фенотипически сформированные двигательные способности в двух поколениях родственников (дети и их родители). Генеалогические исследования чешских спортсменов позволили Ковару прийти к выводу, что спортивная активность и двигательные способности родителей высококвалифицированных спортсменов выше по сравнению с людьми обычной популяции (Kovar R., 1974). Так, у выдающихся спортсменов около 57% отцов и 35% матерей занимались спортом. В каждой четвертой семье (26,8%) два родителя занимались спортом. Двигательно неспособных родителей в исследуемой выборке практически не осталось.

Очевидно, что двигательные способности в силу своей полигенной детерминированности должны передаваться по *кододоминантному типу наследования*. По крайней мере, Л.П. Сергиенко (1997) при изучении 163 спортсменов высокого класса не наблюдал закономерности, характерные для рецессивного типа наследования.

По результатам других работ был сделан вывод, что в среднем у 50% детей выдающихся спортсменов можно ожидать выраженные спортивные способности, при-

чем вовсе не обязательно в том виде спорта, в котором достигли успеха их родители. Если же оба родителя были выдающимися спортсменами, то существует очень большая вероятность, что 75% их детей будут двигателью одаренными (Grebe H., 1956; Gedda L., 1960; Mosser H., 1960).

Существуют также косвенные доказательства того, что двигательные способности могут передаваться по мужской (в том числе через гены Y-хромосомы) и женской (через митохондриальную ДНК) линиям.

Л.П. Сергиенко (1997) констатирует, что вероятность найти при спортивном отборе двигателью одаренных мальчиков больше в тех семьях, где отец занимался спортом или профессиональная деятельность его была связана с тяжелым физическим трудом, а девочек – в семьях, где мать вела физически активный образ жизни.

В исследованиях этого ученого определено *семейное сходство* в выборе спортивной специализации. Чаще всего оно наблюдается в выборе занятий борьбой, тяжелой атлетикой, фехтованием, менее – в волейболе, баскетболе, акробатике, боксе.

В.Б. Шварц (1991) сообщал о высокой степени семейной наследуемости в лыжном спорте и беге на короткие дистанции.

Таким образом, семейное сходство больше в выборе относительно простых в двигательном отношении видов спорта и меньше в выборе сложнокоординационных видов, требующих значительной технической и тактической подготовки.

У родных братьев и сестер выдающихся спортсменов выявлено более значительное развитие двигательных способностей по сравнению с родственниками неспортсменов (Kovar R., 1979). Более половины (53,7%) родных сестер известных спортсменов-мужчин проявляют спортивную активность (тренируются и участвуют в соревнованиях), а среди братьев таких оказалось еще больше – около 70%.

При исследовании sibсового состава семей выдающихся спортсменов оказалось, что спортсмены рождались преимущественно в семьях, где было двое и трое детей. К тому же высокие двигательные способности в фенотипе чаще всего проявляются у младших sibсов (Сергиенко Л.П., 1997).

Подобные результаты были получены и при изучении участников Олимпийских игр в Мехико (De Garay A.L. et al., 1974). Рождение будущего спортсмена чаще всего было вторым. Подобная тенденция наблюдается также и в более многодетных семьях, где рождалось четверо и шестеро детей.

---

## **5. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ КАРТИРОВАНИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ**

---

Идентификация всех генов человека и их функций имеет важное значение для понимания молекулярных механизмов развития редких моногенных (наследственные заболевания, возникающие в результате повреждения одного гена) и распространенных мультифакторных (патологии, проявление которых зависит от многих генетических и средовых факторов) заболеваний, а также нормальных признаков. Прогресс в картировании генов, отвечающих за менделирующие (т.е. передающиеся потомству по законам Менделя) болезни человека, рано или поздно приведет к тому, что гены всех более или менее часто встречающихся моногенных заболеваний человека будут идентифицированы. Более того, в результате последних достижений геномики появилась возможность продвинуться в изуче-

нии до сих пор слабо исследованной области – генетики сложнонаследуемых состояний.

С точки зрения генетического анализа, большая часть наиболее распространенных заболеваний человека и признаков, имеющих значимость для здоровья и спорта, не следует простому менделевскому принципу моногенного наследования, а является результатом действия многих генетических факторов в сочетании с воздействиями среды и случайными причинами, т.е. имеет мультифакторную природу.

В категорию мультифакторных признаков попадают двигательные способности, антропометрические, композиционные и функциональные показатели, психические качества, а также все основные причины заболеваемости и смертности в современных популяциях человека (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, многие формы рака, психические заболевания, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, наследственная составляющая чувствительности к инфекциям и, вероятно, значительная компонента общего процесса старения). К фенотипам, не проявляющим моногенного доминантного или рецессивного типов наследования, применяют термин «комплексные» или «сложнонаследуемые» признаки.

Среди основных проблем, затрудняющих генетическое картирование этих сложнонаследуемых признаков, можно выделить (Пузырев В.П., Степанов В.А., 2005; Ахметов И.И., 2008):

**1. Генетические взаимодействия (полигения).** Фенотип (клинический, спортивный и др.) может быть результатом действия нескольких (многих) генетических локусов. Вклад каждого индивидуального гена в общее развитие физических и психических качеств человека, а также в формирование заболевания может быть очень небольшим.

Полигенные признаки можно подразделить на *дискретные*, характеризующиеся наличием или отсутствием определенного состояния (например, наличие или отсутствие спортивного разряда, ожирения, инфаркта миокарда), и *количественными*, которые описываются непрерывным рядом изменчивости (например, МПК, уровень глюкозы крови, АД). Последние определяются совокупным аддитивным эффектом многих индивидуальных генетических локусов (*QTL; quantitative trait loci* – локусы количественных признаков). Понятно, что дискретные полигенные признаки могут быть результатом «порогового эффекта», лежащего в их основе количественного признака.

**2. Генетическая гетерогенность.** Одна и та же фенотипическая картина может быть вызвана мутациями (полиморфизмами) различных генетических локусов. Например, мутация, нарушающая функцию любого из генов, контролирующих определенную метаболическую цепочку, приведет к отсутствию или уменьшению концентрации конечного продукта этой цепочки. Последствия генетической гетерогенности с точки зрения картирования заключаются в том, что фенотип может cosegregировать (наследоваться вместе) с определенным генетическим маркером в одной родословной и совершенно с другим – в другой.

**3. Неполная пенетрантность.** Не у всех носителей мутантного (или «спортивного») генотипа наблюдается фенотип, отличный от нормы. Мутантный («спортивный») ген может проявиться патологическим («спортивным») фенотипом с определенной вероятностью, которая зависит как от генетического окружения («фона»), так и от негенетических причин – возраста, влияний среды и пр. Поэтому с опре-

деленной вероятностью мутантный («спортивный») аллель может присутствовать у практически здоровых людей (или людей, не имеющих спортивного стажа), а нормальный аллель – у больных (спортсменов).

**4. Наличие фенкопий.** Носители нормального (или «неспортивного») генотипа могут проявлять мутантный фенотип (или фенотип элитного спортсмена) по причинам негенетического характера (например, за счет применения допинга, особых технических средств и т.п.).

**5. Менделевские механизмы передачи генетической информации.** В последние годы стало очевидно, что наследование по Менделю – лишь один из механизмов передачи генетической информации. Сейчас описано множество болезней и состояний (например, интолерантность к физическим нагрузкам, неврологические заболевания), в основе которых лежат митохондриальное наследование, экспансия тринуклеотидных повторов, явление геномного импринтинга и др.

**6. Высокая частота в популяции аллеля, связанного с болезнью (предрасположенностью к занятиям спортом).** Затрудняет картирование генов методом анализа сцепления.

**7. Редкость фенотипа (или очень низкая частота аллеля, связанного с фенотипом).** В медицинском значении отсутствие родословных с несколькими больными индивидами делает практически невозможным изучение болезни методами генетического анализа. В практике спорта также существуют определенные сложности с поиском особо одаренных спортсменов (спортивных гениев). В большинстве работ по спортивной генетике публикуются данные по малым выборкам элитных спортсменов. В этом случае методы статистики не позволяют обнаружить значимые гены и их варианты, лежащие в основе спортивного успеха испытуемых.

Расшифровка первичной структуры всего генома человека, насыщенность генома высокополиморфными участками, являющимися удобными молекулярными маркерами, наличие хромосомоспецифических и локуспецифических клонотек ДНК, клонотек экспрессионных кДНК, широкие возможности анализа генома человека с помощью биоинформационных технологий и выяснения смысловых нуклеотидных последовательностей качественно изменили подход к идентификации генов (Баранов В.С., Горбунова В.Н., 2005).

Современная стратегия картирования физических и психических качеств в контексте спорта активно ведется уже 10 лет и включает следующие подходы:

**1. Анализ сцепления (*linkage analysis*).** Этот метод основан на прослеживании косегрегации генов при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений (Terwilleger J.D., Ott J., 1994). Анализ сцепления – это изучение соответствия наблюдаемой картины сегрегации признаков и генетических маркеров в родословной и определенной модели наследования. При этом рассчитываются шансы (вероятности) за и против сцепления в данной семье.

Количественный показатель сцепления – это логарифм соотношения шансов (правдоподобия) за и против сцепления – лод-балл (*LOD score*), который можно вычислить для различных значений рекомбинантной фракции ( $\theta$ ) – от 0 до 0,5. Значение  $\theta$ , при котором лод-балл максимален, и есть наиболее вероятная оценка дистанции между генетическим маркером и предполагаемым геном болезни (признака).

Сцепление является статистически значимым ( $P \leq 0,05$ ), если лод-балл равен 2,0, и подтвержденным, если лод-балл превышает пороговое значение – 3,0 (эта

величина означает, что вероятность сцепления в 20 раз выше вероятности его отсутствия).

В настоящее время анализ сцепления проводят, используя большое число маркеров, распределенных по всему геному, – от 500 до нескольких десятков тысяч (*мультилокусный анализ сцепления*). При этом рассчитывается соотношение вероятностей для каждого интервала между двумя соседними маркерами. Интервалы со значением лод-балла, превышающим пороговое, и есть наиболее вероятные области локализации гена (*подтверждающее картирование*). В интервалах, для которых лод-балл ниже исключающего порога, локализация гена исключается (*исключающее картирование*). Мультилокусный анализ сцепления требует обширных вычислений, для которых специально разработаны программы – LINKAGE, FASTMAP, EXCLUDE и другие.

Анализ сцепления – основной метод генетического картирования простых моногенных признаков (болезней), если известны тип наследования признака и уровень пенетрантности (классический, *параметрический анализ сцепления*). Неверно заданные параметры могут привести к неверным выводам.

**2. Метод идентичных по происхождению (общих) аллелей** (IBD-анализ – *identical by descent*) – это *непараметрический анализ сцепления*, при котором информацию о сцеплении получают только на основе наследования маркеров в парах (больных / спортсменов) родственников без априорных предположений о типе наследования и других характеристик. Такой непараметрический подход менее строг, но, вероятно, более эффективен: у (больных / спортсменов) родственников должен выявляться избыток общих аллелей даже при неполной пенетрантности, наличии фенкопий, генетической гетерогенности и высокой частоте аллеля, сцепленного с фенотипом. Метод общих аллелей позволяет выявить, насколько чаще, по сравнению со случайной сегрегацией, пара родственников с определенным фенотипом наследует одну и ту же (идентичную по происхождению) копию участка генома.

Например, родственные пары могут иметь или не иметь один общий по происхождению аллель по каждому локусу. Вероятность общего аллеля (IBD-показатель,  $\alpha_r$ ) при случайной менделевской сегрегации равна 1/2. Если же маркерный локус сцеплен с фенотипом, пары (больных / спортсменов) родственников должны иметь общий аллель чаще, чем в половине случаев.

В практике физической культуры и спорта этот метод предполагает сканирование всего генома с помощью большого числа генетических маркеров с известной хромосомной локализацией на предмет ассоциаций определенных локусов с различными количественными (QTL-картирование, например, МПК, показателей быстроты и силы) и качественными (например, наличие или отсутствие спортивного разряда) признаками.

В дальнейшем предполагается прицельное секвенирование участков, расположенных вокруг найденных локусов, и выявление в них полиморфизмов, сцепленных с известными генетическими маркерами. Так, в недавнем исследовании 700 пар британских дизиготных близнецов с использованием 1946 маркеров (736 микросателлитных повторов и 1210 снипов) было показано наличие сцепления маркеров, расположенных в хромосомах 3q22-q24 и 4q31-q34 с предрасположенностью к занятиям спортом (De Moor M.H. et al., 2007).

В свою очередь, группа К. Бушара при помощи QTL-картирования сосредоточила свои исследования на выявлении маркеров, ассоциированных с различными

антропометрическими, композиционными, биохимическими и физиологическими показателями до и после аэробных тренировок. Например, в одном из первых исследований с использованием полногеномного сканирования в рамках проекта *HERITAGE* (Vouchard C. et al., 2000) было обнаружено четыре локуса (4q12, 8q24.12, 11p15.1, 14q21.3), ассоциированных с показателями МПК у нетренированных индивидов (на рис. 16 они представлены в виде наиболее выраженных пиков).

**3. Исследование ассоциаций в популяциях**, в отличие от двух предыдущих методов генетического картирования, основано не на анализе косегрегации генетического материала в семьях, а на поиске популяционных корреляций. Этот метод является наиболее распространенным и применяется для обнаружения информативных полиморфных локусов, ассоциированных с различными физическими и психическими качествами человека. Поиск полиморфных генов-кандидатов и их использование в изучении генетической предрасположенности к выполнению различных физических нагрузок основан на знании молекулярных механизмов мышечной или любой другой деятельности и предположении, что полиморфизм данного гена может повлиять на уровень метаболических процессов либо на морфофункциональные особенности организма.

Исследование ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов основано на нескольких методических подходах.

1. Исследование «случай-контроль» (*case-control study*), при котором проводится поиск популяционных корреляций в частотах аллелей (генотипов, гаплотипов, гаплогрупп). В классическом случае они представляют собой сравнение спортсменов с индивидами, не имеющими спортивного стажа и разряда из той же популяции. Например, генетический маркер (аллель данного гена) считается ассоциированным с выносливостью (аллель выносливости), если его частота среди стайеров значимо ( $P \leq 0,05$ ) выше, чем в контрольной выборке (или в группе спринтеров), и имеет тенденцию к повышению с ростом квалификации (рис. 17) (этот феномен отражает процесс спортивного отбора). Статистический анализ в данном случае проводится с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) или теста Фишера (для малых выборок).

*Пример.*

Определение относительной (в процентном соотношении) частоты (встречаемости) аллелей и генотипов в выборке испытуемых.

Пусть число носителей генотипов AA, AB и BB составляет 80, 45 и 15 человек соответственно.

Тогда частота аллеля A в этой выборке ( $n = 140$ ) будет равняться:

$$[(80 \times 2) + 45] / (140 \times 2) \times 100 = 73,21\% \text{ (или } 0,7321),$$

при этом процент носителей A аллеля составит:

$$[(80 + 45) / 140] \times 100 = 89,28\%.$$

Параллельно с определением в выборке частоты генотипов и аллелей в научных публикациях также принято приводить результаты расчетов, указывающих, подчиняется или нет наблюдаемое в выборке распределение генотипов равновесию Харди – Вайнберга. Расчет производится с использованием критерия  $\chi^2$  – сравнивается фактическое распределение генотипов с ожидаемым:

$$\text{Exp (AA)} = p^2n \text{ (ожидаемая (абсолютная) частота генотипа AA);}$$

$Exp(AB) = 2pqn$  (ожидаемая (абсолютная) частота генотипа AB);  
 $Exp(BB) = q^2n$  (ожидаемая (абсолютная) частота генотипа BB),  
где  $p$  – частота аллеля А,  $q$  – частота аллеля В.

*Пример.*

В группе стайеров ( $n = 360$ ) выявлено 126 спортсменов с генотипом ACE II, 180 – с генотипом ACE ID и 54 – с генотипом ACE DD. Частота ACE I аллеля при этом составляет 60% (0,6), ACE D аллеля – 40% (0,4). В соответствии с законом Харди – Вайнберга ожидаемая абсолютная частота генотипа ACE II должна равняться:

$$[(0,6^2) \times 360] = 130,$$

ACE ID генотипа –

$$[2 \times 0,6 \times 0,4 \times 360] = 173,$$

генотипа ACE DD –

$$[(0,4^2) \times 360] = 58.$$

Сравниваем распределение генотипов с помощью критерия  $\chi^2$  и получаем: распределения генотипов значимо не отличаются друг от друга ( $\chi^2 = 0,39$ ;  $df = 2$ ;  $P = 0,824$ ), т.е. наблюдаемое в выборке распределение генотипов подчиняется равновесию Харди – Вайнберга.

В случаях, когда распределение генотипов не соответствует равновесию Харди – Вайнберга, предполагается, что в генотипировании образцов ДНК испытуемых данной выборки могли произойти погрешности. Кроме того, смещение частот генотипов в выборке может являться результатом естественного отбора (у спортсменов – спортивного отбора).

2. Одномоментное (поперечное) исследование (*cross-sectional study*) – проведение корреляционного или сравнительного анализа генотипов с данными однократного обследования (исследование «генотип – фенотип»; например, антропометрия, гистоморфометрия (рис. 13), спиреоэргометрия, определение уровня физической подготовленности, соревновательной успешности и др.). В этом случае для статистической обработки данных применяют либо корреляционный анализ (по Пирсону или Спирмену), либо дискриминантный анализ (ANOVA, ANCOVA), либо непарный  $t$  (тест Стьюдента).

3. Динамическое (продольное) исследование (*longitudinal study*) – проведение корреляционного или сравнительного анализа генотипов с данными многократных обследований испытуемых (анализируется эффект тренировки).

Ассоциативные исследования проводят с использованием различного числа маркеров (обычно в статьях указываются до 20 полиморфизмов).

Сравнительно недавно крупнейшие исследовательские центры и международные научные консорциумы начали использовать в таких исследованиях (*genome-wide association studies*) высокопроизводительное генотипирование на ДНК-микрочиповых платформах (полногеномное сканирование с применением до 2 млн генетических маркеров на одном чипе).

В основе ассоциации генетического маркера со спортивной деятельностью и различными признаками, характеризующими физическую работоспособность и свойства нервной системы человека, могут лежать три причины.

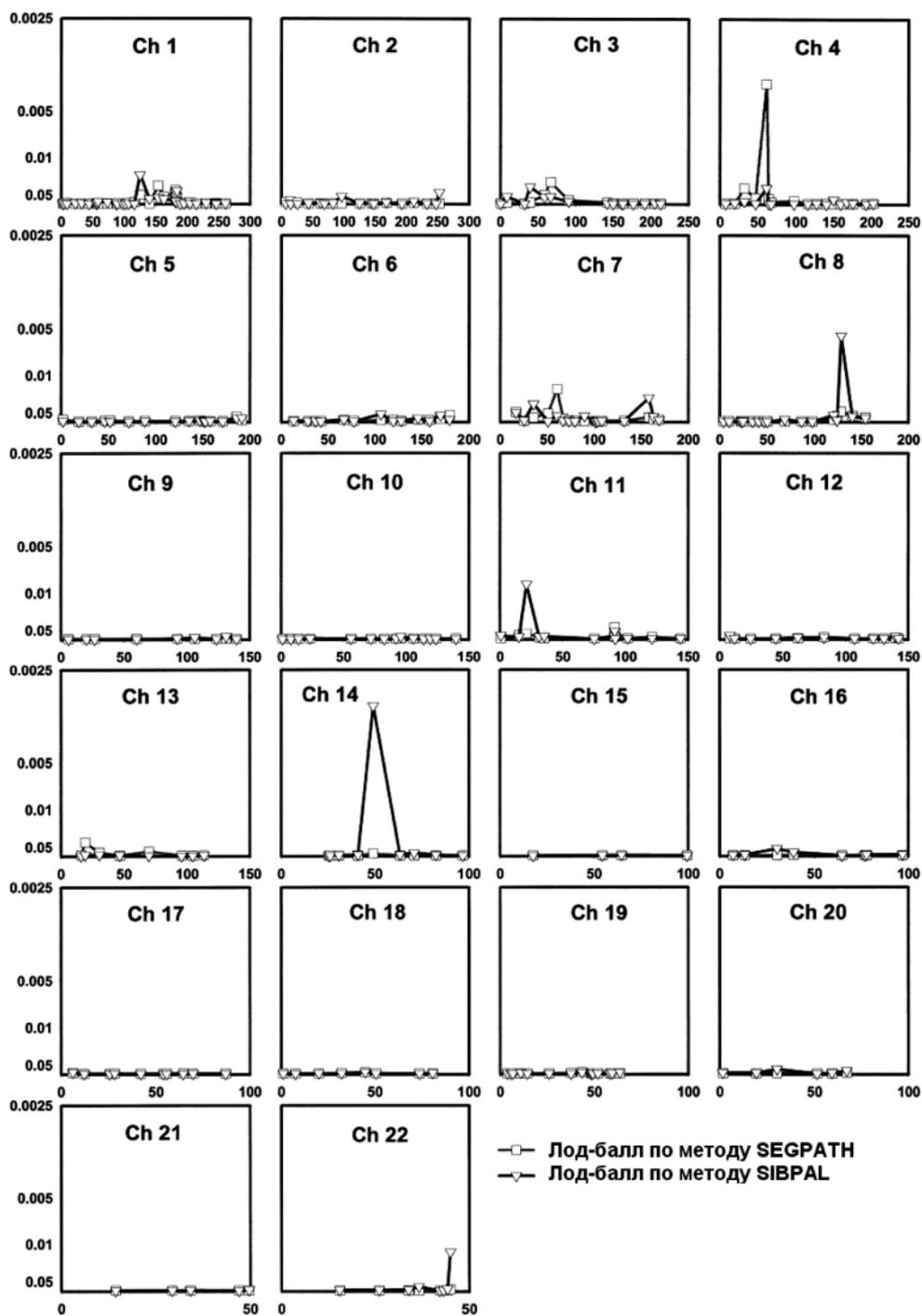
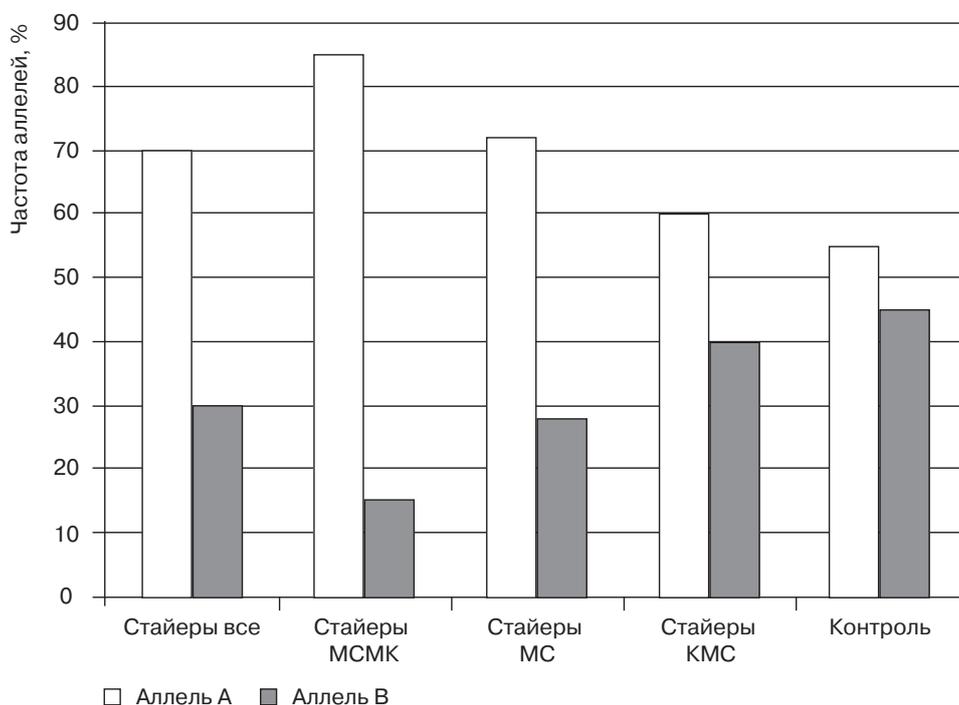


Рис. 16. Результаты анализа сцепления 289 генетических маркеров, локализованных в 22 аутосомах, с МПК у нетренированных лиц.  
 По оси Y: уровень значимости (P) для отдельных лод-баллов;  
 по оси X: дистанция в сантиморганах (cM) (по Vouchard C. et al., 2000)



**Рис. 17.** Пример распределения частот аллелей А и В гипотетического гена АВС у спортсменов и в контрольной выборке. Можно видеть, что аллель А превалирует в группе стайеров и имеет тенденцию к повышению по мере роста спортивной квалификации

*Во-первых*, наличие ассоциации может свидетельствовать о том, что ассоциированный локус и есть ген или один из генов, влияющих на развитие признака (пример: генотип *ACTN3 577XX* приводит к тому, что у носителя данной мутации белок альфа-актинин-3 не синтезируется, что может существенно снизить скоростные показатели скелетных мышц).

*Во-вторых*, причиной ассоциации может быть неравновесие по сцеплению между маркерным локусом и истинным локусом, детерминирующим развитие признака (два локуса наследуются неразрывно друг от друга в ряду поколений).

*В-третьих*, ассоциация может быть артефактом, возникшим вследствие подразделенности популяции.

Популяции человека, строго говоря, не являются панмиксными. В них всегда присутствует подразделенность, основанная на этнических, религиозных, социальных, культурных и других особенностях (Freedman M.L. et al., 2004). Если в одной субпопуляции одновременно наблюдается повышенная частота болезни (признака) и повышенная частота какого-то аллеля / маркера, то ассоциация болезни (признака) с этим аллелем будет установлена независимо от его положения.

В настоящее время существуют пакеты программ, позволяющие тестировать подразделенность популяций на основе геномных данных (Pritchard J.K., Rosenberg N.A., 1999; Pritchard J.K. et al., 2000). Чаще всего артефакты встречаются при множественном сравнении, при полногеномных исследованиях. Свыше 99% ассо-

циаций в таких случаях являются артефактами. Для их исключения необходимо повторять исследования на нескольких (от трех и более) выборках.

Исследования, проводимые в рамках спортивной генетики, по структуре можно классифицировать следующим образом (перечислены в порядке возрастания доказательности):

1) описание отдельных случаев (примеры: мальчик с двумя дефектными копиями гена миостатина имеет фенотип «силача»; мужчина, имеющий мутацию в гене рецептора эритропоэтина, является двукратным олимпийским чемпионом в лыжных дисциплинах) (Juvonen E. et al., 1991; De la Chapelle A. et al., 1993; Schuelke M. et al., 2004);

2) описание серии случаев (пример: описательная статистика комбинаций генотипов у членов олимпийской сборной команды по тяжелой атлетике);

3) исследование «случай – контроль» (см. выше);

4) аналитическое одномоментное исследование (см. выше);

5) проспективное динамическое исследование (см. выше);

6) метаанализ – обобщение результатов (количественный анализ) нескольких исследований. Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность (чувствительность) за счет увеличения размера выборки. Метаанализ используется для обобщения результатов многих испытаний, зачастую противоречащих друг другу (пример: обобщение данных исследования гена *ACE* у спортсменов по нескольким европейским популяциям).

**Формирование групп испытуемых. Стратификация.** Для того чтобы читатель мог оценить репрезентативность описываемой выборки, должен быть подробно описан способ формирования этой выборки. Исследователь должен использовать ясные и применимые на практике критерии включения в исследование и исключения его участников (Реброва О.Ю., 2006).

**Стратификация** (расслоение) – это выделение подвыборок (подгрупп) по какому-либо признаку (например, полу, возрасту, спортивной специализации, разряду), предположительно могущему повлиять на результаты исследования.

В исследованиях «случай – контроль» виды спорта подразделяют на различные группы в соответствии, например, с типом энергообеспечения тренировочной нагрузки (Ахметов И.И. и др., 2007). В этом случае в однородных группах спорта физиологические закономерности используемых в тренировочном процессе упражнений должны быть одинаковыми.

Помимо признаков, характеризующих развитие выносливости, быстроты и силы, принимают во внимание мощность выполняемой на тренировках работы с разделением на максимальную, субмаксимальную, большую, умеренную и переменную, а также цикличность нагрузки с разделением на циклическую (циклические виды спорта) и ациклическую работу (ациклические виды спорта) (табл. 11).

Любое исследование в зависимости от того, насколько надежны полученные в нем результаты и насколько они применимы в практике, можно охарактеризовать с двух точек зрения: достоверности (внутренней обоснованности) и обобщаемости (внешней обоснованности, применимости). *Достоверность* исследования определяется тем, в какой степени структура исследования соответствует поставленным задачам, а полученные результаты справедливы в отношении изучавшейся выборки. *Обобщаемость* отражает, в какой мере результаты данного исследования применимы к другим группам спортсменов, например к спортсменам другого пола, другой

Распределение основных видов спорта на группы (по И.И. Ахметову и др., 2007)

Группа	Характеристика тренировочной нагрузки: <i>характер, качество, мощность</i>	Основной источник энергии	Время выполнения соревновательного упражнения	Виды спорта
I	1. Циклическая 2. Выносливость 3. Умеренная	Жирные кислоты и гликоген	> 30 мин	Бег 15–20 км, дуатлон, велопоссе > 50 км, лыжные гонки 15–50 км, плавание 5–25 км, триатлон, марафон, спортивная ходьба, ультрамарафон, триатлон «Железный человек», лыжное двоеборье
II	1. Циклическая 2. Выносливость 3. Большая	Жирные кислоты и гликоген	5–30 мин	Биатлон-спринт, лыжные гонки 5–10 км, академическая гребля, велопоссе < 50 км, скоростной бег на коньках 5–10 км, плавание 800–1500 м, бег 3000 м с препятствиями, бег 5–10 км, маунтинбайк
III	1. Циклическая 2. Быстрога и выносливость 3. Субмаксимальная	Гликоген и лактат	45 с – 3–5 мин	Бег 800–1500 м, гребля на байдарках и каноэ, скоростной бег на коньках 1,5–3 км, плавание 200–400 м, шорт-трек, велосипед 1–4 км
IV	1. Ациклическая 2. Ловкость, быстрота, сила и выносливость 3. Переменная	АТФ, креатин-фосфат, гликоген и лактат	—	Баскетбол, бейсбол, бокс, борьба, дзюдо, ватерполо, верховая езда, волейбол, гандбол, коньки-многоборье, маунтинбайк, настольный теннис, парусный спорт, пятиборье, современное пятиборье, синхронное плавание, стрелковый спорт, рефби, таэквондо, теннис, футбол, фехтование, хоккей с шайбой
V	1. Ациклическая 2. Ловкость и сила 3. Максимальная	АТФ, креатин-фосфат и гликоген	—	Горнолыжный спорт, прыжки с трамплина, прыжки в воду, спортивная гимнастика, акробатика, фигурное катание
VI	1. Ациклическая 2. Сила и быстрога 3. Максимальная	АТФ, креатин-фосфат и гликоген	1–5 с	Тяжелая атлетика, силовое троеборье, бодибилдинг
VII	1. А. Циклическая / Б. ациклическая 2. Быстрога и сила 3. Максимальная	АТФ, креатин-фосфат и гликоген	2–45 с	А. Бег 100–400 м, скоростной бег на коньках 500–1000 м, плавание 50–100 м, велосипед 200–500 м Б. Метания диска, копьа, молота, толкание ядра, прыжок в длину, тройной, в высоту

популяции и т.п. Для повышения обобщаемости результатов своего исследования исследователи должны стремиться к тому, чтобы их выборка была случайна (в идеале) или хотя бы репрезентативна, т.е. соответствовала по основным характеристикам исследуемой популяции (Реброва О.Ю., 2006). Эти и другие нюансы, необходимые для правильного планирования и проведения эксперимента, а также описания результатов исследования в научных публикациях, подробно описаны в рекомендациях STREGA (*Strengthening the Reporting of Genetic Association studies*) (Little J. et al., 2009).

**Определение значимости полиморфизма гена в диагностике предрасположенности к спорту.** Регулярно в научных изданиях появляются новые данные об ассоциации того или иного полиморфизма гена с развитием и проявлением какого-либо физического качества. В этом случае очень важно в научно-практических целях научиться определять значимость конкретного генетического маркера в диагностике предрасположенности к спорту, и вообще к физической активности. На наш взгляд, для оценки значимости маркера в спорте необходимо учитывать три основных критерия:

1. Функциональную значимость ДНК-полиморфизма, зависящую от типа полиморфизма (инделы; миссенс-, сенс-, нонсенс-мутации; повторные полиморфизмы; сплайсинговые мутации и др.) и его локализации (промотор, UTR-регионы, интрон, экзон, спейсер). Как уже отмечалось в табл. 5, предполагаемый эффект полиморфизма на фенотип может быть очень низким (1 балл по 5-балльной шкале), низким (2 балла), умеренным (3 балла), высоким (4 балла) и очень высоким (5 баллов). Например, *ACE I* или *D* аллели – 3 балла, *ACTN3 R577* или *577X* аллели – 5 баллов.

2. Количество повторений результатов независимых исследований по типу «случай – контроль». Например, как минимум в 13 независимых исследованиях (13 баллов) было показано, что *ACE I* аллель превалирует у стайеров по сравнению с контрольной группой или спринтерами (аллель выносливости). В то же время, преобладание *ACTN3 R577* аллеля в группе спринтеров / силовиков по сравнению с контролем в 6 независимых исследованиях (6 баллов) дает основание считать его маркером быстроты и силы.

3. Число повторений результатов независимых исследований по типу «генотип – фенотип» (объектами исследований могут быть как спортсмены, так и индивиды с другими уровнями проявления физической активности). Например, в 17 независимых исследованиях (17 баллов) были получены данные о связи *ACE I* аллеля с высокими значениями прямых или косвенных показателей выносливости (аэробные возможности, преобладание медленных мышечных волокон и др.). Для *ACTN3 R577* аллеля была показана связь с высокими анаэробными возможностями, высокими скоростно-силовыми показателями и преобладанием быстрых мышечных волокон в 11 исследованиях (11 баллов).

Таким образом, чем больше баллов набирает определенный генетический маркер по каждому критерию, тем в меньшей степени он может считаться ложноположительным (результат артефакта) и тем в большей степени он является значимым и надежным для диагностики предрасположенности к занятиям различными видами спорта.

Для удобства значимость маркера можно обозначать в виде формулы ABC, где А – предполагаемый эффект полиморфизма (баллы: от 1 до 5); В – число независимых исследований по типу «случай – контроль», в которых были показаны схожие ре-

зультаты (баллы: от 0 до n); C – число независимых исследований по типу «генотип – фенотип», где были показаны схожие результаты (баллы: от 0 до n).

Из приведенных выше примеров следует, что оценка значимости для *ACE I* аллеля –  $A_3B_{13}C_{17}$ , а для *ACTN3 R577* аллеля –  $A_5B_6C_{11}$  (подробнее см. главу IV).

В расширенном варианте этой формулы можно также учитывать другие критерии, такие, как число исследований (по типу «случай – контроль» или «генотип – фенотип») с противоречивыми (например, в двух работах была обнаружена более низкая частота *ACE I* аллеля в группе стайеров по сравнению с контролем) либо отрицательными (например, в трех работах не была выявлена связь *ACE I* аллеля с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости) данными (Taylor R.R. et al., 1999; Rankinen T. et al., 2000; Lucia A. et al., 2005; Scott R.A. et al., 2005; Amir O. et al., 2007).

Важно отметить, что данные такого типа (противоречивые, отрицательные) исследователи публикуют редко, либо редакции журналов принимают их к публикации не часто (обоснование редакционного совета: отсутствие актуальности, новизны и др.). В этом случае об истинном числе таких работ приходится только догадываться, что делает оценку значимости определенного маркера менее объективной.

---

---

**Глава III**

---

---

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

С появлением молекулярной генетики методы генетических исследований принципиально обогатились. От привычных (по учебным пособиям) морфологических (цвет глаз, пальцевые узоры, конституция тела) и биохимических (группа крови) признаков перешли к непосредственному изучению собственно молекулы ДНК. Молекулярно-генетические методы – большая и разнообразная группа методов, предназначенная для выявления вариаций (повреждений) в структуре участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы), изучения степени экспрессии генов, а также для расшифровки первичной последовательности оснований. В основе этих методов лежат генно-инженерные манипуляции с ДНК и РНК.

В данной главе описаны различные способы выделения ДНК из биологического материала, а также простые методы определения ДНК-полиморфизмов, которые можно применять в лабораториях со средним бюджетом. Здесь лишь коротко отметим о постепенном внедрении новейших ДНК-технологий в практику спортивной науки, которые способствуют, во-первых, значительному увеличению объема работы лабораторий и, во-вторых, существенному снижению себестоимости одного генетического анализа. Речь идет об использовании высокопроизводительного генотипирования на ДНК-микрочиповой платформе различных фирм («Affymetrix», «Illumina» и др.). Преимущество микрочипов заключается в том, что на их платформах небольших размеров расположены сотни тысяч ячеек, которые содержат специфические олигонуклеотиды для детекции отдельных полиморфизмов генов. Такая технология снижает в тысячи раз как длительность анализа, так и себестоимость по сравнению с обычной полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Можно предположить, что с применением этих технологий молекулярная генетика спорта в дальнейшем получит стремительное развитие, будет выявлено большинство значимых для спорта полиморфизмов генов и будут разработаны диагностические комплексы («спортивные микрочипы») для определения наследственной предрасположенности к занятиям отдельными видами спорта.

---

## **1. РАБОТА С БИОЛОГИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ**

---

### **1.1. Забор и хранение биологического материала**

Исходный этап всех молекулярно-генетических методов – это получение образцов ДНК. Источником геномной ДНК могут быть любые ядросодержащие клетки. В спортивной практике чаще используют лейкоциты, буккальные клетки (клетки эпителия щеки) и эпителиальные клетки волосяной луковицы (при необ-

ходимости длительной транспортировки биоматериала). Возможность проведения молекулярно-генетического анализа с небольшим количеством легкодоступного биологического материала является методическим преимуществом методов данной группы. Выделенная ДНК одинаково пригодна для проведения различных исследований и может долго сохраняться в замороженном виде. В зависимости от того, какие клетки исследователь собирается получить, выделяют способы забора биологического материала.

1. **Смыв эпителиальных клеток ротовой полости.** После гигиены полости рта испытуемому предлагается в течение минуты интенсивно, с использованием языка, полоскание рта 10 мл физиологического раствора с добавлением 2 мМ ЭДТА. После полоскания рта раствор сливается обратно в пронумерованную пробирку с крышкой. Пробы с биологическим материалом хранят при 20°C до выделения ДНК. Следует отметить, что ДНК из такого биоматериала необходимо выделять как можно быстрее в связи с наличием в нем богатой микрофлоры (приводит к деградации ДНК). Существенные недостатки такого способа забора клеток – это высокая вероятность контаминации (смешения) биопроб, а также неудобства, возникающие при сливании испытуемым смеси физиологического раствора и слюнной жидкости обратно в пробирку.

2. **Соскоб эпителиальных клеток ротовой полости.** После гигиены полости рта испытуемому предлагается протирание зондом (щеточкой) внутренних щечных поверхностей в течение 2–3 мин (избегать контакта зонда с зубами), после чего зонд опускают в микропробирку со специфической транспортной средой (содержит компоненты, подавляющие рост микроорганизмов) объемом 300 мкл и активным взбалтыванием переводят клетки с поверхности зонда в жидкость. Пробы до выделения ДНК хранят при 20°C. Это более гигиеничный способ забора буккальных клеток, однако их получается значительно меньше, чем при смыве с помощью физиологического раствора.

3. **Забор венозной крови.** Венозная кровь, из которой получают лейкоциты (в зрелых эритроцитах ядра не содержатся), является приоритетным биоматериалом для дальнейшего проведения генетического анализа. В норме она не содержит микрофлоры и из нее получают достаточное количество лейкоцитов. Однако не всегда спортсмены или их тренеры соглашаются на сдачу венозной крови (капиллярная кровь, хоть и содержит небольшое количество лейкоцитов, ее забор все же не является эффективным способом получения достаточного количества клеток, содержащих ядра).

Забор крови производится натошак из локтевой вены одноразовой иглой (диаметр 0,8–1,1 мм) в одноразовый шприц объемом 5 мл или специальную вакуумную систему типа «Venoject» (с ЭДТА). При заборе в шприц кровь из него аккуратно (без образования пены) переносится в одноразовую пробирку с антикоагулянтом (6% раствор ЭДТА в соотношении 1:19 или 3,8% раствор цитрата Na в соотношении 1:9; гепарин в качестве антикоагулянта использовать нельзя).

Пробирка закрывается пробкой и переворачивается несколько раз (для перемешивания с антикоагулянтом).

Пробирку с кровью до исследования хранят в холодильнике при +4–+8°C (желательно не больше двух суток).

Можно выделить из крови лейкоциты, заморозить их и периодически использовать порции лейкоцитов для выделения из них ДНК.

## 1.2. Выделение ДНК из биологического материала

Существует множество методов выделения ДНК из доступного биоматериала (фенольная экстракция, щелочная экстракция, сорбентный способ, экспресс-методы и др.). Все они подробно описаны в соответствующих руководствах, в прилагаемых инструкциях к коммерческим наборам (китам), а также частично на сайте [www.molbiol.ru](http://www.molbiol.ru). Приведем некоторые из них.

**Выделение ДНК из буккальных клеток методом щелочной экстракции.** Метод щелочной экстракции ДНК применяют в случае использования в качестве биологического материала смыва эпителиальных клеток ротовой полости.

Содержимое пробирок со смесью физиологического раствора и слюнной жидкости сливают в пронумерованные 1,5-миллиметровые микропробирки для накопления клеток буккального эпителия.

Для этого клетки осаждают центрифугированием в течение 10 мин при 12 000 об./мин, а супернатант удаляют в колбу-ловушку, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы.

При необходимости эту процедуру повторяют 2–3 раза (для достаточного накопления клеток). К осадку добавляют 1 мл физиологического раствора, содержащего 10 мМ ЭДТА, и перемешивают на вортексе. После последующего центрифугирования проб в течение 10 мин при 12 000 об./мин супернатант удаляют вакуумным отсасывателем, а к осадку добавляют 0,5 мл 20 мМ NaOH. Далее пробы тщательно перемешивают на вортексе и устанавливают в твердотельный термостат на 20 мин при температуре 95°C. После охлаждения пробы центрифугируют в течение 10 мин при 12 000 об./мин для осаждения белков и продуктов распада клеток.

Супернатант с растворенной в нем ДНК забирают отдельным наконечником и переливают в новые маркированные пробирки. Для нейтрализации щелочного раствора с ДНК в пробы добавляют 4 мкл 1М HCl. По окончании этой процедуры пробы готовы к постановке ПЦР.

Микропробирки с ДНК хранят при 20°C либо при более низких температурах. Постоянная разморозка раствора с ДНК для дальнейшей работы с ней приводит к деградации ДНК, поэтому сразу после выделения ДНК общий раствор необходимо разделить на несколько частей (разаликвотить) и размораживать только отдельные пробирки с ДНК. Срок годности проб ДНК, выделенных методом щелочной экстракции, при соблюдении условий хранения составляет не менее 5 лет.

**Выделение ДНК из эпителиальных клеток ротовой полости сорбентным способом.** Сорбентный метод применяется для выделения ДНК из эпителиальных клеток, полученных с помощью соскоба одноразовыми стерильными зондами.

ДНК выделяют сорбентным способом в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту «ДНК-сорб-А» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ). Микропробирки с пробами (содержат соскобленные клетки и транспортную среду) центрифугируют в течение 10 мин при 12 000 об./мин. Супернатант удаляют вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника, а к осадку добавляют 300 мкл лизирующего раствора. Далее пробы тщательно перемешивают на вортексе и устанавливают в твердотельный термостат на 5 мин при 65°C. Лизат центрифугируют в течение 5 мин при 12 000 об./мин.

Супернатант забирают отдельным наконечником и переливают в новые маркированные пробирки, содержащие 20 мкл ресуспендированного сорбента. Пробы

с сорбентом перемешивают на вортексе, оставляют на 2 мин на штативе, затем вновь перемешивают и оставляют на 5 мин.

Далее пробы центрифугируют в течение 30 с при 5000 об./мин, супернатант удаляют вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника, а к осадку добавляют 500 мкл отмывочного раствора и перемешивают на вортексе. После этого пробы центрифугируют в течение 30 с при 10 000 об./мин, супернатант удаляют вакуумным отсасывателем с использованием отдельного наконечника, и отмывку повторяют.

Супернатант после отмывки удаляют полностью, а микропробирки с открытыми крышками устанавливают в твердотельный термостат на 10 мин при 65 °С до полной просушки сорбента, содержащего очищенную ДНК.

Затем в пробирки добавляют 50–100 мкл ТЕ-буфера для элюции ДНК, перемешивают на вортексе и помещают в термостат при 65 °С на 5 мин, периодически встряхивая на вортексе. Микропробирки центрифугируют при 12 000 об./мин в течение 1 мин, после чего супернатант содержит ДНК, готовую к постановке ПЦР. Общий раствор необходимо разделить на аликвоты, и для работы с ДНК размораживать только отдельные аликвоты.

Срок годности проб ДНК, выделенных сорбентным способом, при соблюдении условий хранения, по заявлению производителя, составляет не менее 1 года.

**Выделение ДНК из лейкоцитов крови сорбентным способом.** Сорбентный метод также может применяться для выделения ДНК из лейкоцитов после взятия венозной крови. В этом случае ДНК выделяют сорбентным способом в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту «ДНК-сорб-Б» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ).

Комплект «ДНК-сорб-Б» отличается от «ДНК-сорб-А» наличием добавочного отмывочного раствора (отмывочный раствор II). В этой связи выделение ДНК из лейкоцитов крови аналогично процедуре, описанной выше (с применением комплекта «ДНК-сорб-А»), но дополняется промыванием с помощью отмывочного раствора II.

Общий раствор необходимо разделить на аликвоты, и для работы с ДНК размораживать только отдельные аликвоты.

Срок годности проб ДНК, выделенных сорбентным способом, при соблюдении условий хранения, по заявлению производителя, составляет не менее 1 года.

---

## 2. ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР) И РЕСТРИКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

---

### 2.1. Основные принципы ПЦР

Аmplифицировать (размножить) определенный небольшой участок (100–500 п.н.) генома (так называемое молекулярное клонирование) можно с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (рис. 18), изобретенного в 1983–1985 гг. К. Мюллисом (в 1993 г. за разработку метода ПЦР К. Мюллис получил Нобелевскую премию).

Исходную молекулу ДНК прогревают, чтобы разрушить водородные связи, соединяющие комплементарные цепи. Затем реакционную смесь охлаждают в при-

сутствии двух коротких (12–45 п.н.) фрагментов ДНК, один из которых комплементарен участку ДНК слева от изучаемого локуса, а второй – участку другой нити справа от изучаемого локуса (Жимулев И.Ф., 2006). Эти фрагменты, называемые *праймерами*, связываются с соответствующими участками ДНК и задают точку начала синтеза новой комплементарной нити на матрице ДНК. Осуществляет этот синтез термостабильный фермент *Taq*-ДНК-полимераза.

В следующем цикле реакционную смесь с полученными нитями ДНК снова прогревают, и вновь синтезированные нити ДНК используют в качестве матрицы. Новая порция праймеров связывается с соответствующими участками, и происходит новый цикл синтеза (рис. 18).

В живой клетке ДНК-полимераза осуществляет редупликацию ДНК при делении клетки, т.е. полностью воспроизводит геномную ДНК.

При проведении ПЦР синтезируется только небольшой фрагмент, расположенный между двумя праймерами. За 30 циклов число синтезированных фрагментов составит около 1 млрд.

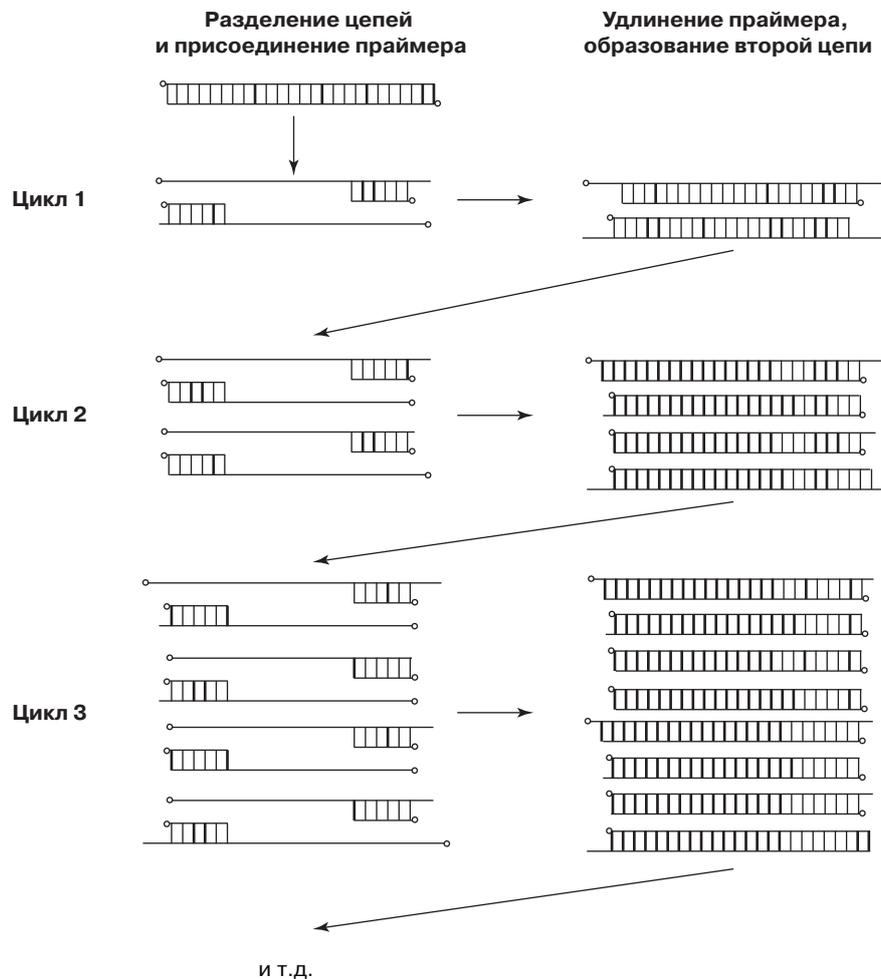
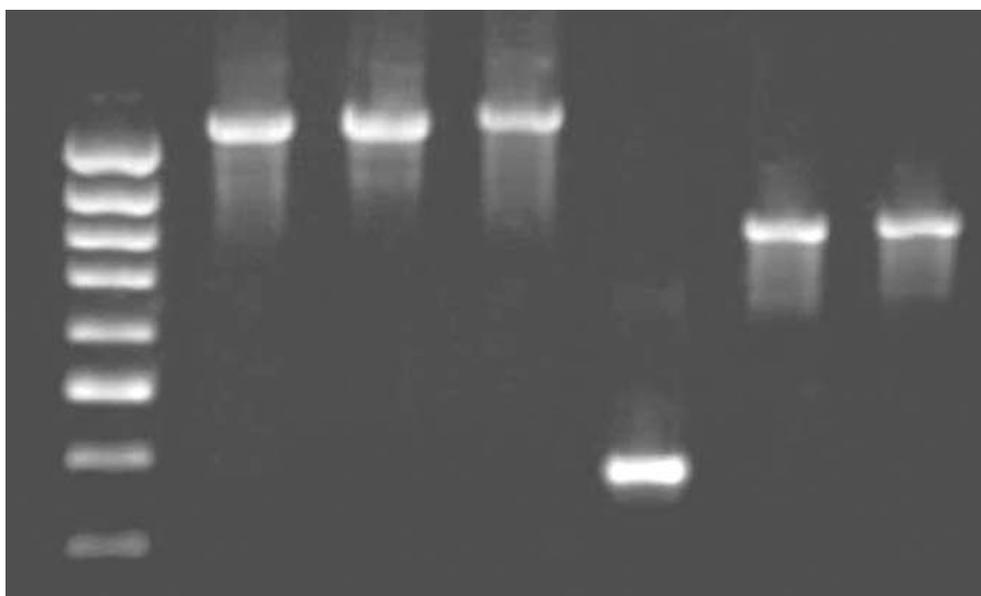


Рис. 18. Схема полимеразной цепной реакции (по Mullis К.В., 1990)

Смесь прогревают при 94–95°C, а охлаждают при 60°C (делается это автоматически с помощью амплификаторов). Для определения размера полученных ПЦР-фрагментов (ампликонов) их разделяют с помощью электрофореза в агарозном или полиакриламидном (ПААГ) гелях. Через гель с образцами ДНК пропускают постоянный электрический ток. При этом, поскольку молекулы ДНК несут отрицательный заряд, фрагменты ДНК движутся к аноду. Чем меньше фрагмент, тем быстрее он преодолевает поры в геле и движется в нем и, соответственно, тем дальше уходит от линии старта. Такой процесс разделения фрагментов ДНК в геле называется *электрофорезом*. При этом все фрагменты ДНК из одной пробы движутся по одной и той же «дорожке» на геле, а фрагменты одного размера движутся с одинаковой скоростью и после окрашивания специальным красителем выглядят как тонкая полоска (бэнд) в геле. Для установления длины ПЦР-фрагментов проводят калибровку с помощью ДНК с известными молекулярными массами (ДНК-маркерами) (рис. 19).



**Рис. 19.** Результат электрофоретического разделения продуктов ПЦР в агарозном геле.  
Слева: маркерные бэнды с известной молекулярной массой

*Пример.*

**Определение rs4253778 G/C полиморфизма гена *PPARA*** (по И.И. Ахметову, 2006).

G/C полиморфизм гена *PPARA* (rs4253778) определяют с помощью двухпраймерной системы:

1. Прямой праймер (PAF): 5'-ACAATCACTCCTTAAATATGGTGG-3';
2. Обратный праймер (PAR): 5'-AAGTAGGGACAGACAGGACCAGTA-3'.

Реакционная смесь для ПЦР может состоять из следующих компонентов (количество отдельных компонентов может варьировать):

Деионизированная вода	6,0 мкл
Буфер 10-кратный	1,5 мкл

dNTP (5мМ)	1,5 мкл
Праймер PAF	0,5 мкл (4 пМ)
Праймер PAR	0,5 мкл (4 пМ)
Taq-полимераза	0,2 мкл (1 ед.).

Для амплификации специфических фрагментов гена *PPARA* в реакционную смесь добавляют  $\approx 100$  нг (2–3 мкл) ДНК и используют следующий температурный режим ПЦР на термоциклере (например, «Терцик»):

1	95 °С – 5 мин	1 цикл
<hr/>		
2	95 °С – 1 мин 60 °С – 1 мин 72 °С – 1 мин	30 циклов
<hr/>		
3	72 °С – 5 мин	1 цикл

Продуктами амплификации данной ПЦР являются фрагменты ДНК длиной 266 п.н. Наличие замены нуклеотида G на C в 2528 положении 7 интрона гена *PPARA* создает для эндонуклеазы *Taq I* сайт рестрикции (T↓CGA) (рис. 20).



**Рис. 20.** Места отжига праймеров PAR и PAF, а также сайт рестрикции для эндонуклеазы *Taq I* (полиморфизм rs4253778 гена *PPARA*) (по И.И. Ахметову, 2006)

## 2.2. Анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов

Ферменты рестрикции стали эффективным инструментом генетического анализа. Они позволяют превращать молекулы ДНК очень большого размера в набор фрагментов длиной от нескольких десятков до нескольких тысяч оснований. С помощью метода электрофореза в агарозном геле или ПААГ фрагменты ДНК, различающиеся по размеру, можно легко разделить, а затем исследовать каждый фрагмент отдельно. Короткие фрагменты мигрируют намного быстрее, чем длинные.

**Эндонуклеазы рестрикции** (или рестриктазы, лат. *restrictio* – ограничение) – группа ферментов, относящихся к классу гидролаз, катализируют реакцию гидролиза нуклеиновых кислот.

В отличие от экзонуклеаз рестриктазы расщепляют нуклеиновые кислоты не с конца молекулы, а в середине. При этом каждая рестриктаза узнает определенный участок ДНК длиной от четырех пар нуклеотидов и расщепляет нуклеотидную цепь внутри участка узнавания или вне его.

Выделяют три класса эндонуклеаз рестрикции:

- 1) ферменты, узнающие специфическую последовательность сайта, но разрывающие нить ДНК в произвольной точке;
- 2) ферменты, расщепляющие ДНК в строго определенной точке по отношению к сайту узнавания;
- 3) ферменты промежуточного типа, разрывающие нить ДНК в нескольких точках на разном удалении от сайта узнавания. При этом образуются фрагменты ДНК либо с ровными (тупыми) концами, либо с выступающими (липкими) 5'- или 3'- концами.

В практической молекулярной биологии чаще всего используются рестриктазы II класса.

Вот названия некоторых рестриктаз, которые используются для определения полиморфизмов генов: BstDEI (*ACTN3* R577X и *TEAM* Ser12Thr), BstNSI (*AMPD1* Q12X), NmuCI (*HIF1A* Pro582Ser), ApaI (*NEATC4* Gly160Ala), TaqI (*PPARA* rs4253778 G/C), BseLI (*PPARD* +294T/C), Bsh1236I (*PPARG* Pro12Ala), MspI (*PPARGC1A* Gly482Ser), PspN4I (*PPARGC1B* Ala203Pro), VspI (*PPP3R1* 5I/5D), HincII (*UCP2* Ala55Val), SmaI (*UCP3*-55C/T), BslF I (*VEGFA*-634 G/C).

Как уже было подробно описано выше, к одним из геномных полиморфизмов относят качественные замены отдельных нуклеотидов (снипы), приводящие к появлению полиморфных сайтов рестрикции. Полиморфизм в сайтах рестрикции связан с присутствием нейтральных (значительно реже негативных) точковых мутаций, локализованных, как правило, в уникальных последовательностях некодирующих участков ДНК. Спонтанные мутации, возникающие в сайтах узнавания для определенных рестриктаз, делают их резистентными к действию этих ферментов. Аналогичным образом при таких заменах могут создаваться новые сайты рестрикции.

Мутационная изменчивость в сайтах рестрикции может быть легко обнаружена по изменению длины рестрикционных фрагментов ДНК.

Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, так называемый ПДРФ-анализ (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP analysis), включает следующие этапы: выделение геномной ДНК, специфическую амплификацию участка ДНК (проведение ПЦР), рестрикцию амплифицированных участков специфической эндонуклеазой, электрофоретическое разделение образующихся фрагментов ДНК и идентификацию фрагментов ДНК (установление их длины с помощью ДНК-маркеров).

При отсутствии сайта узнавания в исследуемой области ДНК размеры амплифицированного фрагмента не изменятся после его обработки соответствующей эндонуклеазой, тогда как при полном соответствии полиморфной области сайту рестрикции образуются два фрагмента меньшей длины.

У гетерозигот будут присутствовать 3 фрагмента, один из которых по длине будет соответствовать размеру амплификата до рестрикции, плюс 2 маленьких фрагмента с той же суммарной длиной. Таким образом, трем возможным генотипам будут соответствовать три различных варианта электрофореграмм.

*Пример.*

**Проведение ПДРФ-анализа (на примере определения rs4253778 G/C полиморфизма гена *PPARA*; продолжение)** (по И.И. Ахметову, 2006).

Инкубацию рестрикционной смеси с продуктами амплификации (5 мкл) проводят в отдельной пробирке в термостате при 65 °С (на ночь).

Состав рестрикционной смеси (количество отдельных компонентов может варьировать):

Деионизированная вода	7,5 мкл
У буфер («СибЭнзим»)	1,5 мкл
<i>Taq I</i> («СибЭнзим»)	0,2 мкл (2 ед.).

Наличие сайта рестрикции обуславливает разделение ампликонов (265 п.н.) на два фрагмента длиной 216 и 50 п.н. Анализ длины рестрикционных продуктов проводится электрофоретическим разделением в 8% ПААГ либо в агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора. В качестве маркера молекулярного веса используют различные коммерческие наборы.

Генотипу GG соответствуют нерестрицированные фрагменты длиной 266 п.н., генотипу GC – три фрагмента длиной 266, 216 и 50 п.н., а генотипу CC – два фрагмента длиной 216 и 50 п.н. Результаты электрофореза заносятся в рабочий журнал и фотодокументируются с помощью цифровой фотокамеры.

### 2.3. Подбор условий ПЦР

**Подбор праймеров.** Нуклеотидные последовательности праймеров (16–40 п.н.) обычно ищут в научной литературе (однако нередко последовательности праймеров публикуют с ошибками, наличие которых проверяется через электронную систему BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)), либо запрашивают у авторов публикаций, либо подбирают самостоятельно с использованием ряда программ (подробности на сайте [molbiol.ru](http://molbiol.ru)).

Например, одна из методологий подбора праймеров предполагает следующие этапы: 1) поиск нуклеотидной последовательности нужного полиморфного участка ДНК (через электронную базу полиморфизмов, расположенную по адресу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=snp>); 2) проведение разметки фрагмента ДНК (150–300 п.н.), в котором содержится полиморфный участок. Концевые участки (вверх и вниз по течению) этого фрагмента (места отжига праймеров) и будут основой для подбора праймеров, при этом прямой праймер будет идентичен нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК, а обратный праймер должен читаться наоборот и состоять из комплементарных нуклеотидов (например, ATGC → CGTA (чтение наоборот) → GCAT (комплементарная последовательность)). Также см. рис. 20.

При выборе праймеров необходимо соблюдать следующие правила:

1. Соотношение АТ и GC нуклеотидов в праймере должно быть примерно 1:1.
2. Праймеры не должны быть само- и взаимокompлементарными.
3. Концы праймеров могут быть не комплементарны матричной ДНК в том случае, если необходимо создать искусственный сайт рестрикции (рис. 21).
4. Для улучшения качества отжига рекомендуется подбирать праймеры так, чтобы последние несколько нуклеотидов 3'-конца праймера содержали GC-основания.
5. Праймеры должны быть высокоспецифичными и не приводить к амплификации других участков ДНК. Специфичность праймеров можно проверить с помощью программы BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Праймеры для амплификации специфических участков некоторых генов

Ген/ полиморфизм	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>ACE1/D</i>	CTGGAGACCCATCCCATCCCTTTCT	CTGGAGACCCATCCCATCCCTTTCT
<i>ACTN3 R57X</i>	CTGTTGCCCTGTGGTAAAGTGGG	TGGTCAACAGTATGCAGGAGGG
<i>ADRB2 Gly16Arg</i>	CAGCCAGTGGCTCACCTGCC	CCAGTAAAGTGAATGAACTAGTT
<i>AMPD1 Q12X</i>	CTTCATACAGCTGAAGAGACA	GAATCCAGAAAAGCCATGAGC
<i>AR (CAG)n</i>	GCTGTGAAGGTTGCTGTCTCAT	TCCAGAACTGTTCSSAGAGCGTGC
<i>BDKRB +9/-9</i>	TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG	AGCGGCATGGGCACCTTCSAGT
<i>HIFA Pro582Ser</i>	GACTTTGAGTTTCACTTGTTT	ACTTGGGCTTTCAGGGCTTGGGAACTGCTT
<i>MTHFR C677T</i>	TGAAGGAGAAGGTGCTGCGGGA	AGGACGGTGGCGGTGAGAGTG
<i>NEATC4 Gly160Ala</i>	CCCAGCATCCGCATCAC	TAGTCSAGACTCCACCTCGTCGC
<i>NOS3 Glu298Asp</i>	AAGCCAGGAGACAGTGGATGGA	CCCAGTCAATGCCCTTGGTGTCTCA
<i>PPARA rs4253778 G/C</i>	ACAAATCACTCCTTAAATATGGTGG	AAGTAGGGACAGACAGGACCCAGTA
<i>PPARD +294T/C</i>	GCTTCCCTCCTGTGGCTGCTCCATG	CCATGGTATAGCACTGCAGGAACTA
<i>PPARG Pro12Ala</i>	GCCAAATTCAGCCCAATC	GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAAGTGAAGGAAATCGCTTTCCG
<i>PPARGC1A Gly482Ser</i>	GAGCCGAGCTGAACAAGCAC	GGAGACACATTTGAAACAATGAATAGGATTG
<i>PPARGC1B Ala203Pro</i>	GTGGGGCTTTGTCAAGTGAAT	ACCCCGATCCTGGCAGGGCAGCACTG
<i>PPP3R1 51/5D</i>	GCCCATGTTAAATGTACAC	GCTGGAAGATCACACCAAT
<i>TEAM Ser12Thr</i>	CCAGGAGGCTCTCCGAGATTGG	ACCAGGGTGACTCTGAACTCCTA
<i>UCP2 Ala55Val</i>	CTGGAGTCTCGATGGTGTCTAC	CACCCGGTACTGGGCGGTTG
<i>UCP3-55C/T</i>	GAGCTATAATAAAGCACCCCAAGT	TCTGCTGCTTCTGGCTTGGCAGTGGTCTTATACACCC
<i>VEGFA-634 G/C</i>	GTAGCAAGAGCTCCAGAGAGAAGT	TGGACGAAAAGTTTCAAGTGGGACG

**GCCAATTCAAGCCCAGTCC**TTTCTGTGTTTATCCCATCTCTCCCAAAT  
 Место отжига праймера PG-F  
 ATTTGGAAACTGATGTCTTGACTCATGGGTGATTACAAAATTCTGTTA  
 CTTCAAGTCTTTTTCTTTAACGGATTGATCTTTTGCTAGATAGAGACAA  
 AATATCAGTGTGAATTACAGCAAACCCCTATTCCATGCTGTTATGGGTG  
 AAACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]**CCGAAAGCGATTCC**TTCA  
 Искусственный  
 сайт рестрикции  
**CTGATACACTGTCTGCAAAACATATC**  
 Место отжига праймера PG-R

**Рис. 21.** Места отжига праймеров PG-F и PG-R, а также искусственный сайт рестрикции для эндонуклеазы *Bsh1236I* (полиморфизм rs1801282 гена *PPARG*)

**Расчет оптимальной температуры отжига праймера.** Для точного расчета оптимальной температуры отжига праймера (по его нуклеотидному составу) существует множество различных программ и алгоритмов.

Упрощенный же расчет можно провести, используя приведенные ниже формулы:

1)  $T_m = [(A+T) \times 2^\circ\text{C}] + [(G+C) \times 4^\circ\text{C}]$  (если суммарная длина олигонуклеотида не превышает 20 оснований);

2)  $T_m = 22 + 1,46 ([2 \times (G+C)] + (A+T))$  (если суммарная длина олигонуклеотида составляет 20–30 оснований).

В любом случае расчетная температура отжига праймера будет приблизительной и требует экспериментальной оптимизации.

В табл. 12 представлены нуклеотидные последовательности праймеров для некоторых полиморфизмов генов, изучаемых спортивными генетиками.

Праймер PG-F: 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3', праймер PG-R: 5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3' (предпоследний нуклеотид в праймере PG-R (C) не комплементарен амплифицируемому отрезку ДНК, но необходим для искусственного создания сайта рестрикции CG↓CG) (по И.И. Ахметову, 2006)

### 3. ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

**Метод ПЦР** в режиме реального времени (ПЦР-РВ; *Real Time PCR*) представляет собой проведение полимеразной цепной реакции с регистрацией накопления ДНК в ходе реакции.

Данный метод занимает лидирующие позиции среди методов, используемых в научно-исследовательских и диагностических лабораториях. Регистрация накопления продуктов ПЦР в ходе реакции позволяет избежать отдельной стадии определения результатов, исключить контаминацию (Walker N.J., 2002).

Для регистрации накопления ДНК применяют детектирующие амплификаторы-термоциклеры, оборудованные флуоресцентным детектором, позволяющим детектировать репортерную флуоресценцию в реакционных пробирках.

Результат работы прибора: информация о зависимости уровня репортерной флуоресценции от цикла амплификации.

В качестве флуоресцентных меток можно использовать интеркалирующие флуоресцентные агенты, меченные флуоресцентными агентами праймеры, мечен-

ные флуоресцентными агентами олигонуклеотиды и различные комбинации этих методов (Morrison T.V. et al., 1998).

**Разновидности флуоресцентных меток для ПЦР-РВ.** Интеркалирующие флуоресцентные агенты связываются с двухцепочечной ДНК, в результате чего значительно возрастает уровень флуоресценции.

Наиболее часто используемый краситель данного типа – SYBR Green.

Недостатком интеркалирующих красителей является их неспецифичность. Меченые олигонуклеотидные пробы используют в технологиях: TaqMan, Molecular Beacons и LightCycler.

**TaqMan ПЦР** основан на использовании 5'-экзонуклеазной активности полимеразы. В реакционную смесь добавляют ДНК-пробы, меченные на 5'-конце флуоресцентным красителем, а на 3'-конце – фосфатной группой и гасителем флуоресценции. Пробы комплементарны участку амплифицируемой области. Гаситель поглощает испускаемое флуоресцентной меткой излучение, а фосфатная группа в 3'-положении блокирует полимеразу. При отжиге праймеров проба количественно связывается с комплементарным участком ДНК.

Во время стадии элонгации полимеразы синтезирует комплементарную цепь ДНК и, дойдя до участка, гибризованного с пробой, начинает расщеплять пробу за счет 5'-экзонуклеазной активности.

В результате флуоресцентная метка отделяется от гасителя, и ее свечение может быть детектировано. Таким образом, увеличение флуоресценции будет прямо пропорционально количеству наработанного ПЦР-продукта.

**Molecular Beacons** отличается от TaqMan тем, что концы пробы (на которых находятся соответственно метка и тушителем флуоресценции) комплементарны друг другу.

В результате при температуре отжига праймеров они образуют шпильку с петлей, комплементарной матрице. При гибридизации пробы с матрицей вторичная структура разрушается, флуоресцентная метка и тушитель расходятся в разные стороны, и флуоресценция от метки может быть детектирована.

В методике **Light Cycler** используются две пробы, меченные флуоресцентной меткой.

Принцип метода заключается в переносе энергии от одного флуорофора на 3'-конце первой пробы ко второму флуорофору, находящемуся на 5'-конце второй пробы, который происходит в том случае, когда расстояние между флуорофорами составляет 1–3 нуклеотида, то есть при специфичной гибридизации проб на матрице.

В связи с высокой трудоемкостью отладки методов с использованием меченых праймеров и олигонуклеотидов для исследовательской деятельности наиболее целесообразным является использование метода с интеркалирующим красителем.

**Аллель-специфичная ПЦР-РВ.** Принцип аллель-специфичной ПЦР-РВ заключается в том, что Taq-полимеразы с различной эффективностью достраивает полностью и частично комплементарную матрицу последовательность (Кофиади И.А., Ребриков Д.В., 2006).

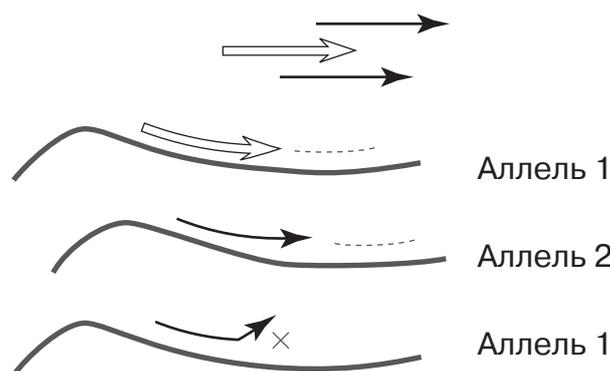
Для идентификации аллелей проводят ПЦР с праймерами, каждый из которых полностью совпадает только с одним из вариантов последовательности. Варибельный нуклеотид располагают в 3'-концевой части аллель-специфичного праймера. Если анализируемый образец содержит только один вариант последовательности

(то есть гомозиготен по данному полиморфизму), продукт, синтезируемый с полностью комплементарного матрице праймера, образуется в ПЦР существенно раньше, нежели продукт с частично некомплементарного праймера. Если же анализируют гетерозиготный образец, и тот, и другой праймер сработает примерно одинаково.

Для большинства вариантов метода принципиально использование в ПЦР ферментов, лишенных 3'-экзонуклеарной активности.

Разница в количестве продукта с каждого из аллель-специфичных праймеров определяется на первых циклах реакции, поскольку различие вносит лишь отжиг праймеров на исходную молекулу ДНК. Накопление уже образовавшихся ПЦР-фрагментов для каждой пары аллель-специфичных праймеров идет с равной скоростью, так как продукт уже полностью комплементарен праймерам (рис. 22).

В классическом варианте для детекции снипов используют две пары праймеров. В каждой паре один из праймеров общий для двух аллелей, другой – аллель-специфичный. Варибельный нуклеотид располагают в 3'-концевой позиции аллель-специфичных праймеров. ПЦР для каждой пары проводят в отдельных пробирках. Более подробно с методами ПЦР-РВ можно ознакомиться в соответствующих обзорах (Екимов А.Н. и др., 2001; Кофиади И.А., Ребриков Д.В., 2006).



**Рис. 22.** Гибридизация аллель-специфичных праймеров.

Черными и светлыми стрелками обозначены аллель-специфичные праймеры, линиями – ДНК.  
 «Светлый» праймер полностью комплементарен аллелю 1, «черный» – аллелю 2.  
 В случае отжига праймера на несоответствующий аллель полимераза без 3'-экзонуклеарной активности использует его как затравку существенно реже

**Выбор аллель-специфичных праймеров.** При выборе праймеров учитываются следующие критерии отбора:

1. Температура плавления ( $T_m$ ) праймеров 60–70°C;
2. Близкие температуры плавления праймеров;
3. Специфичность;
4. Минимум неспецифических вторичных структур – шпилек и димеров;
5. Не более трех последовательных повторов С или G;
6. Отсутствие повторов последовательности;
7. Длина ампликона 100–200 пар оснований;
8. GC-состав примерно 40–60%.

**Процедура проведения ПЦР в реальном времени.** Примерный состав оборудования и расходных материалов для проведения ПЦР в реальном времени: Детек-

тирующий термоциклер ДТ-96 («ДНК-технология», Россия); стрипы для ПЦР-РВ PCR-0208-C («XYGEN SCIENTIFIC», США); «Набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I и пассивного референсного красителя ROX» («Синтол», Россия); ДНК-маркеры для полиакриамидного и агарозного гель-электрофореза «O`GeneRuler» («Fermentas», Канада); праймеры.

Состав реакционной смеси:

Наименование	Объем, мкл
2,5x реакционная смесь (содержит 2,5x ПЦР буфер (KCl, TrisHCl (pH 8,8), 6,25 mM MgCl <sub>2</sub> ), Taq-полимеразу, dNTP, глицерол, Tween20, интеркалирующий краситель SYBR Green и пассивный краситель ROX)	10
Смесь праймеров 8 пмоль/мкл каждого	1
MgCl <sub>2</sub> , 25 mM	1
Деионизованная вода	6,5

В пре-ПЦР боксе в соответствии с рекомендациями производителя готовят две реакционных смеси для ПЦР-РВ: с праймером 1 и комплементарным; с праймером 2 и комплементарным. Смеси раскапывают по 18,5 мкл в оптически прозрачные стрипы для ПЦР-РВ по два дубля на каждый аллель.

Для предотвращения испарения рабочей смеси в каждую лунку добавляют по 10 мкл масла для ПЦР.

В ПЦР-лаборатории в лунки стрипов раскапывают по 6,5 мкл препарата ДНК. Четыре лунки из 96 используют в качестве отрицательного контроля – вместо образца ДНК в них добавляют 6,5 мкл деионизованной H<sub>2</sub>O.

Стрипы устанавливают в детектирующий термоциклер, где происходит амплификация по соответствующей программе. После амплификации проводят анализ кривых плавления.

---

## 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

---

При решении проблем спортивного отбора и спортивной ориентации, особенно на этапе начального отбора, несмотря на солидный опыт педагогов и тренеров, очень часто составляются неправильные прогнозы успешности отдельных спортсменов (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000). Современные методы спортивной генетики позволяют избежать многих неуспешных решений в этом плане с помощью так называемых фенотипических и генетических маркеров, в разной степени отражающих наследственные задатки отдельных индивидуумов. Кроме того, на основании изучения этих маркеров появляются предпосылки к индивидуализации и оптимизации тренировочного процесса для достижения максимального эффекта от тренировки.

**Маркером** называют легко определяемый, более или менее устойчивый признак организма, по которому можно судить о вероятности проявления другой, трудно определяемой характеристики организма.

Например, по составу мышечных волокон, который является относительно устойчивым фенотипом (меняется незначительно в результате тренировок), можно прогнозировать пригодность людей к занятиям физическими упражнениями различной мощности и продолжительности (преобладание медленных мышечных волокон – фенотип «стайера», преобладание быстрых мышечных волокон – фенотип «спринтера» или «силача», равное соотношение медленных и быстрых мышечных волокон – фенотип «средневика», «единоборца» или «игровика», преобладание промежуточных мышечных волокон – фенотип «универсала»).

Различают фенотипические и генетические маркеры (табл. 13). К *фенотипическим маркерам* относят все маркеры, располагающиеся по уровню выше (рис. 9), чем вариации ДНК (молекулярно-генетические маркеры) и более крупные цитогенетические маркеры. Как следует из названия, фенотипические маркеры (в до-геномный период именуемые «генетическими» в связи с высокой степенью наследуемости) представляют собой фенотипические признаки, в той или иной степени изменяющиеся под воздействием среды и проявляющиеся в полной мере в разные периоды онтогенеза.

Фенотипические маркеры могут подразделяться по уровню иерархии (ядерный, клеточный, тканевой, органный, системный; более высокорасположенные фенотипы складываются из нижележащих фенотипов) и степени генетической детерминированности (фенотипы с разной степенью наследуемости). В основе фенотипических маркеров лежат генетические и средовые факторы. Например, степень экспрессии гена (низший уровень фенотипа) зависит от полиморфизма гена, эпигенетических модификаций и средовых воздействий (тренировка, голодание, особенности пита-

ния и др.). В догеномный период применение фенотипических маркеров тканевого, органного и системного уровней нашло широкое распространение в практике спорта. Более подробно эти маркеры описаны в работах отечественных и зарубежных авторов (Никитюк Б.А., 1978; Bouchard C. et al., 1997; Сологуб Е.Б. и Таймазов В.А., 2000; Абрамова Т.Ф., 2003; Сергиенко Л.П., 2004).

В настоящей монографии детально описаны лишь *молекулярно-генетические маркеры*, ассоциированные со спортивной деятельностью. Информация о молекулярно-генетических маркерах, сцепленных с тренируемостью физических качеств и изученных у неспортсменов, изложена в недавних обзорах (Ahmetov I.I., Rogozkin V.A., 2009; Bray M.S. et al., 2009).

Таблица 13

#### Примеры некоторых фенотипических и генетических маркеров

Фенотипические маркеры	Генетические маркеры
<p><i>Ядерный уровень:</i> метилированные участки ДНК, уровень экспрессии гена и др.</p> <p><i>Клеточный уровень:</i> концентрация белка / фермента в клетке, количество митохондрий и др.</p> <p><i>Тканевой уровень:</i> серологические (эритроцитарные АВО, MN, Rh и сывороточные (Hr, GC, TF) системы крови), иммунологические, биохимические, гормональные, гистоморфометрические (состав мышечных волокон, степень капилляризации мышечного волокна, площадь поперечного сечения мышечных волокон), дерматоглифические, иридологические маркеры и др.</p> <p><i>Органый уровень:</i> масса миокарда левого желудочка, ЖЕЛ и др.</p> <p><i>Системный уровень:</i> тип темперамента, соматотип, функциональные, психологические маркеры и др.</p>	<p><i>Молекулярно-генетические маркеры:</i> аллели, генотипы (комбинации гомологичных аллелей), комбинации негомологичных аллелей, гаплотипы (комбинации аллелей генов на одной хромосоме), комбинации генотипов, гаплогруппы (группы схожих гаплотипов, которые являются рядом аллелей в определенных локусах Y-хромосомы и митохондриальной ДНК).</p> <p><i>Цитогенетические маркеры:</i> половой хроматин (инактивированная X-хромосома в конденсированной форме; служит для опознания женского пола), теломеры, ломкая X-хромосома, трисомии, моносомии и др.</p>

В молекулярной генетике спорта под термином «*молекулярно-генетический маркер*» (далее он будет обозначаться коротко: «*генетический маркер*») понимается определенный аллель гена (либо генотип, различные комбинации аллелей и генотипов), ассоциированный с предрасположенностью к занятиям каким-либо видом спорта (или группам видов спорта), развитием и проявлением какого-либо физического качества (двигательной способности), а также с биохимическими, антропометрическими, композиционными, физиологическими, психологическими и другими показателями.

Согласно обнаруженным эффектам полиморфизмов генов, выделяют аллели (маркеры), ассоциированные с развитием и проявлением выносливости (кардиореспираторной и / или мышечной), скоростно-силовых качеств (быстроты, взрывной или абсолютной силы), морфологических признаков, а также с деятельностью высшей нервной системы (Рогозкин В.А. и др., 2000, 2005; Ахметов И.И., 2006; Roth S., 2007; Ахметов И.И. и др., 2007, 2008; Куликова М.А. и др., 2007; Тимофеева М.А. и др., 2008; Ahmetov I.I., Rogozkin V.A., 2009; Bray M.S. et al., 2009).

Существуют также *аллели полиморфных участков, ограничивающие двигательную деятельность* человека (маркеры адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам, интолерантности к физическим нагрузкам, повреждения головного мозга и опорно-двигательного аппарата) (Jordan B.D. et al., 1997; Мо-

kone G.G. et al., 2005, 2006; Ахметов И.И., 2006; Khoschnau S. et al., 2008; Bray M.S. et al., 2009; Collins M. et al., 2009; Posthumus M. et al., 2009). Следствием такого ограничения двигательной деятельности в лучшем случае становится прекращение роста спортивных результатов, в худшем – развитие патологических состояний, таких, как, например, выраженная ГМДЖ с исходом в сердечную недостаточность (Ахметов И.И., 2006). Что касается генетических маркеров гибкости и ловкости, то, по нашим данным, на начало 2009 г. таковых пока не обнаружено.

Генетические маркеры определяются с помощью молекулярно-генетического анализа (см. главу III), который становится все более доступным и дешевым.

За последние 10 лет генетических маркеров, ассоциированных со спортивной деятельностью, выявлено относительно немного (Ахметов И.И. и др., 2008; Ahmetov I.I., Rogozkin V.A., 2009; Bray M.S. et al., 2009), что, по-видимому, связано с тремя основными причинами. *Во-первых*, один ДНК-полиморфизм вносит лишь незначительный вклад в общее развитие какого-либо признака. Определение этого вклада представляется крайне сложной задачей (нужны большие выборки, осуществление метаанализа данных независимых исследований, проведение корреляционного анализа маркера с фенотипами ядерного, клеточного и тканевого уровней). *Во-вторых*, спортивной генетикой на данный момент в мире занимаются немногие лаборатории, и их деятельность зависит от финансовой поддержки государства и частных инвесторов. Последние же склонны вкладывать денежные средства в научные проекты в зависимости от их приоритета. Очевидно, что приоритетным направлением является не спорт, а здоровье человека; эти предпочтения отражены в генетической карте физической активности человека (Bray M.S. et al., 2009) в виде соотношения «спортивных» генов и генов, ассоциированных со значимыми для здоровья фенотипами, изменяющимися в ответ на физические нагрузки. *В-третьих*, небольшое число публикаций по молекулярной генетике спорта в периодической печати может не соотноситься с реальным числом выполненных исследований в этой области, если учесть, что публикации о новых технологиях спортивного отбора, а также индивидуализации и оптимизации тренировочного процесса в открытой печати могут противоречить национальным интересам некоторых государств.

Таким образом, предстоит еще много работы по обнаружению генетических маркеров, значимых для спорта, и их включению (после проведения многократных независимых исследований) в диагностический комплекс («спортивные микрочипы», содержащие сотни генетических маркеров).

Необходимо подчеркнуть, что в такой комплекс всегда должны входить и значимые фенотипические маркеры, поскольку только они могут отражать влияние среды на генетически закрепленные признаки в онтогенезе. Отличительная особенность генетических маркеров, не меняющихся на протяжении всей жизни, – это возможность их определения сразу после рождения ребенка (для этого достаточно сделать соскоб эпителиальных клеток со щеки), а значит, прогноз развития показателей, значимых в условиях спортивной деятельности, можно составить очень рано. С другой стороны, генетические маркеры, ассоциированные со спортивной деятельностью, нередко являются показателями предрасположенности к различным распространенным заболеваниям (явление плейотропии) (Ahmetov I.I. et al., 2008), что ставит перед исследователем при генетическом тестировании ряд вопросов этического характера (Williams A.G. et al., 2007).

## 2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫНОСЛИВОСТИ

В доступной литературе описано как минимум 36 генетических маркеров, ассоциированных с развитием и проявлением выносливости (табл. 14). Эти маркеры локализованы в 23 генах, мтДНК и Y-хромосоме и были обнаружены в результате исследований по типу «случай – контроль» (спортсмены – контрольная группа). Важно еще раз напомнить, что все эти маркеры должны пройти проверку временем и дополнительными независимыми исследованиями (вполне вероятно, что некоторые из ассоциаций, выявленные в исследованиях, являются артефактами и больше не повторятся).

Таблица 14

**Генетические маркеры, ассоциированные с предрасположенностью к видам спорта, направленным на развитие выносливости**  
(по Ahmetov I.I. and Rogozkin V.A., 2009, с доп.)

Ген	Локализация	Полиморфизм	Маркер выносливости
<i>ACE</i>	17q23.3	Alu I/D	I
<i>ADRA2A</i>	10q24-q26	6.7/6.3 kb	6.7-kb
<i>ADRB2</i>	5q31-q32	Gly16Arg (rs1042713 G/A)	16Arg
<i>AMPD1</i>	1p13	Gln12Ter (rs17602729 C/T)	Gln12
<i>BDKRB2</i>	14q32.1-q32.2	+9/-9	-9
<i>EPAS1</i> ( <i>HIF2A</i> )	2p21-p16	rs1867785 A/G rs11689011 C/T	rs1867785 G rs11689011 T
<i>EPOR</i>	19p13.3-p13.2	(GGA) <sub>n</sub> повторы	185-bp
<i>GNB3</i>	12p13	C825T (Ser275Ser rs5443)	825T
<i>HFE</i>	6p21.3	His63Asp (rs1799945 C/G)	63Asp
<i>HIF1A</i>	14q21-q24	Pro582Ser (rs11549465 C/T)	Pro582
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Glu23Lys (rs5219 C/T)	Glu23
мтДНК	мтДНК	Митохондриальные гаплогруппы	Благоприятные: H и L0 Неблагоприятные: K, J2, T и L3*
<i>NFATC4</i>	14q11.2	Gly160Ala (rs2229309 G/C)	Gly160
<i>NOS3</i>	7q36	Glu298Asp (rs1799983 G/T)	Glu298
		(CA) <sub>n</sub> повторы	164-bp
<i>PPARA</i>	22q13.31	rs4253778 G/C	rs4253778 G
<i>PPARD</i>	6p21.2-p21.1	rs2016520 T/C	rs2016520 C
<i>PPARGC1A</i>	4p15.1	Gly482Ser (rs8192678 G/A)	Gly482
<i>PPARGC1B</i>	5q33.1	Ala203Pro (rs7732671 G/C) Arg292Ser (rs11959820 C/A)	203Pro 292Ser
<i>PPP3R1</i>	2p15	Промотор 5I/5D	5I
<i>TFAM</i>	10q21	Ser12Thr (rs1937 G/C)	12Thr
<i>UCP2</i>	11q13	Ala55Val (rs660339 C/T)	55Val
<i>UCP3</i>	11q13	rs1800849 C/T	rs1800849 T
<i>VEGFA</i>	6p12	rs2010963 G/C	rs2010963 C
<i>VEGFR2</i> ( <i>KDR</i> )	4q11-q12	His472Gln (rs1870377 T/A)	472Gln
Y-хромосома	Y-хромосома	Гаплогруппы Y-хромосомы	Благоприятные: E*, E3* и K*(xP) Неблагоприятные: E3b1

Помимо «спортивных» генетических маркеров выносливости выделяют также генетические маркеры «тренируемости выносливости» (табл. 15), выявленные в результате динамических (продольных, или лонгитудинальных) исследований, когда анализируется эффект тренировки и ее связь с генотипами.

Поскольку исследования данного типа осуществляются преимущественно на выборках неспортсменов, мы не будем останавливаться на подробном описании маркеров «тренируемости выносливости» (заинтересованный читатель может ознакомиться с ними в обзоре: Ahmetov I.I., Rogozkin V.A., 2009).

Таблица 15

**Генетические маркеры, ассоциированные с приростом показателей выносливости в ответ на тренировки аэробной направленности**  
(по. Ahmetov I.I and Rogozkin V.A., 2009)

Ген	Локализация	Полиморфизм	Маркер выносливости
<i>ACE</i>	17q23.3	Alu I/D T-3892C	I T
<i>AMPD1</i>	1p13	Gln12Ter (rs17602729 C/T)	Gln12
<i>APOE</i>	19q13.2	Arg158Cys Cys112Arg	158Cys (ApoE*2) 112Arg (ApoE*4)
<i>ATP1A2</i>	1q21–q23	8.0/3.3 kb ( $\alpha$ 2 экзон 1) 10.5/4.3 kb ( $\alpha$ 2 экзон 21-22)	8.0-kb 10.5-kb
<i>CKM</i>	19q13.2– q13.3	<i>Nco</i> I A/G	Благоприятный: AG Неблагоприятный: GG
<i>GABPB1</i> ( <i>NRF2</i> )	15q21.2	rs12594956 A/C rs8031031 C/T rs7181866 A/G	rs12594956 A rs8031031 T rs7181866 G
<i>HBB</i>	11p15.5	–551C/T +16C/G (rs10768683)	–551C +16C
<i>HIF1A</i> мтДНК	14q21-q24 мтДНК	Pro582Ser (rs11549465 C/T) Варианты в позициях 16133, 12406, 13365, 13470, 15925, 16223, 16362	Pro582 Благоприятные: non-Sam в позициях 16133, 16223, 16362 Неблагоприятные: non-Sam в позициях 12406, 13365, 13470, 15925
<i>NRF1</i>	7q32	rs2402970 C/T rs6949152 A/G	rs2402970 C rs6949152 A
<i>PPARD</i>	6p21.2-p21.1	rs2016520 T/C rs2267668 A/G	rs2016520 T rs2267668 A
<i>PPARGC1A</i> <i>VEGFA</i>	4p15.1 6p12	Gly482Ser (rs8192678 G/A) (C–2578A) / (G–1154A) / (G–634C) комбинации	Gly482 AAG и CGC гаплотипы

## 2.1. I аллель гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*)

Ангиотензинпревращающий фермент (*angiotensin I converting enzyme; ACE*) – протеаза, содержащая цинк; катализирует превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II (АТ-II). *ACE* включен в мембраны клеток многих органов и имеет внутри-

и внеклеточные области (домены), позволяющие оказывать эффект как внутри, так и внеклеточно. Ниже приведены варианты локализации ACE в:

1) эндотелии кровеносных сосудов легких, мозга, васкулярного периферического ложа, где локальное образование пептидов (АТ-II и брадикинина) способствует поддержанию тонуса кровеносных сосудов;

2) сердечной ткани, где ACE как фактор локальной ренин-ангиотензиновой системы влияет на регуляцию сократительной функции миокарда, рост кардиомиоцитов и развитие сердечной гипертрофии;

3) сыворотке крови, где активность ACE относительно невелика, поддерживается выделением из тканей (в первую очередь из легких) и служит генерализованному образованию АТ-II. ACE обнаруживается также в мононуклеарных клетках, Т-лимфоцитах и фибробластах;

4) эпителиальных клетках, таких, как ресничная кайма почек, плаценты, кишечника и др., вовлеченных в адсорбционные и транспортные процессы;

5) тканях мозга: в эндотелии сосудов мозга, телах и аксонах нервных клеток;

6) семенной жидкости и репродуктивных органах (наиболее высокая активность ACE).

Дополнительно фермент осуществляет инактивацию брадикинина (сосудорасширяющего фактора) до неактивных метаболитов. Брадикинин же – один из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации.

АТ-II, уровень которого регулируется ферментом ACE, опосредует свои сигналы через рецепторы 1-го и 2-го типов. *Рецепторы 1-го типа (angiotensin II receptor, type 1; AGTR1)* обнаруживаются в сердечной, легочной, почечной ткани, гипофизе, надпочечниках и артериях и оказывают следующие физиологические эффекты: вазоконстрикцию (сужение сосудов), стимуляцию синтеза и секреции альдостерона, реабсорбцию натрия в почечных канальцах, гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усиление периферической норадреналинергической активности, усиление активности центрального звена симпатической нервной системы, стимуляцию высвобождения вазопрессина, снижение почечного кровотока, торможение секреции ренина (Oliverio M.I., Coffman T.M., 1997). В свою очередь рецепторы 2-го типа (*angiotensin II receptor, type 2; AGTR2*) экспрессируются, главным образом, в почках и кишечнике плода, а также в миометрии. Эти рецепторы подавляют рост клеток, опосредуют апоптоз (запрограммированную смерть клеток), участвуют в развитии тканей плода, регенерации нервной ткани и, возможно, вызывают расширение сосудов (Jones E.S. et al., 2008).

Структурный полиморфизм гена ACE выявлен достаточно давно и имеет строго определенное функциональное значение. Ген ACE локализуется в q23.3 локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. В 16-м интроне возможно выпадение (делеция) определенной ДНК-последовательности (Alu-повтор 287 п.н.). Структурный полиморфизм по данному локусу носит название *инсерционно-делеционного (I/D)*. Наличие ACE D аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего ACE и более высокой активностью тканевого фермента (Rigat B. et al., 1990; Danser A.H. et al., 1995).

К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена ACE (D аллеля) с риском развития: инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, ГМЛЖ, гипертрофической кардиомиопатии, ожирения, заболеваний почек и сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа, в том числе

у спортсменов (Montgomery H.E. et al., 1997; Fatini C. et al., 2000; Diet F. et al., 2001; Rizzo M. et al., 2003; Kasikcioglu E. et al., 2004; Tanriverdi K. et al., 2005; Ахметов И.И., 2005; Atlas S.A., 2007).

*ACE* – наиболее изучаемый ген в генетике физической активности (более 40 публикаций). С *ACE I* аллелем связывают предрасположенность человека к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости и устойчивости к гипоксии в условиях высокогорья.

Так, преобладание *ACE I* аллеля (или *ACE II* генотипа) по сравнению с контрольной группой (или спринтерами) обнаружено у британских стайеров (бег на 5000 м и более) (Myerson S. et al., 1999), элитных альпинистов (Montgomery H.E. et al., 1998), российских спортсменов со смешанным типом энергообеспечения мышечной деятельности (единоборцы, игровики, средневики (спортсмены, специализирующиеся на средних дистанциях)) (Рогозкин В.А. и др., 2000; Nazarov et al., 2001; Астратенкова И.В., Комкова А.И., 2006); австралийских (Gayagay G. et al., 1998), хорватских (Jelakovic B. et al., 2000) и российских гребцов-академистов (Ахметов И.И. и др., 2008); испанских стайеров и игровиков (Alvarez R. et al., 2000); итальянских стайеров (Scanavini D. et al., 2002); турецких средневиков и игровиков (Turgut G. et al., 2004), а также в интернациональных группах стайеров: у 100 наиболее успешных триатлонистов (вид «Железный человек») (Collins M. et al., 2004), марафонцев (Hruskovicová H. et al., 2006) и пловцов-марафонцев (Tsianos G. et al., 2004).

Связь *ACE I* аллеля с предрасположенностью к видам спорта, направленным на развитие в разной степени выносливости, объясняют с помощью данных, полученных в поперечных исследованиях (выборки: спортсмены и нетренированные лица).

Так, в ряде работ была показана ассоциация *ACE II* генотипа с: высокой механической эффективностью скелетных мышц (Williams A.G. et al., 2000); преобладанием медленных мышечных волокон в четырехглавой мышце бедра (Zhang B. et al., 2003); высокими значениями аэробной работоспособности (Hagberg J.M. et al., 1998; Dékány M. et al., 2006; Defoor J. et al., 2006; Ахметов И.И. и др., 2008; Zhang B. et al., 2008); лучшими показателями восстановления ЧСС после нагрузки (Cam S. et al., 2007; Ворошин И.Н., Астратенкова И.В., 2008); более выраженным приростом показателей выносливости у юных лыжников в ответ на 7-месячные нагрузки (Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006); высоким насыщением артериальной крови кислородом в условиях высокогорья, а также периферических тканей во время физических нагрузок (Kanazawa N. et al., 2002; Woods D.R. et al., 2002; Bigham A.W. et al., 2008); высокой устойчивостью к мышечному утомлению (Montgomery H.E. et al., 1998); значительным сердечным выбросом (Hagberg J.M. et al., 2002); увеличенной вазодилатацией у стайеров (Tanriverdi H. et al., 2005) и улучшенной вентилацией легких (Patel S. et al., 2003).

Вместе с тем необходимо отметить, что в двух работах была обнаружена более низкая частота *ACE I* аллеля в группе испанских и израильских стайеров по сравнению с контролем (Lucia A. et al., 2005; Amir O. et al., 2007).

Кроме того, в трех работах не было выявлено разницы в частоте встречаемости *ACE I* аллеля между стайерами и контрольной группой (Taylor R.R. et al., 1999; Rankinen T. et al., 2000; Scott R.A. et al., 2005).

Оценка значимости *ACE I* аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_3B_{13}C_{17}$  (см. раздел 5 главы II о том, как рассчитывается оценка значимости).

## 2.2. 6.7-kb аллель гена адренергического рецептора $\alpha$ -2A типа (*ADRA2A*)

Адренергический рецептор  $\alpha$ -2A типа играет одну из центральных ролей в регуляции симпатической активности, что может иметь значение в адаптации сердечно-сосудистой системы (изменение показателей АД и ЧСС) в ответ на физические нагрузки. Ген, кодирующий это рецептор, *ADRA2A* (локализация: 10q24-q26), не содержит интронов; в 3' UTR-области гена обнаружен *DraI* (или 6.7/6.3 kb) полиморфизм (определяется с помощью рестриктазы *DraI*), который представляет собой наличие или отсутствие фрагментов длиной 6.3 или 6.7 kb при проведении Саузерн-блоттинга.

Транскрипционные исследования показали, что 6.3-kb аллель гена *ADRA2A* экспрессируется в меньшей степени, чем более распространенный 6.7-kb вариант (Finley J.C. Jr. et al., 2004). У добровольцев с 6.3-kb аллелем были обнаружены симптомы вегетативного расстройства в виде учащений во время вращательных движений, значительное учащение сердцебиения, а также большая потеря натрия с потом при выполнении физических нагрузок.

Кроме того, в рамках проекта «Genathlete Study» была обнаружена более высокая частота 6.7-kb аллеля в группе элитных стайеров ( $n = 148$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 149$ ) (Wolfarth B. et al., 2000).

Оценка значимости *ADRA2A* 6.7-kb аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{3-4}B_1C_1$ .

## 2.3. 16Arg аллель гена $\beta$ -2 адренергического рецептора (*ADRB2*)

$\beta$ -2 адренергические рецепторы являются членами суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком, экспрессируются большинством клеток организма человека и участвуют в регуляции множества функций сердечно-сосудистой, легочной, эндокринной и центральной нервной систем. Так,  $\beta$ -2 адренергический рецептор, локализованный в жировой ткани, стимулирует расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот и глицерола (механизм действия: участие в передаче сигналов эндогенных и экзогенных катехоламинов, которые влияют на расход энергии и процессы, связанные с липолизом).

Ген *ADRB2* (локализация: 5q31-q32), который кодирует  $\beta$ -2 адренергический рецептор, не содержит интронов. В 1-м экзоне гена *ADRB2* обнаружен функциональный Gly16Arg полиморфизм (rs1042713 G/A), ассоциированный с различными физиологическими эффектами. Показано, что 16Arg аллель ассоциируется с низкой плотностью рецептора и низкими значениями сердечного выброса в покое, уменьшенной бронходилатацией (Snyder H. et al., 2006), низким уровнем систолического артериального давления (Snieder H. et al., 2002) и низким риском развития ожирения (Masuo K. et al., 2006).

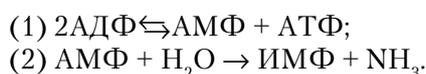
В рамках проекта «Genathlete Study» обнаружено превалирование частоты 16Arg аллеля у элитных стайеров ( $n = 313$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 297$ ) (Wolfarth B. et al., 2007). Результаты этого исследования соотносятся с данными, полученными на больных с сердечной недостаточностью, где была показана связь 16Arg аллеля с высокими значениями МПК (Wagoner L.E. et al., 2000).

Таким образом, 16Arg аллель ассоциируется с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости.

Оценка значимости *ADRB2* Arg16 аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_1C_1$

#### 2.4. Gln12 аллель гена АМФ-дезаминазы (*AMPD1*)

Во время выполнения интенсивных физических упражнений содержание АТФ в мышечных волокнах уменьшается до ~50%, и в них происходит накопление АМФ. При этом в скелетных мышцах начинает работать миокиназный механизм анаэробного ресинтеза АТФ (1), и активируется фермент АМФ-дезаминаза, которая катализирует процесс дезаминирования АМФ (2), вследствие чего образуется ИМФ и аммиак – биохимический индикатор интенсивности физического упражнения. Необратимая реакция, катализируемая АМФ-дезаминазой, смещает равновесие миокиназной реакции в сторону образования АТФ за счет ухода продукта реакции – АМФ:



Таким образом обеспечивается ресинтез АТФ при мышечном утомлении (Федотовская О.Н., 2006).

Реакция 2 – одна из основных в цикле пуриновых нуклеотидов, который играет важную роль в метаболизме адениновых нуклеотидов и определяет энергетический потенциал клетки. Аккумуляция АМФ активирует АМФ-протеинкиназу, что вызывает усиление окисления жиров и увеличивает интенсивность транспорта глюкозы в мышечной клетке.

Таким образом, АМФ-дезаминаза является важным регулятором энергетического метаболизма скелетных мышц во время физических упражнений.

В скелетных мышцах около 2% людей наблюдается пониженная активность АМФ-дезаминазы либо ее полное отсутствие. Индивидуумы, имеющие пониженную активность фермента, испытывают слабость, быструю утомляемость или мышечные судороги даже после средней по интенсивности физической нагрузки. Нехватка АМФ-дезаминазы – одна из наиболее распространенных причин метаболической и вызванной физическими упражнениями миопатий у человека (Gross M., 1997).

В клетках человека существует 3 тканеспецифичных изоформы АМФ-дезаминазы. *L-изоформа* в основном встречается в печени, *E-изоформа* – в эритроцитах, в то время как для скелетных мышц специфичной является *M-изоформа* (кодируется геном *AMPD1*; локализация: 1p13).

Основная причина недостатка АМФ-дезаминазы у человека – это однонуклеотидная замена цитозина на тимин в 34 нуклеотиде кодирующей последовательности (rs17602729 C/T), который находится во втором экзоне, в результате чего глутаминовый кодон превращается в стоп-кодон (нонсенс-мутация в 12 кодоне) (Norman B. et al., 1998). Нуклеотидная форма записи мутации – С34Т, в аминокислотном коде – Gln12Ter (или Q12X). При данной мутации происходит блокирование синтеза цепи белка, и продукт становится каталитически неактивным.

У индивидов с дефицитом АМФ-дезаминазы наблюдается быстрое накопление лактата крови сразу после 30-секундной анаэробной нагрузки (Norman B. et al.,

2001), а также сниженная аэробная и анаэробная работоспособность (Rico-Sanz J. et al., 2003; Fischer H. et al., 2007; Rubio J.S. et al., 2008).

Кроме того, в группе испанских стайеров ( $n = 104$ ; велошоссе и бег на длинные дистанции) частота мутантного *AMPD1* 12X аллеля была значимо ниже по сравнению с контрольной группой ( $n = 100$ ) (Rubio J.S. et al., 2005).

Однако при обследовании 207 российских спортсменов и 112 жителей Санкт-Петербурга различий в частоте мутантного генотипа 12XX или 12X аллеля между ними выявлено не было (Федотовская О.Н., 2006).

Частота встречаемости *AMPD1* 12X аллеля среди квалифицированных и высококвалифицированных российских стайеров составляет 9,4% (в контрольной группе – 12,1%).

Оценка значимости *AMPD1* Gln12 аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_3B_1C_4$ .

## 2.5. –9 аллель гена брадикининового рецептора $\beta 2$ (*BDKRB2*)

**Брадикинин** – полипептид из группы кининов, образующийся при активации калликреин-кининовой системы крови.

Брадикинин снижает сосудистый тонус (стимулирует образование эндотелиальными клетками окиси азота, что приводит к снижению АД), усиливает проницаемость капилляров, способствует сокращению гладкой мускулатуры бронхов и других органов. Он же повышает ударный объем желудочков сердца, защищает клетки миокарда от ишемии, участвует в процессах репарации и обладает инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, модулирует передачу нервных импульсов в ЦНС и периферическую нервную систему (Maufield R.K. et al., 1996).

Этот полипептид опосредует свое действие через рецепторы  $\beta 1$  и  $\beta 2$  – члены суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком.

Брадикининовый рецептор  $\beta 2$  – один из основных медиаторов эффекта брадикинина; экспрессируется в различных органах и тканях, в том числе и в эндотелии; кодируется геном *BDKRB2* (локализация: 14q32.1-q32.2).

В 1-м экзоне этого гена обнаружен инсерционно-делеционный полиморфизм (вставка или выпадение 9 нуклеотидов; +9/–9 или I/D), который является функциональным и активно изучается спортивными генетиками. С отсутствием вставки (–9) связывают высокую экспрессию гена (Braun A. et al., 1996; Lung C.C. et al., 1997), а значит, более выраженный сосудорасширяющий эффект.

Частота *BDKRB2* –9/–9 генотипа в европейской популяции составляет 24,4% (Dhamrait S.S. et al., 2003).

В группе элитных российских стайеров эта частота (члены сборной России по лыжным гонкам, бегу и плаванию на длинные дистанции;  $n = 46$ ) значимо выше – 39,1%.

Кроме того, было установлено, что наличие *BDKRB2* –9/–9 генотипа давало преимущество элитным гребцам-байдарочникам в заезде на 1000 м во время соревнований (приплывали на 5 с раньше носителей +9/+9 генотипа) (Ахметов И.И., Ребриков Д.В., 2008). Эти данные согласуются с результатами изучения +9/–9 полиморфизма у спортсменов, выступавших в соревнованиях по триатлону «Железный человек» (ЮАР, 2001–2002 гг.) (Saunders C.J. et al., 2006). В частности, у наиболее

успешных триатлонистов частота –9/–9 генотипа была значимо выше по сравнению с контрольной группой (29,9 против 19,3%).

В работе A.G. Williams и соавт. (2004) было показано, что *BDKRB2* –9 аллель ассоциируется с высокой эффективностью мышечного сокращения. В том же исследовании на примере британских легкоатлетов ( $n = 81$ ) было обнаружено повышение частоты *BDKRB2* –9 аллеля (38,2% → 41,2% → 56,9%) с увеличением длины профильной дистанции атлетов ( $\leq 200$  м → 400 – 3000 м →  $\geq 5000$  м).

В других исследованиях была установлена положительная связь *BDKRB2* –9 аллеля с максимальной произвольной силой разгибателей бедра у больных хронической обструктивной болезнью легких (Hopkinson N.S. et al., 2006).

С другой стороны, *BDKRB2* +9 аллель ассоциируется с риском развития ГМЛЖ у российских спортсменов и британских рекрутов в ответ на 10-недельные физические нагрузки (Brull D. et al., 2001; Шнейдер О.В. и др., 2004).

Все эти данные позволяют сделать заключение о том, что *BDKRB2* –9 аллель ассоциирован с высокой физической работоспособностью.

Оценка значимости *BDKRB2* –9 аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_3C_3$ .

## 2.6. Rs1867785 G и rs11689011 T аллели гена эндотелиального PAS-домен протеина (*EPAS1*)

Фактор, индуцируемый гипоксией 2-го типа (*HIF2 $\alpha$* ; также известен как *EPAS1* – Endothelial PAS domain protein 1), является транскрипционным фактором, который активируется в условиях гипоксии.

*EPAS1* экспрессируется, главным образом, в эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках легких, гепатоцитах, кардиомиоцитах и клетках головного мозга.

*EPAS1* (кодируется геном *EPAS1* (другое название – *HIF2A*); локализация: 2p21-p16) играет важную роль в митохондриальном и *катехоламиновом* гомеостазе, в регуляции сердечного выброса, ангиогенеза, продукции эритропоэтина, адипогенезе и ремоделировании сосудов (Tian H. et al., 1997; White J.R. et al., 2004; Rankin T. et al., 2007).

Изучению полиморфизмов гена *EPAS1* у спортсменов посвящена пока только одна работа. Австралийскими исследователями была показана более высокая частота *EPAS1* G (rs1867785 A/G полиморфизм) и T (rs11689011 C/T полиморфизм) аллелей, локализованных в 1-м интроне, у спортсменов циклических видов спорта (повышение частоты аллелей в следующем порядке: триатлонисты (вид «Железный человек») → велогонщики (шоссе) → триатлонисты (олимпийский вид) → гребцы-академисты → пловцы (100–800 м) → бегуны-средневики) по сравнению с контролем ( $n = 444$ ) (Henderson J. et al., 2005). Кроме того, в результате комплексного анализа с использованием 12 интронных полиморфизмов той же группой авторов была обнаружена ассоциация гаплотипа H (A-T-G-A) с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на преимущественное развитие выносливости (длительность соревновательного упражнения: от ~ 2 до 10 ч).

Оценка значимости *EPAS1* rs1867785 G и rs11689011 T аллелей в прогнозе развития выносливости:  $A_{1-2}B_1C_0$ .

## 2.7. (GGAA)n 185-bp аллель гена рецептора эритропоэтина (EPOR)

**Эритропоэтин** – основной регулятор эритропоэза – стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга. Гликопротеидный гормон эритропоэтин у взрослых вырабатывается, главным образом, почками. Небольшое количество эритропоэтина синтезируется в печени. Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию (Ebert V.L., 1999).

Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка, а также препятствует их апоптозу. Для выполнения последней функции концентрация эритропоэтина должна поддерживаться на определенном, постоянном для каждого человека уровне.

До тех пор пока не нарушена оксигенация тканей, концентрация эритропоэтина, так же, как и объем циркулирующих эритроцитов, остается постоянной. В условиях гипоксии количество циркулирующего в плазме эритропоэтина возрастает примерно в 1000 раз и достигает 5–30 ед./мл (Bauer C., 1995). В ответ на снижение кислорода фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), активирует выработку эритропоэтина (Fantacci M. et al., 2006). Стимулируют биосинтез эритропоэтина также некоторые гормоны гипоталамо-гипофизарной системы: тироидные и некоторые стероидные гормоны (Jelkmann B., 1986). У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме варьирует в пределах 0,01–0,03 МЕ/мкл. Запасов эритропоэтина в организме не обнаружено. Уровень гормона в сыворотке низкий, но относительно стабильный.

Функции эритропоэтина осуществляются через специфические поверхностные рецепторы (*EPOR, erythropoietin receptor*). Ген для рецептора эритропоэтина (*EPOR*; локализация: 19p13.3-p13.2) кодирует белок, состоящий из 507 аминокислот и содержащий одну связанную с мембраной область.

Эритропоэтин связывается с двумя молекулами EPOR. Это приводит к гомодимеризации рецептора с последующей активацией нескольких путей сигнальной трансдукции (передачи сигнала) (Budarf M. et al., 1990).

Считается, что EPOR относится к семейству цитокиновых рецепторов. При связывании эритропоэтина с его рецептором происходит активация различных внутриклеточных путей, обеспечивающих функцию клеток эритроидного ряда. Экспрессия EPOR идентифицирована не только на клетках гемопоэтических линий, но также и в других тканях, например в эпикарде и перикарде (Wu H. et al., 1999).

Открытие EPOR на мезангиальных клетках и в миокарде, фибробластах мышечной ткани и нейронах позволило изучить неэритропоэтические функции гормона. В дополнение ко всему эритропоэтин, как было показано, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (регуляция ангиогенеза), эмбриональных стволовых клеток печени и гладкой мускулатуры, участвует в развитии головного мозга, регенеративных процессах в сердце и головном мозге (Anagnostou A. et al., 1993; Ohneda O. et al., 1994; Ogilvie M. et al., 2000; Arcasoy M.O., 2008).

Данные о широком распространении EPOR в тканях позволяют обоснованно предполагать, что изменения в системе эритропоэтин – EPOR могут приводить к различным биологическим проявлениям (Juvonen E. et al., 1991; De la Chapelle A. et al., 1993; Vuemi M. et al., 2006).

Например, редкие мутации в гене *EPOR* ассоциированы с семейным эритроцитозом, одним из проявлений которого является высокий уровень гемоглобина

(в связи с нарушением негативной регуляции экспрессии *EPOR*). Так, один из носителей мутации в гене *EPOR*, мужчина (Eero Antero Mäntyranta) с самого рождения имел высокий гемоглобин (от 200 г/л и выше) и стал многократным олимпийским чемпионом и чемпионом мира по лыжным гонкам (1960–1966 гг.) (Juvonen E. et al., 1991; De la Chapelle A. et al., 1993).

В 5' фланкирующем регионе гена *EPOR* (координаты: между -618 и -420 нуклеотидами) обнаружен микросателлитный ((GGAA)<sub>n</sub>) полиморфизм.

В работе В. Wolfarth и соавт. (1997, 2002) было показано, что 185-bp аллель в группе элитных стайеров ( $n = 215$ ) встречается 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе ( $n = 201$ ).

Оценка значимости *EPOR* 185-bp аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{2-3}B_1C_0$ .

### 2.8. 825T аллель гена гуанин связывающего протеина 3 (*GNB3*)

G-белок локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и участвует в процессе проведения внеклеточных сигналов.

Большое число гормонов, нейротрансмиттеров, хемокинов и локальных медиаторов передают сигналы внутрь клетки через G-белок-связанные рецепторы (Hamm H.E., 1998).

G-белок представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц:  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ . Замена С/Т в 825-й позиции (сплайсинговая мутация) гена *GNB3* (локализация: 12p13), кодирующего  $\beta 3$ -субъединицу G-белка, сопровождается нарушением репликации 9-го экзона, что ведет к потере части полипептидной цепи, состоящей из 41-й аминокислоты. *GNB3* 825T аллель ассоциирован с увеличением активности G-белка в клеточных линиях и повышением пролиферативной активности (Siffert W. et al., 1995, 1998). Данную полиморфную замену (носительство *GNB3* 825T аллеля) связывают с развитием артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета 2-го типа (Siffert W., 2005).

С другой стороны, в двух исследованиях было показано: носители *GNB3* 825T аллеля в большей степени склонны к снижению лишнего веса (жировой массы) в ответ на физические нагрузки либо диету (Rankinen T. et al., 2002; Hauner H. et al., 2003). Этот факт связывают с усилением липолиза за счет активации через G-белок протеинкиназы С (PKC) и митогенактивируемых киназ (MAPK) (Carmen G.Y., Victor S.M., 2006).

В работе N. Еупон и соавт. (2009) была выявлена значимо более высокая частота *GNB3* 825T генотипа (19%) у элитных израильских стайеров по сравнению с контролем ( $n = 234$ , 8,5%) и спринтерами (5%). На этом основании высказывается предположение, что носительство *GNB3* 825T аллеля ассоциировано с преимуществом в проявлении аэробной выносливости за счет лучшей утилизации жирных кислот.

Оценка значимости *GNB3* 825T аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{4-5}B_1C_2$ .

### 2.9. 63Asp аллель гена гемохроматоза (*HFE*)

**Наследственный гемохроматоз** – заболевание человека, вызываемое избыточным накоплением железа в печени, поджелудочной железе и других органах и тканях.

В финальной стадии болезни у пациентов развивается меланодермия, диабет, цирроз, а затем и рак печени.

Показано, что большинство случаев этого заболевания связано с носительством аллелей Cys282Tyr и His63Asp гена гемохроматоза *HFE* (локализация: 6p21.3) (Feder J.N. et al., 1996), однако пенетрантность таких генотипов невысока. Кроме этого, эти и некоторые другие мутации (Cys282Tyr и Ser65Cys) гена *HFE* с повышенной частотой встречаются у пациентов с другими заболеваниями, связанными с нарушением метаболизма железа. Молекулярные функции белка HFE в настоящее время широко обсуждаются. Показано, что *HFE* кодирует мембранный белок, во многом похожий по своим свойствам на белки основного комплекса гистосовместимости – HLA, и регулирует зависимое от трансферринового рецептора 1 типа усвоение железа многими типами клеток (Waheed A. et al., 2002). Этот белок необходим для нормальной регуляции синтеза хепсидина в печени и опосредованного хепсидином транспорта железа из макрофагов, эритроцитов и гепатоцитов (Gehrke S.G. et al., 2005), установлено прямое взаимодействие HFE с трансферриновым рецептором 2 типа (Goswami T., Andrews N.S., 2006).

В рамках молекулярной генетики в области спорта наиболее изученным функциональным полиморфизмом гена *HFE* является замена нуклеотида С на G (rs179945 C/G) в 187-й позиции 2-го экзона, которая приводит к замещению гистидина на аспарагиновую кислоту в 63 кодоне (His63Asp или H63D полиморфизм).

HFE 63Asp мутация (частота в европейских популяциях: 14–18%) ассоциирована с высокой насыщенностью трансферрина железом и высоким уровнем ферритина (De Diego C. et al., 2007). Кроме того, показано, что пациентам с наличием *HFE* 63Asp мутации, которые находятся на гемодиализе, в меньшей степени требуется применение эритропоэтина и железосодержащих препаратов для поддержания эритропоэза по сравнению с нормальными гомозиготами (Valenti L. et al., 2008). Установлено, что *HFE* 63Asp мутация чаще встречается среди долгожителей, чем у людей со средней продолжительностью жизни (Carru C. et al., 2003). *HFE* 63Asp мутация также встречается у элитных французских спортсменов, занимающихся шоссейными велогонками ( $n = 83$ ) (Deugnier Y. et al., 2002) и элитных испанских стайеров (50 велогонщиков, 15 бегунов на длинные дистанции) (Chicharro J.L. et al., 2004).

Дает ли *HFE* 63Asp мутация какое-либо преимущество в проявлении аэробной выносливости (за счет лучшей оксигенации скелетных мышц и миокарда или других причин)? Вопрос остается открытым, однако на основании имеющихся на сегодняшний день данных *HFE* 63Asp аллель можно рассматривать как генетический маркер выносливости.

Оценка значимости *HFE* 63Asp аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_2C_0$ .

## **2.10. Pro582 аллель гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 (*HIF1A*)**

Фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), является транскрипционным, регулирующим экспрессию генов, обеспечивающих адаптацию клеток к гипоксии. В частности, эти гены вовлечены в гликолиз (гены альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, фосфоглицераткиназы), транспорт глюкозы (гены переносчиков глюкозы семейства GLUT) и ангиогенез (гены эритропоэтина (*EPO*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), рецептора к VEGF 1-го типа

(*VEGFR1*) (Wang Y.X. et al., 1995; Semenza G.L. et al., 1996; Iyer N.V. et al., 1998; Semenza G.L., 2000; Airley R.E., Mobasheri A., 2007).

HIF-1 – гетеродимер, состоящий из двух субъединиц – HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$ . Экспрессия HIF-1 $\alpha$  и уровень этого белка зависят от концентрации и парциального давления кислорода в крови; в состоянии гипоксии наблюдаются повышение активности HIF-1 $\alpha$  (Huang L.E. et al., 1998; Sutter C.H. et al., 2000) и, соответственно, увеличение экспрессии вышеуказанных генов. HIF-1 $\alpha$  синтезируется повсеместно (Wiener C.M. et al., 1996), при этом следует отметить его большую экспрессию в быстрых гликолитических мышечных волокнах по сравнению с медленными волокнами (Pisani D.F., Dechesne C.A., 2005).

В гене *HIF1A* (локализация: 14q21-q24), кодирующего субъединицу 1 $\alpha$  фактора гипоксии, обнаружен Pro582Ser полиморфизм, представляющий собой замену цитозина на тимин в 12-м экзоне (rs11549465 C/T), что приводит к замещению пролина на серин в 582-м положении аминокислотной последовательности белка (Clifford S. et al., 2001). Показано, что эта редкая замена (носительство Ser аллеля) повышает транскрипционную активность аллеля гена, стабильность белка HIF-1 $\alpha$  и увеличивает устойчивость клеток к гипоксии (например, за счет увеличения экспрессии генов гликолиза) (Tanimoto K. et al., 2003). По-видимому, при данной нуклеотидной замене в фенотипе происходит сдвиг в сторону анаэробного обеспечения мышечной деятельности, что может снизить аэробные возможности организма.

Косвенными доказательствами данной гипотезы служат результаты трех исследований, где была показана ассоциация *HIF1A* 582Ser аллеля с низким приростом МПК в результате тренировки у лиц в возрасте 60 и 65 лет (Prior S.J. et al., 2003) и преобладанием быстрых мышечных волокон у российских конькобежцев-многоборцев (Ахметов И.И. и др., 2008), а также связь *HIF1A* Pro582 аллеля с высокими значениями максимальной мощности и порога анаэробного обмена (ПАНО) от МПК у российских гребцов-академистов (Ahmetov I.I. et al., 2007).

Кроме того, в рамках проекта «Genathlete study» среди элитных стайеров ( $n = 316$ ) была обнаружена более высокая частота *HIF1A* Pro/Pro генотипа (84%) по сравнению с контрольной группой ( $n = 304$ ; 75%,  $P = 0,0007$ ) (Wolfarth B. et al., 2007).

Оценка значимости *HIF1A* Pro582 аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4V_1C_3$ .

### **2.11. Glu23 аллель гена АТФ-зависимого калиевого канала, подсемейства J, 11-го типа (*KCNJ11*)**

Ген АТФ-зависимого калиевого канала, подсемейства J, 11-го типа (*KCNJ11*; локализация: 11p15.1) кодирует белок калиевого канала, который в большей степени пропускает калий в клетку, чем выпускает его из нее (свойства выпрямительного канала) (Smith A.J. et al., 2007). *KCNJ11* участвует в углеводном обмене и экспрессируется во множестве тканей, включая миокард и скелетные мышцы. Дефекты в гене *KCNJ11* являются причиной развития гиперинсулинемии, гипогликемии и неонатального сахарного диабета.

В гене *KCNJ11* обнаружен функциональный C/T полиморфизм (rs5219), приводящий к замещению Glu на Lys в 23-м аминокислотном положении белка (Glu23Lys или E23K). Glu23Lys полиморфизм ассоциирован с множеством различных фено-

типов, имеющих отношение к обмену глюкозы и инсулина, массе тела, показателям работы сердечно-сосудистой системы (Nielsen E.M. et al., 2003; Laukkanen O. et al., 2004; Yi Y. et al., 2008). В частности, носительство *KCNJ11* 23Lys аллеля ассоциировано с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа (Nielsen E.M. et al., 2003; Laukkanen O. et al., 2004).

В работе Y. Yi (2008) и соавт. была выявлена связь Glu/Glu генотипа со значимо меньшей массой тела и ИМТ у женщин по сравнению с носительницами генотипа Glu/Ly. Кроме того, показатели МПК и максимальной легочной вентиляции у женщин с Glu/Glu генотипом в нетренированном состоянии были выше (на 8–15%), чем у гетерозигот. Однако *KCNJ11* Glu23Lys полиморфизм не ассоциировался с изменениями МПК, массы тела и ИМТ у тех же испытуемых в результате 24-недельной тренировки аэробной направленности.

Между тем в двух других независимых исследованиях было показано преобладание частоты *KCNJ11* Glu23 аллеля у стайеров по сравнению с контрольной группой: 1) на выборке элитных стайеров в рамках проекта «Genathlete study» ( $n = 184$ ; 61% против 50%,  $P = 0,01$ ) (Gonzalez C. et al., 2003); 2) на выборке испанских марафонцев ( $n = 98$ ; 68% против 53%,  $P = 0,04$ ) (Ortiz V.R. et al., 2005).

Таким образом, *KCNJ11* Glu23 аллель можно рассматривать в роли потенциального генетического маркера, ассоциированного с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости.

Оценка значимости *KCNJ11* Glu23 аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_2C_1$ .

## 2.12. Гаплогруппы мтДНК

Митохондриям принадлежит ведущая роль в образовании энергии, которая необходима для выполнения пролонгированных физических упражнений. В результате окисления углеводов, жиров и белков образуются восстановительные эквиваленты (электроны и атомы водорода), которые переносятся по дыхательной цепи. Высвобождающаяся при этом энергия переходит в энергию электрохимического градиента для протонов на внутренней мембране митохондрий, а та, в свою очередь, используется для синтеза АТФ. Этот процесс называется *окислительным фосфорилированием*.

Митохондриальный геном человека кодирует 13 белков – компонентов ферментативных систем окислительного фосфорилирования, гены двух рибосомальных и 22 транспортных РНК (Anderson S. et al., 1981).

В большинстве случаев полиморфизм (и мутационная изменчивость) митохондриальной ДНК обусловлен точечными заменами оснований, реже – делециями и вставками различной длины. Наиболее изменчивая область митохондриального генома – контрольный регион, или D-петля – также обладает консервативными и вариабельными участками. Дефект любого из митохондриальных генов, кодирующих ферменты окислительного фосфорилирования, может нарушить митохондриальный биогенез. При этом в первую очередь страдают наиболее энергозависимые ткани и органы – центральная нервная система, скелетные мышцы, миокард, почки, печень, эндокринные железы. На фоне хронического дефицита энергии в них рано или поздно возникают патологические изменения и развиваются заболевания, которые получили название *митохондриальных*. Их клиника весьма по-

лиморфна, но доминируют поражения центральной нервной системы и мышечной ткани.

Симптомами, типичными для митохондриальных заболеваний, являются: мышечные боли, слабость и атрофия мускулатуры, непереносимость физических нагрузок (и невосприимчивость к физическим нагрузкам), быстрое накопление лактата крови при физической нагрузке, птоз, полинейропатия, судороги, отсутствие рефлексов, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная тугоухость, мигрени, летаргические состояния, изменения психомоторного развития, олигофрения и деменция (Schmiedel J. et al., 2003; Bray M.S. et al., 2009).

Мутации, нарушающие функции митохондрий, могут происходить как в митохондриальном, так и в ядерном геномах (большая часть белков митохондрий (около 70) кодируется генами ядерной ДНК), но большинство дефектов, приводящих к развитию митохондриальной патологии, возникает в генах самих митохондрий. Эти органеллы являются своеобразной зоной повышенного мутационного риска: интенсивно протекающие в них окислительно-восстановительные процессы с избытком поставляют свободные радикалы, повреждающие ДНК. Высокий уровень мутагенеза мтДНК также объясняется отсутствием эффективных систем репарации и измененным генетическим кодом (замены в третьем положении кодонов не приводят к изменению полиаминокислотной последовательности белка). Поэтому в митохондриальной ДНК мутации накапливаются в 10–20 раз быстрее, чем в ядерной ДНК.

Мутации, возникшие в митохондриальных генах, передаются в новые митохондрии при делении этих органелл. Получается, что даже в пределах одной клетки присутствуют митохондрии с разными вариантами геномов. Это явление называется *гетероплазмией*.

Человек с мутацией в митохондриальном гене несет смесь нормальной и мутантной ДНК, причем соотношение митохондрий с мутантными и нормальными геномами может быть различным, поэтому выраженность митохондриальных заболеваний у разных больных неодинаковая. В подобных случаях мутации поначалу могут вообще не иметь внешних проявлений. Нормальные митохондрии до поры до времени обеспечивают клетки энергией, компенсируя недостаточность функции митохондрий с дефектами. На практике это проявляется более или менее длительным бессимптомным периодом при многих митохондриальных заболеваниях. Однако рано или поздно наступает момент, когда дефектные формы накапливаются в количестве, достаточном для проявления патологических признаков. Возраст манифестации заболевания варьирует у разных больных. Раннее начало заболевания приводит к более тяжелому течению и неутешительному прогнозу.

Наследование мутаций в митохондриальном геноме носит особый характер. Если гены, заключенные в ядерной ДНК, дети получают поровну от обоих родителей, то митохондриальные гены передаются потомкам только от матери. Это связано с тем, что всю цитоплазму с содержащимися в ней митохондриями потомки получают вместе с яйцеклеткой, в то время как в сперматозоидах цитоплазма практически отсутствует. По этой причине женщина с митохондриальным заболеванием передает его всем своим детям, а больной мужчина – нет.

Учитывая важную роль мтДНК в энергетическом обеспечении мышечной деятельности, вполне логично предположить, что полиморфизм мтДНК может обусловить индивидуальные различия в развитии и проявлении выносливости.

В двух работах была показана связь ряда полиморфизмов контрольного региона мтДНК и гена *MTND5* с показателями аэробной работоспособности (Dionne F.T. et al., 1991; Murakami H. et al., 2002).

Что касается исследований, выполненных на выборках спортсменов, то на данный момент по результатам пяти работ идентифицировано 6 митохондриальных гаплогрупп, ассоциированных с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости. Так, у финских стайеров ( $n = 52$ ) обнаружено преобладание гаплогруппы H по сравнению с контрольной группой ( $n = 1060$ ) и спринтерами ( $n = 89$ ), а также отсутствие гаплогруппы K и субгаплогруппы J2 (Niemi A.K., Majamaa K., 2005). Среди элитных испанских стайеров ( $n = 95$ ) гаплогруппа T встречается значимо реже по сравнению с контрольной выборкой ( $n = 250$ ) (Castro M. et al., 2007). В недавнем исследовании R.A. Scott и соавт. (2009) в группе элитных кенийских стайеров ( $n = 70$ ) было выявлено преобладание гаплогруппы L0 и низкая частота гаплогруппы L3\* по сравнению с кенийской популяцией ( $n = 85$ ).

В двух исследованиях взаимосвязи полиморфизмов мтДНК с предрасположенностью к спорту обнаружено не было (Rivera M.A. et al., 1998; Scott R.A. et al., 2005).

Оценка значимости митохондриальных гаплогрупп H, L0, K, J2, T и L3\* в прогнозе развития выносливости:  $A_{1-4}B_1C_0$  (индивидуально).

### **2.13. Gly160 аллель гена ядерного фактора активированных Т-клеток, C4 (NFATC4)**

Ядерные факторы активированных Т-клеток (*nuclear factor of activated T-cell*; NFAT) представляют собой семейство транскрипционных факторов, которые первоначально были идентифицированы как медиаторы экспрессии генов цитокинов при иммунном ответе (Hoeft T. et al., 1995; Crabtree G.R., 2001). Как показали дальнейшие исследования, факторы NFAT могут экспрессироваться в различных тканях организма и участвовать в дифференцировке адипоцитов (Ho I.C. et al., 1998; Yang T.T.C. et al., 2002), росте миокарда (Molkentin J.D. et al., 1998; Bushdid P.B. et al., 2003), развитии нервной системы (Benedito A.V. et al., 2005; Graef I.A. et al., 2001), ангиогенезе (Zaichuk T.A. et al., 2004), хондрогенезе (Tomita M. et al., 2002), энергетическом и кислородном обеспечении мышечной деятельности (Bushdid P.B. et al., 2003; Xia Y. et al., 2000; Moore M.L. et al., 2001; Chin E.R. et al., 1998), детерминации состава мышечных волокон (Chin E.R. et al., 1998; Allen D.L. et al., 2001) и углеводном обмене (Yang T.T.C. et al., 2006).

Семейство NFAT состоит из пяти различных изоформ (NFATC1, NFATC2, NFATC3, NFATC4, NFAT5; кодируются разными генами), схожих по структуре и функциям (O'Connor R.S. et al., 2007). В покоящихся клетках белки NFATC1-4 находятся в цитоплазме в фосфорилированном (неактивном) состоянии. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция активирует кальциневрин (серинтреонин фосфатазу), который дефосфорилирует NFAT-белки, что приводит к их транслокации в ядро. В дальнейшем NFAT-белки взаимодействуют с другими транскрипционными факторами (AP-1, GATA и MEF2) и запускают экспрессию генов-мишеней посредством связывания с (A/T) GGAAA-мотивом их промоторов (Hogan P.G. et al., 2003). В отличие от NFATC1-4 NFAT5 является облигатным ядерным фактором и не зависит от кальциневрина (O'Connor R.S. et al., 2007). Различные внутрен-

ние и внешние стимулы повышают экспрессию NFAT-белков; в частности, показано, что физические нагрузки умеренной интенсивности изменяют экспрессию генов *NEATC1*, *NEATC2* и *NEATC4* (Hitomi Y. et al., 2003).

К генам-мишеням транскрипционных факторов семейства NFAT относят: гены интерлейкинов-2, -4, -5 (*IL1*, *IL4*, *IL5*; иммунный ответ), фактор некроза опухоли альфа (*TNFA*; иммунный ответ), ген атриального и мозгового натрийуретических факторов (*ANF*, *BNF*; гипертрофический ответ миокарда), ген инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1*; рост и регенерация скелетных мышц), ген резистина (*RETN*; углеводный обмен), ген гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARG*; адипогенез), гены мышечной 1 $\beta$ -карнитин-пальмитилтрансферазы и аденилсукцинат синтетазы 1 (*CPT1B*, *ADSS*; энергетическое обеспечение мышечной деятельности), ген морфогенетического белка кости (*BMP*; хондрогенез), ген Изоформы тяжелых цепей миозина (*MYH2*; фенотип быстрых окислительных мышечных волокон), ген миоглобина (*MB*; транспорт кислорода в скелетных мышцах и миокарде) и др. (Allen D.L. et al., 2001; Chin E.R. et al., 1998; Ho I.C. et al., 1998; Yang T.T.C. et al., 2002; Xia Y. et al., 2000; Moore M.L. et al., 2001; Tomita M. et al., 2002; Yang T.T.C. et al., 2006).

Среди всех NFAT-белков наибольший интерес для физиологии и биохимии упражнений представляет фактор NFATC4 (ген *NEATC4*; другое название: *NEAT3*; локализация: 14q11.2) в связи с его почти повсеместной экспрессией и регуляцией роста миокарда, обмена жиров и углеводов, мышечного метаболизма и апоптоза нейронов головного мозга (Benedito A.V. et al., 2005; Hogan P.G. et al., 2003; Molkentin J.D., 2000; Xia Y. et al., 2000; Moore M.L. et al., 2001, Yang T.T.C. et al., 2002; Yang T.T.C. et al., 2006).

На трансгенных моделях мышей было показано, что сверхэкспрессия гена *NEATC4* вызывает развитие ГМЛЖ (Molkentin J.D., 2000); с другой стороны, делеция этого гена приводит к нарушению митохондриального биогенеза миокарда (Bushdid P.V. et al., 2003) и к снижению адипогенеза (Yang T.T.C., et al., 2006).

Среди изученных у человека полиморфизмов *NEATC4* необходимо выделить вариацию Gly160Ala, локализованную в кодирующей области гена. Она представляет собой замену гуанина на цитозин во 2-м экзоне (rs2229309 G/C). Эта замена приводит к замещению глицина на аланин в аминокислотном положении 160. Установлено, что наличие *NEATC4* Gly160 аллеля ассоциировано с низким риском развития ГМЛЖ (считается фактором, ограничивающим аэробную работоспособность) у российских спортсменов (Ahmetov I.I. et al., 2007) и преобладанием быстрых мышечных волокон в *m. vastus lateralis* у спортсменов, занимающихся конькобежным многоборьем (Shikhova J.V. et al., 2007).

В табл. 16 представлены результаты распределения частот генотипов и аллелей по Gly160Ala полиморфизму гена *NEATC4* в контрольной группе ( $n = 1057$ ) и у российских спортсменов квалификации МС и МСМК ( $n = 328$ ) (Ахметов И.И. и др., 2009).

Можно видеть, что частота *NEATC4* Gly160 аллеля в совокупной выборке спортсменов, в той или иной степени тренирующих качество выносливости, значимо выше по сравнению с контрольной группой (56,7% против 43,7%;  $P < 0,0001$ ). Данная закономерность также наблюдается и в каждой отдельной группе спортсменов.

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации обнаружено, что во всех группах спортсменов частота *NEATC4* Gly160

Таблица 16

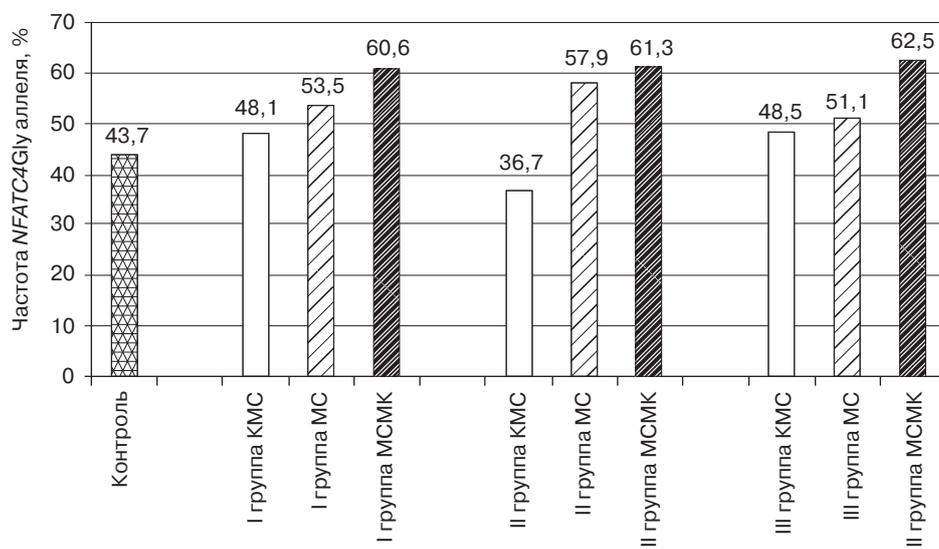
**Распределение абсолютных и относительных частот генотипов и аллелей  
по *NEATC4* среди спортсменов квалификации МС и МСМК  
различных групп и в контрольной группе  
(по И.И. Ахметову и др., 2009)**

Группа / вид спорта	n	Генотипы			Gly160 аллель	
		Gly/Gly	Gly/Ala	Ala/Ala	%	P
<i>Группа I</i>						
Биатлон	20	6	9	5	52,5	0,34
Лыжные гонки 15–50 км	41	13	16	12	51,2	0,22
Спортивная ходьба	21	10	9	2	69,0	0,0018*
Марафон	4	1	3	0	62,5	0,47
Велошоссе	8	3	5	0	68,8	0,078
Плавание 5–25 км	17	6	6	5	52,9	0,36
Триатлон	21	5	12	4	52,4	0,33
<b>Всего</b>	132	44	60	28	56,1	0,0002*
<i>Группа II</i>						
Лыжные гонки 5–10 км	6	2	2	2	50,0	0,88
Академическая гребля	113	37	60	16	59,3	<0,0001*
Бег на коньках 5–10 км	3	0	3	0	50,0	0,75
Плавание 800–1500 м	17	7	6	4	58,8	0,11
<b>Всего</b>	139	46	71	22	58,6	<0,0001*
<i>Группа III</i>						
Гребля на байдарках	23	6	11	6	50,0	0,48
Бег 800–1500 м	10	4	5	1	65,0	0,09
Шорт-трек	3	2	0	1	66,7	0,47
Бег на коньках 1–3 км	6	1	4	1	50,0	0,88
Плавание 200–400 м	15	4	7	4	50,0	0,61
<b>Всего</b>	57	17	27	13	53,5	0,049*
Все спортсмены	328	107	158	63	56,7	<0,0001*
Контрольная группа	1057	205	513	339	43,7	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия в частоте аллелей между группами спортсменов и контрольной выборкой.

аллеля имеет тенденцию к повышению по мере роста квалификации: если у КМС частота *NEATC4* Gly160 аллеля (36,7–48,5%) значимо не отличается от данных контрольной группы, то у МСМК она достигает максимальных значений (60,6–62,5%;  $P < 0,0001$  по сравнению с контрольной группой) (рис. 23).

Обнаруженная более высокая частота *NEATC4* Gly160 аллеля у спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости, по сравнению с контрольной группой и ее повышение с ростом спортивной квалификации могут свидетельствовать о том, что носительство *NEATC4* Gly160 аллеля благоприятствует развитию аэробных механизмов энергообеспечения мышечной деятельности.



**Рис. 23.** Распределение частоты *NFATC4 Gly160* аллеля в контрольной группе и у спортсменов различных групп в зависимости от спортивной квалификации (по И.И. Ахметову и др., 2009)

В той же работе была определена связь полиморфизма гена *NFATC4* с некоторыми физиологическими показателями у гребцов-академистов разного пола и квалификации. Исследование «генотип – фенотип» выявило у мужчин, имеющих квалификацию МС, взаимосвязь *NFATC4 Gly160* аллеля с высокими значениями ПАНО от МПК (Gly/Gly – 92 (3,6)%, Gly/Ala – 90,5 (3,3)%, Ala/Ala – 83,9 (5) %;  $P = 0,012$ ). Как известно, большие величины ПАНО в % от МПК свидетельствуют о высоких аэробных возможностях. Кроме того, *NFATC4 Gly160* аллель также ассоциировался с высокими значениями МПК как у женщин, имеющих квалификацию КМС (Gly/Gly – 3,6 (0,1) л/мин, Gly/Ala – 3,3 (0,2) л/мин, Ala/Ala – 3,2 (0,2) л/мин;  $P = 0,024$ ), так и МС (Gly/Gly – 3,8 (0,2) л/мин, Gly/Ala – 3,5 (0,2) л/мин;  $P = 0,039$ ).

Оценка значимости *NFATC4 Gly160* аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_1C_3$ .

#### 2.14. Glu298 и 164-bp аллели гена эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*)

**Оксид азота (NO)** – один из наиболее важных биологических медиаторов, вовлеченный во множество физиологических и патофизиологических процессов.

В частности, оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких, как: вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц (их расслабление), регуляция потребления глюкозы во время физических нагрузок, обеспечение сократительной функции миокарда, регуляция стресс-реакции, состояние памяти и др., а также некоторых патологических процессов (Lowenstein C.J. et al., 1994; Nathan C., Xie Q., 1994; McConell G.K., Kingwell B.A., 2006).

NO представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. Главным источником син-

теза NO в организме служит аминокислота L-аргинин. Превращение аргинина в NO и цитруллин катализирует гемсодержащий фермент NO-синтаза (Nathan C., Xie Q., 1994).

Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток организма человека, однако главные эффекты NO производит через эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, нейроны и макрофаги.

Мышечная деятельность стимулирует продукцию NO; этим, в частности, объясняют оздоровительное и лечебно-профилактическое действие физических упражнений (Gattullo D. et al., 1999; Davis M.E. et al., 2003; Shin H.W. et al., 2003; Akita Y. et al., 2007).

Выделяют три основные изоформы NO-синтаз: *нейрональную* (или мозговую; nNOS; bNOS; NOS1), *макрофагальную* (или индуцибельную; iNOS; NOS2) и *эндотелиальную* (eNOS; NOS3) (Xu W.M., Liu L.Z., 1998).

Установлено, что нокаутированные по гену *NOS3* (кодирует *эндотелиальную NO-синтазу*) мыши показывают низкий уровень физической работоспособности по сравнению с дикими сородичами (Ojaimi C. et al., 2005).

В гене *NOS3* человека (локализация: 7q36) обнаружено более 300 полиморфизмов, среди которых наибольший интерес в рамках генетики физической активности представляют: вариации Glu298Asp (E298D, или G894T, или rs1799983 G/T) в экзоне 7; микросателлитные повторы (CA)<sub>n</sub> в интроне 13 и 27-bp повторы в интроне 4 (4B/4A; 4B – 5 повторяющихся фрагментов 27 п.н., 4A – 4 повторяющихся фрагмента 27 п.н.).

*NOS3* 298Asp аллель ассоциирован с низкой активностью эндотелиальной NO-синтазы (в связи с быстрой деградацией белка), риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и высоким уровнем сердечного выброса при выполнении физических нагрузок средней интенсивности (Tesauro M. et al., 2000; Veldman B.A. et al., 2002; Hand B.D. et al., 2006). Кроме того, у носителей Glu298 аллеля в большей степени снижается диастолическое АД в результате 20-недельных тренировок аэробной направленности (Rankinen T. et al., 2000).

C.J. Saunders и соавт. (2006) при изучении распределения генотипов по Glu298Asp полиморфизму гена *NOS3* и по *BDKRB2* +9/–9 полиморфизму у 443 триатлонистов (вид: «Железный человек») и 203 индивидов контрольной группы обнаружили более высокую частоту *NOS3* Glu298 аллеля в комбинации с *BDKRB2* –9/–9 генотипом у наиболее успешных триатлонистов по сравнению с контрольной группой.

В рамках проекта «Genathlete study» изучались различия в распределении генотипов по всем вышеперечисленным полиморфизмам гена *NOS3* у элитных стайеров ( $n = 316$ ) и в контрольной выборке ( $n = 299$ ) (Wolfarth B. et al., 2008). Авторами была показана более высокая частота встречаемости наиболее распространенного 164-bp аллеля по (CA)<sub>n</sub> полиморфизму у стайеров по сравнению с контрольной группой ( $P = 0,007$ ).

Что касается изучения 4B/4A полиморфизма гена *NOS3* в группах российских спортсменов, то здесь наблюдаются некоторые противоречия (Астратенкова И.В., 2006; Ахметов И.И. и др., 2008).

По данным некоторых исследований, редкий *NOS3* 4A аллель ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца (Casas J.P. et al., 2004), высоким АД у индивидов, ведущих малоподвижный образ жизни (Kimura T. et al., 2003),

и является неблагоприятным для долгосрочной адаптации человека в условиях высокогорья (Ahsan A. et al., 2005).

Частота распространенного *NOS3* 4B аллеля в российской популяции ( $n = 646$ ) составляет 85,8% (генотип 4B/4B – 73,5%, генотип 4B/4A – 24%, генотип 4A/4A – 2,5%). Несмотря на то, что в группе элитных стайеров генотип 4A/4A отсутствует, распределение генотипов (генотип 4B/4B – 64%, генотип 4B/4A – 32%, генотип 4A/4A – 4%;  $P = 0,004$ ) и аллелей (4A – 20,3%; 4B – 79,7%;  $P = 0,0008$ ) по 4B/4A полиморфизму гена *NOS3* значимо отличается между спортсменами I–III групп квалификации от разряда до ЗМС и контрольной группой (по И.В. Астратенковой, 2006, с доп.).

Данные, где *NOS3* 4A аллель может рассматриваться как маркер выносливости, с одной стороны, согласуются с результатами исследования X.L. Wang и соавт. (1997), где была показана связь 4A аллеля с высокой продукцией NO, а с другой – противоречат данным, приведенным выше (Kimura T. et al., 2003; Casas J.P. et al., 2004; Ahsan A. et al., 2005) и недавнему поперечному исследованию с участием российских гребцов (Ахметов И.И. и др., 2008). В этом исследовании была показана ассоциация *NOS3* 4A аллеля с низкими значениями мощностей на ПАНО (4B/4B – 289 (30) Вт, 4B/4A+4A/4A – 262 (27);  $P = 0,045$ ). На этом основании для прояснения роли 4B/4A полиморфизма гена *NOS3* в мышечной и/или сердечно-сосудистой деятельности человека требуются дальнейшие исследования.

Оценка значимости *NOS3* аллелей в прогнозе развития выносливости: Glu298 аллель –  $A_4B_1C_0$ , 164-bp аллель –  $A_{1-2}B_1C_0$ .

## **2.15. Rs 4253778 G аллель гена $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARA)**

Гены семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), кодируют белки, имеющие свойство специфически связываться с PPAR-чувствительными элементами промоторов генов жирового и углеводного метаболизма и регулировать их транскрипцию. На этом основании их отнесли к *транскрипционным факторам*.

Впервые белки PPAR обнаружили у грызунов в начале 90-х гг. прошлого века. Как оказалось, у человека данные белки не вызывают пролиферацию пероксисом, но тем не менее в силу истории их открытия официально у всех позвоночных организмов они именуется как PPAR (Desvergne B., Wahli W., 1999).

На данный момент известно 3 вида белков семейства PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$ . Эти транскрипционные факторы регулируют экспрессию нескольких десятков генов, главным образом включенных в обмен жиров и углеводов. Регуляция заключается в повышении активности одних и в подавлении активности других генов.

Гены, кодирующие белки PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$  человека (обозначаемые как *PPARA*, *PPARG* и *PPARD* соответственно), локализованы на разных хромосомах, но в целом имеют схожую структуру. Они состоят из 6–8 кодирующих экзонов, один из которых несет информацию об N-концевом A/B-домене, два других – о цинковых компонентах ДНК-связывающего домена, четвертый – о стержневом регионе и два – о лиганд-связывающем домене (Desvergne B., Wahli W., 1999).

Белки семейства PPAR осуществляют положительную регуляцию генной экспрессии (которая приводит к повышению экспрессии) в следующей последовательности (Rosen E., Spiegelman B., 2001):

- 1) связывание PPAR с лигандом;
- 2) связывание PPAR-лигандного комплекса с белком-гетеродимером – ретиноидным X-рецептором (RXR), а также с PPAR-чувствительным элементом промотора гена-мишени;
- 3) освобождение PPAR от корепрессора и связывание с коактиватором (например, PGC-1 $\alpha$ ), а также деконденсация хроматина;
- 4) опознавание комплекса РНК-полимеразой и инициация транскрипции гена-мишени;
- 5) диссоциация транскрипционного комплекса (рис. 6).

В качестве лигандов могут выступать насыщенные и ненасыщенные длинноцепочечные ЖК, их производные (эйкозаноиды), синтетические средства (в том числе лекарственные препараты: фибраты, тиазолидинедионы), лейкотриены и др.

Отмечено, что лиганды имеют свойство стабилизировать структуру белков PPAR, что позволяет им связываться с коактиваторами и освобождаться от корепрессоров. Регуляция генов белками PPAR может также заключаться в подавлении активности других генов. PPAR-RXR комплексы активизируются при повышенных запросах в энергообеспечении (голод, интенсивные физические нагрузки) и в других стрессовых ситуациях (Barish G.D. et al., 2006).

Ген *PPARA*, локализованный у человека в 22 хромосоме (22q13.31), главным образом экспрессируется в тех тканях, где происходит усиленный катаболизм жиров для получения большого выхода энергопродукции: в медленных мышечных волокнах, печени, сердце и бурой жировой ткани. Причем в мышцах ген *PPARA* экспрессируется в 7 раз больше, чем в жировой ткани (Braissant O. et al., 1996).

Основная функция белка PPAR $\alpha$  – регуляция обмена липидов, глюкозы и энергетического гомеостаза, а также веса тела и воспалительного процесса посредством контроля экспрессии генов, вовлеченных в пероксисомальное и митохондриальное окисление, транспорт жирных кислот, синтез липопротеинов, катаболизм триглицеридов и обмен факторов воспаления (Lefebvre P. et al., 2006).

Среди генов – мишеней PPAR $\alpha$  можно выделить две группы:

1) *активируемые* (например, гены ацил-КоА синтетазы и оксидазы, ген гидратазы дегидрогеназы, гены средне- и длинноцепочечных ацил-КоА дегидрогеназ, ген ацил-КоА оксидазы, ген 3-кетоацил-КоА тиолазы, ген транслоказы ЖК (*CD36*), ген липопротеинлипазы, ген мышечного типа карнитин-пальмитоилтрансферазы, ген разобщающих белков-2 и -3 (*UCP2*, *UCP3*), ген киназы-4 пируватдегидрогеназы, *NOS*, *apoA-I*, *PDZK1* и др.);

2) *инактивируемые* (например, VCAM-1, COX-2, IL-6, ген фибриногена) (Marx N. et al., 1999). Транскрипция гена *PPARA*, в свою очередь, регулируется самим PPAR $\alpha$ , факторами HNF4, JHDM2A, MDM2, уровнем глюкозы (глюкоза подавляет экспрессию *PPARA*, что снижает окисление ЖК) (Gopinathan L. et al., 2009; Tateishi K. et al., 2009).

При физических нагрузках аэробного характера происходит увеличение утилизации ЖК за счет повышения экспрессии как гена *PPARA*, так и каскада подчиненных им генов, что в итоге улучшает окислительную способность скелетных мышц (Horowitz J.F. et al., 2000).

Экспрессия гена *PPARA* в скелетных мышцах элитных велогонщиков на длинные дистанции значительно выше по сравнению с контрольной группой или пациентами с повреждением спинного мозга (Krämer D.K. et al., 2006). Кроме того, повышенная

экспрессия *PPARA* в лейкоцитах отмечена у детей, занимающихся синхронным плаванием, велосипедным спортом, прыжками в воду и боксом по сравнению с контролем (Николаевич Л.Н. и др., 2008).

Гиполипидемическое средство – фенофибрат – является синтетическим лигандом *PPAR $\alpha$* . Доказано, что применение фенофибрата эффективно в борьбе против атеросклероза, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. Из других лигандов *PPAR $\alpha$*  можно выделить лейкотриен В<sub>4</sub>, WY14643, GW647, конъюгированную линолевою кислоту (КЛК), ретиноевую кислоту и аманиду (Lefebvre P. et al., 2006).

Известно, что при низкой экспрессии гена *PPARA* способность тканей к эффективному  $\beta$ -окислению ЖК падает и метаболизм тканей переключается на гликолитический способ получения энергии. С другой стороны, сверхэкспрессия гена *PPARA* приводит к снижению утилизации глюкозы и к повышению окисления ЖК в скелетных мышцах (Finck B.N. et al., 2005).

В миокарде как снижение, так и повышение экспрессии гена *PPARA* у мышей вызывает гипертрофию миокарда и кардиомиопатию; у нокаутированных по *PPARA* гену мышей с экспериментально-индуцированной гипертрофией (с помощью сужения аорты) в миокарде изменяется экспрессия почти 2000 генов (Finck B.N. et al., 2002; Finck B.N. et al., 2003; Smeets P.J. et al., 2008).

Белок *PPAR $\alpha$*  можно рассматривать в роли переключателя метаболизма миокарда, поскольку главным источником энергии в миокарде плода является окисление глюкозы, и затем у новорожденного в процессе активации гена *PPARA* ведущую роль в энергообеспечении начинает играть окисление ЖК.

Среди изученных полиморфизмов *PPARA* можно выделить G/C полиморфизм 7-го интрона (rs4253778 G/C). На основании ряда исследований предполагается, что замена нуклеотида G на C в положении 2528 гена *PPARA* ассоциируется со снижением экспрессии гена, что приводит к нарушению регуляции липидного и углеводного обменов. Так, при анализе G/C полиморфизма в группах больных и здоровых людей отмечается, что носители *PPARA* C аллеля имеют высокий риск развития атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца (Flavell D.M. et al., 2002; Flavell D.M. et al., 2005). На низкую транскрипционную активность *PPARA* C аллеля указывает и тот факт, что гиполипидемический эффект от приема фенофибрата (специфического лиганда *PPAR $\alpha$* ) у больных сахарным диабетом 2-го типа, носителей C аллеля менее выражен, чем у GG гомозигот (Foucher C. et al., 2004).

ГМЛЖ, возникшая после 8-недельных физических нагрузок у британских рекрутов, ассоциировалась с G/C полиморфизмом 7-го интрона *PPARA*. У носителей генотипа GC наблюдался прирост массы левого желудочка в 2 раза больше, чем у носителей генотипа GG, а у CC гомозигот этот показатель превышал в 3 раза (Jamshidi Y. et al., 2002).

В группе российских спортсменов связь *PPARA* C аллеля с риском развития ГМЛЖ (фактор, ограничивающий аэробную работоспособность) подтвердилась (Ахметов И.И. и др., 2008).

Поскольку гипертрофия миокарда ассоциируется со снижением экспрессии гена *PPARA* и уменьшением окисления ЖК (Kagaya Y. et al., 1990), то предполагается, что гипертрофический эффект C аллеля связан со снижением экспрессии гена *PPARA* и, соответственно, с уменьшением окисления ЖК и повышением утилизации глюкозы в миокарде.

В табл. 17 представлены результаты распределения частот генотипов и аллелей по G/C полиморфизму гена *PPARA* в контрольной группе ( $n = 1275$ ) и у российских спортсменов ( $n = 846$ ) квалификации от разряда до ЗМС (Ахметов И.И., 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006).

Таблица 17

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARA*  
у спортсменов и в контрольной группе  
(по И.И. Ахметову, 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006)**

Группа / вид спорта	n	Генотипы, %			P	<i>PPARA</i> С аллель	
		GG	GC	CC		%	P
<i>Группа I</i>							
Биатлон	33	72,7	27,3	0	0,6	13,6	0,6
Велопоссе	66	77,3	19,7	3,0	0,33	12,8	0,28
Коньки (3–10 км)	8	100	0	0	0,16	0	0,14
Лыжные гонки	134	82,1	16,4	1,5	0,007*	9,7	0,003*
Плавание (800–1500 м)	25	88,0	8,0	4,0	0,085	8,0	0,14
Триатлон	30	80,0	20,0	0	0,36	10,0	0,22
<b>Всего</b>	296	80,7	17,6	1,7	0,0004*	10,5	0,0002*
<i>Группа II</i>							
Академическая гребля	214	76,2	21,5	2,3	0,11	13,1	0,06
Гребля на байдарке	37	67,6	29,7	2,7	0,97	17,6	0,99
Коньки-многоборье	69	58,0	39,1	2,9	0,13	22,5	0,11
Плавание (200–400 м)	30	83,3	16,7	0	0,21	8,3	0,11
Шорт-трек	9	77,8	22,2	0	0,79	11,1	0,74
<b>Всего</b>	359	72,4	25,3	2,2	0,47	14,9	0,24
<i>Группа III</i>							
Баскетбол	7	57,1	28,6	14,3	0,19	28,6	0,41
Бокс	24	75,0	20,8	4,2	0,7	14,6	0,82
Борьба	67	61,2	32,8	6,0	0,19	22,4	0,12
Волейбол	6	33,3	66,7	0	0,1	33,3	0,25
Горнолыжный спорт	14	71,4	28,6	0	0,81	14,3	0,91
Гребной слалом	9	33,3	55,6	11,1	0,045*	38,9	0,03*
Настольный теннис	5	80,0	20,0	0	0,33	10,0	0,87
Современное пятиборье	19	68,4	21,1	10,5	0,12	21,1	0,63
Теннис	15	66,7	20,0	13,3	0,052	23,3	0,66
Футбол	11	45,4	27,3	27,3	0,0001*	40,9	0,006*
Хоккей с шайбой	14	71,4	14,3	14,3	0,028*	21,4	0,69
<b>Всего</b>	191	62,8	28,8	8,4	0,0004*	22,8	0,005*
Все спортсмены	846	73,2	23,4	3,4	0,054	15,1	0,142
Контрольная группа	1275	69,2	28,0	2,8	1,000	16,8	1,000

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой. I группа – виды спорта с преимущественным проявлением выносливости, II группа – виды спорта с преимущественным проявлением скоростной/силовой выносливости, III группа – виды спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности.

Как видно из таблицы, частота *PPARA* С аллеля значимо ниже в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости (10,5% против 16,8%;  $P = 0,0002$ ) и значимо выше в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с проявлением смешанных качеств переменной мощности (22,8% против 16,8%;  $P = 0,005$ ).

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации обнаружено, что в группе спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости, частота *PPARA* С аллеля снижается с ростом квалификации (КМС ( $n = 86$ ) – 13,4%, МС ( $n = 36$ ) – 12,5%, МСМК+ЗМС ( $n = 15$ ) – 3,3%).

В недавнем исследовании группой N. Eupon (2009) была обнаружена более высокая частота генотипа *PPARA* GG среди израильских стайеров ( $n = 74$ ) по сравнению со спринтерами ( $n = 81$ ).

Ранее также было установлено, что *PPARA* G аллель ассоциируется с преобладанием медленных мышечных волокон у физически активных мужчин (Ахметов И.И. и др., 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006), высокими показателями мышечной выносливости у детей (Ахметов И.И. и др., 2008), кислородного пульса (отношение МПК к ЧСС) у гребцов-академистов (Ахметов И.И. и др., 2007), физической работоспособности (по данным  $PWC_{170}$ ) у женщин, занимающихся фитнесом (Дондуковская Р.Р. и др., 2006), наилучшей рельефностью мышц (за счет низкого содержания подкожного жира) в соревновательном периоде у бодибилдеров и женщин, занимающихся фитнесом (Ахметов И.И. и др., 2008), низким риском развития ожирения (Дондуковская Р.Р. и др., 2006).

Таким образом, *PPARA* G аллель можно рассматривать в качестве генетического маркера выносливости. Примечательно, что в динамическом исследовании на юных спортсменах была показана негативная роль *PPARA* С аллеля в отношении предрасположенности к занятиям лыжными гонками: через 7 месяцев тренировок три человека, у которых были определены генотипы СС, GC и GC, по разным причинам прекратили заниматься данным видом спорта.

Оценка значимости *PPARA* rs4253778 G аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_2B_2C_7$ .

## **2.16. Rs 2016520 С аллель гена $\delta$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARD*)**

$\delta$ -Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (*PPAR $\delta$* ), входит в семейство *PPAR* и выполняет функции по регуляции генов, вовлеченных в окисление ЖК, обмен холестерина, термогенез, эмбриогенез, регенеративные и воспалительные процессы и канцерогенез (Furnsinn C. et al., 2007). Известно, что ген *PPARD* (локализация: 6p21.2-p21.1), кодирующий этот рецептор, одинаково активно экспрессируется как в жировой ткани, так и в скелетных мышцах (преимущественно в медленных мышечных волокнах) (Loviscach M. et al., 2000). Его экспрессия в 10 раз превышает экспрессию гена *PPARA* в скелетных мышцах, однако в миокарде активность гена *PPARD* меньше, чем гена *PPARA*.

Генами – мишенями транскрипционного фактора *PPAR $\delta$*  в мышечной ткани являются гены: окислительного метаболизма (гены сукцинат-дегидрогеназы, цитрат-синтазы), митохондриального дыхания и термогенеза (гены цитохрома С,

цитохром-оксидазы II и IV, *UCP2*, *UCP3*), гены, определяющие функции медленных мышечных волокон (гены миоглобина, тропонина I медленного типа), транспорта и окисления ЖК (гены *CD36*, *PDK4*, *m-CPT1*, *HMGCS2*, *LCAD*, тиолазы); в миокарде – гены транспорта и окисления ЖК (гены *l-CPT1*, *m-CPT1*, тиолазы, *UCP3*, *LCAD*, *MCAD*, *MFN2*, *PDK4*, *VLCAD*, *ACOX1*); в бурой и белой жировых тканях – гены термогенеза (*UCP1*, *UCP3*), транспорта и окисления ЖК (гены *m-CPT1*, *LCAD*, *VLCAD*, *ACOX1*, *LCAS*, *VLCAS*, *HSL*) (Barish G.D. et al., 2006).

Лиганды PPAR $\delta$  – насыщенные и полиненасыщенные ЖК, КЛК, синтетические и эндогенные эйкозаноиды (простагландин A1, илопрост, 15d-J2, карбапростациклин), а также GW742, GW501516 (Barish G.D. et al., 2006; Staiger H. et al., 2009). Голодание и физические нагрузки повышают уровень циркулирующих эндогенных лигандов PPAR $\delta$ ; эти же стимулы увеличивают экспрессию *PPARD*, что в конечном итоге запускает механизмы адаптации скелетных мышц к физическим нагрузкам (Holst D. et al., 2003; Mahoney D.J. et al., 2005).

Экспрессия гена *PPARD* в скелетных мышцах элитных велогонщиков на длинные дистанции значительно выше по сравнению с контрольной группой или пациентами с повреждением спинного мозга (Krämer D.K. et al., 2006).

Сверхэкспрессия *PPARD* повышает окислительный потенциал мышечных клеток грызунов, делает их менее подверженными к аккумуляции внутримышечных триглицеридов (Luquet S. et al., 2003). Более впечатляющими выглядят трансгенные эксперименты, при которых вводится модифицированный вариант гена *PPARD*, продукт которого (VP-PPAR $\delta$ ) всегда активен, т.е. не зависит от связывания с лигандами. В результате такой хронической активации генов-мишеней происходит двукратное увеличение процентного содержания медленных мышечных волокон мышей. Более того, такие мыши способны без предшествующих тренировок преодолевать более длинные дистанции (на 92%), чем их сородичи дикого типа (Wang Y.X. et al., 2004). В этой же работе было показано, что после 97-дневной высокожировой диеты трансгенные мыши набрали в 3 раза меньше жировой массы по сравнению с контрольной группой, которая начала страдать ожирением. Аналогичный эффект способен вызвать прием высокоселективного лиганда PPAR $\delta$  – GW501516, который сейчас проходит клинические испытания на больных метаболическим синдромом (Wang Y.X. et al., 2003; 2004) и с 2009 г. входит в запрещенный список Всемирного антидопингового агентства (WADA).

Наиболее пристальное внимание обращает на себя +294Т/С полиморфизм не-транслируемой части 4-го экзона (rs2016520 Т/С) гена *PPARD*. Обнаружено, что транскрипционная активность мутантного *PPARD* С аллеля на 39% выше, чем у Т аллеля (Skogsberg J. et al., 2003). Возможно, это следствие образования нового сайта связывания с транскрипционными факторами (например, Sp-1), усиливающими экспрессию *PPARD*. Эти факты дают основания полагать, что у носителей С аллеля липидный обмен может отличаться от такового носителей Т аллеля; в частности, уровень окисления ЖК может быть повышен.

Ряд работ свидетельствует о негативном эффекте *PPARD* С аллеля в отношении обмена липопротеидов. Так, в группе здоровых мужчин носители *PPARD* СС генотипа имели значимо более высокие показатели липопротеидов низкой плотности и аполипопротеина В по сравнению с нормальными ТТ гомозиготами (Skogsberg J. et al., 2003; Yan Z.C. et al., 2005).

В группе пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, носители *PPARD* С аллеля имели значимо меньшую концентрацию протективных в отношении атеросклероза липопротеидов высокой плотности (Skogsberg J. et al., 2003).

У носителей *PPARD* С аллеля выявлено: незначительное увеличение поглощения мышцами глюкозы, пониженный индекс массы тела (ИМТ) (Vanttinen M. et al., 2005; Ахметов И.И. и др., 2007), низкое содержание подкожного жира (Ахметов И.И. и др., 2008) и преобладание медленных мышечных волокон в латеральной головке четырехглавой мышцы бедра (Ахметов И.И. и др., 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006).

На основании данных о высокой транскрипционной активности С аллеля можно предположить, что носительство С аллеля способствует большему катаболизму жиров и в некоторой степени снижает риск развития ожирения. Кроме того, *PPARD* С аллель ассоциируется с гипертрофией миокарда у больных метаболическим синдромом и у спортсменов (Ахметов И.И. и др., 2008; Yan Z.C. et al., 2005).

Исследования на российских спортсменах показали ассоциацию *PPARD* С аллеля с предрасположенностью к развитию и проявлению выносливости (табл. 18) (Ahmetov I.I. et al., 2005; Ахметов И.И., 2006; Ахметов И.И. и др., 2007). Как видно из таблицы, в группах I–IV, в которые входят виды спорта, развивающие в той или иной степени качество выносливости, частота *PPARD* С аллеля значимо выше, чем в контрольной группе (при объединении I–IV групп  $n = 898$ , частота *PPARD* С аллеля у спортсменов составляет 18,3%;  $P < 0,0001$ ).

Таблица 18

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARD* у спортсменов и в контрольной группе**  
(по Ahmetov I.I. et al., 2005; Ахметов И.И., 2006; Ахметов И.И. и др., 2007)

Группа / вид спорта	n	Генотипы, %			<i>PPARD</i> С аллель	
		ТТ	ТС	СС	%	P
<i>Группа I</i>						
Биатлон	32	68,8	31,2	0	15,6	0,4
Велопоссе	108	67,6	27,8	4,6	18,5	0,015*
Лыжные гонки 15–50 км	119	63,0	33,6	3,4	20,2	0,0017*
Плавание 5–25 км	21	66,7	23,8	9,5	21,4	0,09
Триатлон	28	71,4	21,4	7,1	17,9	0,2
<b>Всего</b>	308	66,2	29,5	4,2	19,0	0,0001*
<i>Группа II</i>						
Академическая гребля	189	70,4	26,5	3,2	16,4	0,036*
Коньки 5–10 км	4	75,0	0	25,0	25,0	0,25
Лыжные гонки 5–10 км	10	50,0	40,0	10,0	30,0	0,29
Плавание 800–1500 м	17	70,6	17,6	12,0	20,6	0,18
<b>Всего</b>	220	69,5	25,9	4,5	17,5	0,0057*
<i>Группа III</i>						
Бег 800–1500 м	5	60,0	40,0	0	20,0	0,34
Гребля на байдарке	35	54,3	40,0	5,7	25,7	0,003*

Окончание табл. 18

Группа / вид спорта	n	Генотипы, %			PPARD C аллель	
		ТТ	ТС	СС	%	P
Коньки 1–3 км	8	62,5	37,5	0	18,8	0,43
Плавание 200–400 м	25	72,0	28,0	0	14,0	0,66
Шорт-трек	8	62,5	37,5	0	18,8	0,4
<b>Всего</b>	81	61,7	35,8	2,5	20,4	0,006*
<i>Группа IV</i>						
Баскетбол	20	65,0	30,0	5,0	20,0	0,14
Бокс	22	72,7	27,3	0	13,6	0,81
Борьба	82	68,3	28,0	3,7	17,7	0,06
Волейбол	6	50,0	33,3	17,0	33,3	0,049*
Коньки-многоборье	62	74,2	24,2	1,6	13,7	0,57
Маунтинбайк	10	60,0	30,0	10,0	25,0	0,08
Настольный теннис	4	25,0	75,0	0	37,5	0,06
Пятиборье	17	47,1	47,1	5,9	29,4	0,007*
Стрелковый спорт	24	75,0	20,8	4,2	14,6	0,6
Теннис	15	80,0	20,0	0	10,0	1,0
Футбол	10	50,0	50,0	0	25,0	0,09
Фехтование	5	60,0	40,0	0	20,0	0,34
Хоккей с шайбой	12	75,0	25,0	0	12,5	1,0
<b>Всего</b>	289	67,8	29,1	3,1	17,6	0,002*
Контрольная группа	610	76,9	22,0	1,1	12,1	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации обнаружено, что в общей группе спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта с преимущественным проявлением выносливости (I–III группы), частота *PPARD* C аллеля повышается по мере роста квалификации: у группы КМС+МС ( $n = 323$ ) – 17,3%, у группы МСМК ( $n = 30$ ) – 25,0%;  $P = 0,1$ . При этом наиболее существенные различия в частоте *PPARD* C аллеля у квалифицированных и высококвалифицированных спортсменов-стайеров наблюдаются в I группе: КМС+МС ( $n = 102$ ) – 13,7%, МСМК ( $n = 15$ ) – 33,3%;  $P = 0,013$ .

Оценка значимости *PPARD* rs2016520 C аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{3-4}B_1C_1$ .

## 2.17. Gly 482 аллель гена коактиватора *PPAR* $\gamma$ , 1 $\alpha$ (*PPRGC1B*)

Интенсивность метаболических процессов в скелетных мышцах и миокарде при длительных физических нагрузках значительно повышается за счет увеличения числа митохондрий в клетках и усиления окисления ЖК. Существенный вклад в возникновение таких метаболических изменений вносит ген *PPARGC1A*, кодирующий коактиватор PGC-1 $\alpha$  (*PPAR* $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ), уровень экспрессии которого

резко возрастает при повышенных запросах тканей в окислительном фосфорилировании субстратов (в том числе при холоде) (Baar K. et al., 2002; Arany Z., 2008; Lehman J.J. et al., 2008; Mathai A.S. et al., 2008).

Ген *PPARGC1A* (*PGC1A*; локализация: 4p15.1) экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах (медленные мышечные волокна), миокарде, буром жире, почках (в меньшей степени в печени, поджелудочной железе и головном мозге) (Finck B.N. and Kelly D.P., 2006).

Экспрессия гена *PPARGC1A* в скелетных мышцах элитных велогонщиков на длинные дистанции значительно выше по сравнению с контрольной группой или пациентами с повреждением спинного мозга (Krämer D.K. et al., 2006). Повышенная экспрессия *PPARGC1A* в лейкоцитах также отмечена у детей, занимающихся велосипедным спортом, прыжками в воду и боксом по сравнению с контролем (Николаевич Л.Н. и др., 2008).

*PGC-1 $\alpha$*  является транскрипционным коактиватором многих ядерных рецепторов, таких, как: *PPAR $\alpha$* , *PPAR $\gamma$* , *PPAR $\delta$* , митохондриального транскрипционного фактора (*TFAM*), рецептора тиреоидного гормона, ретиноидных рецепторов, глюкокортикоидного рецептора, ядерных респираторных факторов 1 и 2 (*NRF1*, *NRF2*),  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторов эстрогена, фарнезил X рецептора (*FXR*), прегнан X рецептора (*PXR*), ядерного фактора печени 4 (*HNF-4*), X рецептора печени (*LXR*), эстроген-зависимых рецепторов (*ERR*). Кроме того, *PGC-1 $\alpha$*  может активировать факторы, не являющиеся по природе ядерными рецепторами: энхансер-фактор миоцитов 2 (*MEF-2*), *FOXO1*, *SREBP1* и *Sox9* (Finck B.N. and Kelly D.P., 2006).

В результате воздействия на эти транскрипционные факторы *PGC-1 $\alpha$*  опосредованно выполняет следующие функции (Mootha V.K. et al., 2003; Finck B.N. and Kelly D.P., 2006; Lin J. et al., 2002; Arany Z., 2008):

- 1) активацию процессов адаптивного термогенеза;
- 2) стимуляцию образования митохондрий и усиление окислительных процессов путем индукции *UCP2* и *TFAM*;
- 3) регуляцию состава мышечных волокон (направлена в сторону увеличения процентного содержания медленных мышечных волокон);
- 4) повышение секреции инсулина и катаболическое воздействие на жировую массу;
- 5) регуляцию глюконеогенеза и транспорта глюкозы;
- 6) регуляцию липогенеза;
- 7) регуляцию хондрогенеза.

Экспрессия гена *PPARGC1A* регулируется белками различных сигнальных путей, такими, как *SAMKIV*, *CREB*, *AMPK*, *p38 MAPK*, кальциневрин A, EBox-связывающие белки, *GATA*, *MEF2*, *NF- $\kappa$ B*, *NRs*, *NRF-1*, *FOXO1*, *p53*, *SRE*, а также может поддерживаться собственным продуктом экспрессии и оксидом азота (*NO*) (Handschin C. et al., 2003; Irrcher I. et al., 2008).

Экспрессия *PPARGC1A* увеличивается в результате обработки *in vitro* миотуб человека ненасыщенными ЖК (насыщенные ЖК такими свойствами не обладают) (Staiger H. et al., 2005).

Важно отметить, что ген *PPARGC1A* наряду с *PPARA* активируется в миокарде мышей сразу после рождения, то есть участвует в переключении метаболизма с углеводного на жировой. Голодание также способствует повышению экспрессии *PPARGC1A* в миокарде. Однако сверхэкспрессия *PPARGC1A* может привести к не-

контролируемой пролиферации митохондрий в кардиомиоцитах мышей, нарушению в них sarcomeric структуры и развитию кардиомиопатии (Lehman J.J. et al., 2000).

В работе J. Lin и соавт. (2002) также указывается на возможность увеличения процентного содержания медленных мышечных волокон трансгенных мышей со встроенным в ген *PPARGC1A* промотором мышечной креатинкиназы (*МСК*).

С другой стороны, у нокаутных по *PPARGC1A* мышей понижено количество митохондрий в медленных мышечных волокнах, повышена утомляемость при физических нагрузках, а с возрастом начинают развиваться сердечная дисфункция и ожирение (Arany Z. et al., 2005; Leone T.C. et al., 2005).

Особый интерес среди всех обнаруженных вариаций в гене *PPARGC1A* представляет Gly482Ser полиморфизм (rs8192678 G/A). Он заключается в замене нуклеотида G на A в положении 1444 8-го экзона и приводит к замещению глицина на серин в аминокислотном положении 482 белка PGC-1 $\alpha$ .

*PPARGC1A* 482Ser аллель ассоциируется со снижением уровня экспрессии гена *PPARGC1A*, а значит – с уменьшением окислительных процессов и митохондриального биогенеза в клетках (Ling C. et al., 2004).

Выявлено, что *PPARGC1A* 482Ser аллель понижает чувствительность к инсулину у тучных людей (Fanelli M. et al., 2005), а также ассоциируется с ожирением у мужчин, ведущих физически неактивный образ жизни (Ridderstrale M. et al., 2006). Кроме того, два метаанализа выявили ассоциацию *PPARGC1A* 482Ser аллеля с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа и высокими показателями АД у лиц не старше 50 лет (Barroso I. et al., 2006; Vimalleswaran K.S. et al., 2008).

В ходе исследования с участием высококвалифицированных испанских спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость, была выявлена связь *PPARGC1A* Gly482 аллеля с высокими показателями МПК и, соответственно, с высокой физической работоспособностью. Частота 482Ser аллеля у этих спортсменов была значимо ниже по сравнению с контрольной группой (Lucia A. et al., 2005).

Позже та же взаимосвязь *PPARGC1A* Gly482 аллеля с высокой аэробной работоспособностью (по данным максимальной мощности и ПАНО от МПК) (Ахметов И.И. и др., 2007) и его преобладание в группе стайеров (Ахметов И.И., 2006; Можайская И.А., Ахметов И.И., 2006; Ахметов И.И. и др., 2008) были подтверждены на примере российских спортсменов. Частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля в российской популяции составляет 34,5%; в двух группах российских спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости (квалификация: от разряда до ЗМС), – 29,7 и 26,2% соответственно ( $P < 0,05$ ) (табл. 19). При этом у элитных стайеров частота *PPARGC1A* 482Ser аллеля составила всего 16,7% (Ахметов И.И. и др., 2008).

В работе N. Stefan и соавт. (2007) у носителей *PPARGC1A* 482Ser аллеля был выявлен низкий прирост аэробной работоспособности по сравнению с гомозиготами по Gly482 аллелю в результате 9-месячной тренировки, направленной на развитие выносливости. Все эти данные позволяют рассматривать *PPARGC1A* 482Ser аллель как генетический маркер, ограничивающий развитие и проявление выносливости.

Оценка значимости *PPARGC1A* Gly482 аллеля в прогнозе развития выносливости: **A<sub>4</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>**.

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARGC1A* у спортсменов и в контрольной группе**  
(по И.И. Ахметову, 2006; Можайской И.А., Ахметову И.И., 2006; Ахметову И.И. и др., 2008)

Группа	n	Генотипы, %			<i>PPARGC1A</i> 482Ser аллель	
		Gly/Gly	Gly/Ser	Ser/Ser	%	P
I	288	49,0	42,7	8,3	29,7	0,033*
II	290	52,4	42,8	4,8	26,2	0,0002*
III	116	40,5	52,6	6,9	33,2	0,74
IV	248	49,2	41,1	9,7	30,2	0,078
Все спортсмены	942	49,1	43,5	7,4	29,2	0,0003*
Контрольная группа	1132	43,2	44,6	12,2	34,5	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

*I группа:* плавание 5–25 км, лыжные гонки 15–50 км, биатлон, спортивная ходьба, велосипед, триатлон; *II группа:* бег 3–10 км, скоростной бег на коньках 5–10 км, плавание 800–1500 м, лыжные гонки 5–10 км, академическая гребля; *III группа:* плавание 200–400 м, бег 800–1500 м, скоростной бег на коньках 1500–3000 м, гребля на байдарках 500–1000 м; *IV группа:* баскетбол, бокс, борьба, дзюдо, хоккей с шайбой, футбол, теннис.

## 2.18. 203Pro и 292Ser аллели гена коактиватора *PPARGC1B*

Коактиватор транскрипции PGC-1 $\beta$ , кодируемый геном *PPARGC1B* (локализация: 5q33.1), является гомологом PGC-1 $\alpha$  и в большей степени экспрессируется в скелетных мышцах, бурой жировой ткани, сердце и мозге (в меньшей степени – в почках, поджелудочной железе, печени и селезенке) (Meirhaeghe A. et al., 2003).

У мышей *Ppargc1b* экспрессируется преимущественно в быстрых мышечных волокнах IIX типа (быстрые и окислительные) по сравнению с другими мышечными волокнами (Arany Z. et al., 2007).

Функция PGC-1 $\beta$  заключается в активировании транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов, вовлеченных в митохондриальный биогенез, метаболизм, а также генов сократительных белков мышечных волокон; все это приводит к усилению экспрессии десятков генов или активации их белковых продуктов (*ESRRA*, *MFN2*, *LXR*, *SREBP1*, *UCP2*, ген грануфилина, *FOXA2*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARGC1A*, *THR3*, *MEF2D*, *MYHC-IIX*, *cycs*, *nduf5*, *atp5o*, *cox5b*, *CD36*, *MCAD*, *CPT1*, ген малат дегидрогеназы, ген цитрат синтазы, ген аконитазы 2, ген изоцитрат дегидрогеназы и др.) (Meirhaeghe A. et al., 2003; Arany Z. et al., 2007; Liesa M. et al., 2008; Ishii K.A. et al., 2009; Nagai Y. et al., 2009; Oberkofler H. et al., 2009).

PGC-1 $\beta$ , активируя *ESRRA*, может контролировать собственную экспрессию (Arany Z. et al., 2007).

Установлено, что экспрессия *PPARGC1B* снижается в результате обработки *in vitro* миотуб человека насыщенными ЖК (Staiger H. et al., 2005).

Экспрессия гена *PPARGC1B* в скелетных мышцах элитных велогонщиков на длинные дистанции значительно выше по сравнению с контрольной группой или пациентами с повреждением спинного мозга (Krämer D.K. et al., 2006).

Кроме того, повышенная экспрессия *PPARGC1B* в лейкоцитах отмечена у детей, занимающихся различными видами спорта по сравнению с контролем (Николаевич Л.Н. и др., 2008).

Сверхэкспрессия гена *PPARGC1B* в миобластах крыс приводит к увеличению количества митохондрий и повышает потребление кислорода (Meirhaeghe A. et al., 2003). У трансгенных по *PPARGC1B* мышей практически во всех скелетных мышцах (за исключением камбаловидной мышцы) происходит тотальная трансформация мышечных волокон в волокна IIX типа (Arany Z. et al., 2007). Такие мыши способны пробегать более длинные дистанции и с более высокой средней скоростью, чем их дикие сородичи.

В литературе описано два полиморфизма гена *PPARGC1B*, ассоциированных с двигательной деятельностью человека: вариации Ala203Pro (rs7732671 G/C) и Arg292Ser (rs11959820 C/A).

Редкий *PPARGC1B* 203Pro аллель экспрессируется приблизительно одинаково как у лиц среднего, так и старшего возрастов, в то время как у носителей Ala203 аллеля с возрастом отмечается значительное снижение активности гена (Ling C. et al., 2007). *PPARGC1B* 203Pro аллель ассоциируется с низким риском развития ожирения (Andersen G. et al., 2005) и ГМЛЖ у конькобежцев обоих полов (Ahmetov I. et al., 2007), улучшенным инсулин-стимулированным неокислительным метаболизмом глюкозы (Ling C. et al., 2007) и высокой физической работоспособностью российских гребцов-академистов (по данным кислородного пульса и максимальной мощности) (Ahmetov I.I. et al., 2007).

В недавней работе было выявлено значимо более высокая частота *PPARGC1B* 203Pro аллеля в группе российских стайеров (I группа (время выполнения упражнения – более 30 мин.;  $n = 304$ ): 9,0%,  $P < 0,05$ ; II группа (время выполнения упражнения – 5–30 мин;  $n = 292$ ): 8,1%,  $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 1057$ ; 4,9%) (Ахметов И.И. и др., 2008).

На основании вышеперечисленных данных *PPARGC1B* 203Pro аллель можно рассматривать как генетический маркер выносливости.

Второй, Arg292Ser, полиморфизм гена *PPARGC1B*, также считается функциональным. С одной стороны, редкий *PPARGC1B* 292Ser аллель рассматривают в качестве протективного аллеля в отношении риска развития сахарного диабета 2-го типа (Park K.S. et al., 2006), с другой – в качестве маркера предрасположенности к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости (частота *PPARGC1B* 292Ser аллеля преобладает в группе элитных стайеров ( $n = 316$ ) по сравнению с контролем в рамках проекта «Genathlete study») (Wolfarth B. et al., 2007).

Оценка значимости *PPARGC1B* аллелей в прогнозе развития выносливости: 203Pro аллель –  $A_4B_1C_2$ , 292Ser аллель –  $A_4B_1C_0$ .

## **2.19. 5I аллель гена регуляторной В субъединицы протеинфосфатазы 3, $\alpha$ (*PPP3R1*)**

Чрезмерные физические и психологические спортивные нагрузки снижают адаптационные возможности кислородтранспортной системы, провоцируя ее патологическое ремоделирование. Одно из проявлений этого состояния – неэффективная

гипертрофия миокарда, сопровождающаяся ростом массы миокарда без увеличения физической работоспособности спортсменов (Pelliccia A. et al., 2001, 2005).

По мнению ряда авторов, неэффективная гипертрофия миокарда не только является причиной прекращения роста спортивных результатов, но и лежит в основе внезапной сердечной смерти спортсменов (Дембо А.Г., Земцовский Э.В., 1989; Tabib A. et al., 1999).

Исследования последних лет свидетельствуют об индивидуальных различиях в типах адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам.

Так, у одних спортсменов в процессе многолетних тренировок на выносливость вырабатываются оптимальные кардиальные механизмы регуляции, обеспечивающие: 1) экономизацию работы сердца в условиях покоя и 2) максимальную его производительность при предельных физических нагрузках. В свою очередь, у других спортсменов при тех же внешних воздействиях адаптация сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам может осуществляться по нерациональному пути, что приводит к патологическому ремоделированию спортивного сердца и снижению физической работоспособности (Дембо А.Г., Земцовский Э.В. 1989; Линде Е.В. и др., 2006; Pelliccia A. et al., 2001, 2005).

К одним из факторов, регулирующих рост миокарда, можно отнести кальциневрин.

**Кальциневрин** –  $Ca^{2+}$ -кальцимодулинзависимая протеинфосфатаза, которая участвует в сигнальных путях, необходимых для регуляции генов, а также биологических ответов на внешнюю стимуляцию у многих организмов и в различных типах клеток (Crabtree G.R., 1999). Кальциневрин представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из каталитической субъединицы А (CnA) и регуляторной  $Ca^{2+}$ -связывающей субъединицы В (CnB или PPP3R1; регуляторная В субъединица протеинфосфатазы  $\beta$ ,  $\alpha$ ) (Klee C.V. et al., 1988).

Он активируется при повышении уровня  $Ca^{2+}$  в цитоплазме, например, во время механического растяжения миокарда, или когда сердце находится под нейроэндокринной стимуляцией (Marban E. et al., 1987; Sadoshima J., Izumo S., 1993). Активированный кальциневрин дефосфорилирует транскрипционные факторы семейства NFAT, что приводит к их транслокации в ядро, связыванию с ДНК и активации транскрипции различных генов, участвующих в гипертрофическом ответе (Wilkins B.J., Molkentin J.D., 2002).

У трансгенных мышей со сверхэкспрессией генов кальциневрина либо *NFAT3* развивается гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность (Molkentin J.D. et al., 1998). Увеличение активности кальциневрина в сердце выявлено у пациентов с различными формами гипертрофии миокарда (Haq S. et al., 2001; Ritter O. et al., 2002), а также у крыс под воздействием физических нагрузок (Eto Y. et al., 2000).

В промоторе (координаты: от –1059 до –1063) гена регуляторной субъединицы кальциневрина В (*PPP3R1* или *CNB*; локализация: 2p15) обнаружен 5I/5D полиморфизм, для которого показана ассоциация делеции пяти (ТТААА) п.н. с ГМЛЖ у больных артериальной гипертензией (Tang W. et al., 2005).

Функциональная значимость 5I/5D полиморфизма гена *PPP3R1* экспериментально не подтверждена, однако компьютерный анализ (программа «MatInspector») выявил в районе полиморфного участка промотора гена *PPP3R1* сайт связывания с транскрипционным фактором Nkx-2, который регулирует экспрессию гена (Tang W. et al., 2005).

Мутации в генах семейства *Nkx* вызывают развитие сердечно-сосудистых заболеваний человека (Schott J.J. et al., 1998), поэтому предполагается, что *Nkx-2* посредством связывания с промотором гена *PPP3R1* подавляет его экспрессию.

Таким образом, делеция пяти (ТТААА) пар оснований (*PPP3R1* 5D аллель) может привести к разрушению последовательности *Nkx-2*-чувствительного элемента промотора гена *PPP3R1* и к его повышенной экспрессии (соответственно, к повышенной активности кальциневрина).

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по 5I/5D полиморфизму гена *PPP3R1* у российских спортсменов ( $n = 673$ ) и в контрольной группе ( $n = 1073$ ) были получены следующие результаты. Частота *PPP3R1* 5D аллеля в общей группе спортсменов была значимо ниже, чем в контрольной выборке (5,5 против 8,8%;  $P = 0,0005$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008). В табл. 20 представлены данные о распределении генотипов и аллелей по гену *PPP3R1* у спортсменов различных по типу энергообеспечения специализаций. Как видно, в I группе, в которую входят виды спорта, преимущественно развивающие качество выносливости, а также в III группе частота *PPP3R1* 5D аллеля значимо ниже, чем в контрольной группе (если из II группы исключить академическую греблю, то частота *PPP3R1* 5D аллеля в этой группе составит 4,0%, что значимо ( $P = 0,03$ ) ниже, чем в контрольной группе).

Таблица 20

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPP3R1* у спортсменов и в контрольной группе**  
(по И.И. Ахметову и др., 2008)

Группа / вид спорта	n	Генотипы			<i>PPP3R1</i> D аллель	
		5I/5I	5I/5D	5D/5D	%	P
<i>Группа I</i>						
Биатлон	34	31	3	0	4,4	0,29
Велошоссе	109	97	12	0	5,5	0,13
Лыжные гонки 15–50 км	78	71	7	0	4,5	0,088
Плавание 5–25 км	21	19	2	0	4,8	0,52
Спортивная ходьба	24	22	2	0	4,2	0,39
Триатлон	29	27	2	0	3,4	0,23
<b>Всего</b>	295	267	28	0	4,7	0,0018*
<i>Группа II</i>						
Академическая гребля	193	164	26	3	8,3	0,84
Бег 3–10 км	5	5	0	0	0	0,67
Коньки 5–10 км	4	4	0	0	0	0,8
Лыжные гонки 5–10 км	64	58	6	0	4,7	0,15
Плавание 800–1500 м	26	24	2	0	3,8	0,32
<b>Всего</b>	292	255	34	3	6,8	0,16
<i>Группа III</i>						
Бег 800–1500 м	9	9	0	0	0	0,37
Гребля на байдарке	35	32	3	0	4,3	0,27

Группа / вид спорта	n	Генотипы			PPP3R1 D аллель	
		5I/5I	5I/5D	5D/5D	%	P
Коньки 1–3 км	9	9	0	0	0	0,37
Плавание 200–400 м	25	22	3	0	6,0	0,66
Шорт-трек	8	8	0	0	0	0,42
<b>Всего</b>	86	80	6	0	3,5	0,024*
Все спортсмены	673	602	68	3	5,5	0,0005*
Контрольная группа	1073	894	170	9	8,8	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации было обнаружено, что в общей группе спортсменов частота PPP3R1 5D аллеля имеет тенденцию к понижению по мере роста квалификации: разрядники (6,2%) ← КМС спорта (5,8%) ← МС (4,9%) ← МСМК (4,3%) ← ЗМС (0%). Стоит отметить, что среди наиболее высококвалифицированных спортсменов отсутствовали носители PPP3R1 5D аллеля.

В дополнительном эхокардиографическом обследовании российских спортсменов (гребцы-академисты и конькобежцы) изучалась взаимосвязь 5I/5D полиморфизма гена PPP3R1 с показателями морфометрии миокарда. В подгруппе квалифицированных (КМС и МС) спортсменов была обнаружена ассоциация PPP3R1 5D аллеля с высокими значениями индекса массы миокарда левого желудочка ( $\Pi - 156 (31) \text{ г/м}^2$ , ID+DD –  $190 (23) \text{ г/м}^2$ ;  $P = 0,046$ ). В общей группе спортсменок PPP3R1 5D аллель, так же, как и у мужчин, ассоциировался с высокими значениями индекса массы миокарда левого желудочка ( $\Pi - 119 (19) \text{ г/м}^2$ , ID –  $140 (25) \text{ г/м}^2$ ;  $P = 0,033$ ).

Таким образом, PPP3R1 5D аллель можно причислить к генетическим маркерам, ассоциированным с риском развития ГМЛЖ как у больных артериальной гипертензией (Tang W. et al., 2005), так и спортсменов (Ахметов И.И. и др., 2008).

В рамках физиологического тестирования у российских гребцов-академистов изучалась взаимосвязь 5I/5D полиморфизма гена PPP3R1 с физической работоспособностью. Средние значения максимальной мощности теста ( $W_{\max}$ ) были значительно выше у женщин (КМС, МС) – носителей PPP3R1 5I/5I генотипа по сравнению с носителями PPP3R1 5D аллеля (женщины, МС: 5I/5I –  $286 (19) \text{ Вт}$ , 5I/5D –  $259 (24) \text{ Вт}$ ;  $P = 0,041$ ; женщины, КМС: 5I/5I –  $269 (25) \text{ Вт}$ , 5I/5D –  $237 (15) \text{ Вт}$ ;  $P = 0,044$ ).

Была обнаружена тенденция к ассоциации PPP3R1 5I аллеля с более высокими значениями максимального потребления кислорода у женщин – МС (5I/5I –  $3,73 (0,21) \text{ л/мин}$ , 5I/5D –  $3,49 (0,21) \text{ л/мин}$ ;  $P = 0,19$ ); женщин – КМС (5I/5I –  $3,4 (0,19) \text{ л/мин}$ , 5I/5D –  $3,15 (0,17) \text{ л/мин}$ ;  $P = 0,067$ ) и мужчин – КМС (5I/5I –  $59 (3,9) \text{ мл/мин/кг}$ , 5I/5D + 5D/5D –  $55,1 (4,3) \text{ мл/мин/кг}$ ;  $P = 0,08$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

На основании полученных результатов можно утверждать, что PPP3R1 5I аллель ассоциируется с высокой физической работоспособностью у спортсменов, в то время как PPP3R1 5D аллель необходимо рассматривать как фактор, препятствующий успешной соревновательной деятельности.

Выявленные значимые различия в частоте *PPP3R1 5D* аллеля между спортсменами, занимающимися циклическими видами спорта, направленными на развитие выносливости, и контрольной группой отражают процесс спортивного отбора: с повышением квалификации в группе спортсменов, с одной стороны, происходит накопление аллелей (*PPP3R1 5I*), благоприятствующих развитию выносливости и достижению высоких спортивных результатов, а с другой – снижение частоты аллелей (*PPP3R1 5D*), лимитирующих физическую работоспособность.

Оценка значимости *PPP3R1 5I* аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{3-4}B_1C_2$ .

## 2.20. 12Thr аллель гена митохондриального транскрипционного фактора А (*TFAM*)

Поддержание оптимального количества мтДНК и экспрессии ее генов – необходимое условие для осуществления энергообеспечения мышечной деятельности аэробным путем. Ген митохондриального транскрипционного фактора А (*TFAM*; локализация: 10q21) кодирует ключевой белок, ответственный за регуляцию репликации и транскрипции ДНК митохондрий, и защищает клетки от оксидативного стресса (что может иметь большое значение в развитии нейродегенеративных заболеваний) (Kanki T. et al., 2004; Hayashi Y. et al., 2008).

Аэробные физические нагрузки приводят к увеличению экспрессии *TFAM* и количества копий мтДНК (Bengtsson J. et al., 2001; Short K.R. et al., 2003; Chow L.S. et al., 2007).

Также установлено, что сверхэкспрессия гена *TFAM* в кардиомиоцитах крысы сопровождается более чем двукратным увеличением количества копий мтДНК и повышением продукции АТФ (Suarez J. et al., 2008). В свою очередь, нокаутированные по *TFAM* мыши проявляют мышечную слабость в связи с нарушением накопления ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом (Aydin J. et al., 2009). Кроме того, экспериментальное снижение количества *TFAM* в адипоцитах с помощью РНК-интерференции приводит к нарушению углеводного обмена, снижению базального уровня МПК и продукции АТФ (Shi X. et al., 2008). Экспрессия *TFAM* регулируется такими транскрипционными факторами, как NRF1 и NRF2A.

В 1-м экзоне гена *TFAM* обнаружен rs1937 G/C полиморфизм, приводящий к замене серина на треонин в 12-м кодоне митохондриального транскрипционного фактора (Ser12Thr).

Редкий *TFAM 12Thr* аллель ассоциирован с низким риском развития болезни Альцгеймера (Günther C. et al., 2004; Alvarez V. et al., 2008) и ГМЛЖ у спортсменов, а также с высокими значениями МПК и максимальной мощности у гребцов-академистов (Ahmetov I.I. et al., 2007).

В исследованиях, проведенных с участием китайских добровольцев, не была показана связь Ser12Thr полиморфизма гена *TFAM* с изменениями показателей физической работоспособности в результате 18-недельных аэробных нагрузок (He Z. et al., 2007).

Среди российских элитных стайеров *TFAM 12Thr* аллель встречается в 3 раза чаще по сравнению с контролем (33,3 против 9,1%;  $P < 0,05$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

Все эти данные позволяют отнести *TFAM 12Thr* аллель к генетическим маркерам, ассоциированным с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленным на преимущественное развитие выносливости.

Оценка значимости *TFAM 12Thr* аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_1C_2$ .

## 2.21. 55Val аллель гена разобщающего белка 2 (*UCP2*)

Митохондриальные разобщающие белки (*uncoupling proteins*, UCP) были открыты при изучении бурого жира млекопитающих. Бурая жировая ткань становится зоной активного метаболизма в первую очередь в тех случаях, когда организму необходимо генерировать тепло. У людей, страдающих ожирением, бурая жировая ткань либо выражена очень незначительно, либо вообще отсутствует. Бурая жировая ткань хорошо снабжается кровью, в ее клетках сравнительно высокое содержание митохондрий и цитохромов, а активность АТФ-синтетазы весьма незначительна. Эта ткань активно окисляет как глюкозу, так и жирные кислоты. Норадреналин, высвобождаемый из окончаний симпатических нервных волокон, стимулирует липолиз в бурой жировой ткани. В митохондриях ее клеток окисление и фосфорилирование не являются сопряженными процессами.

В клетках бурой жировой ткани фосфорилирование протекает на субстратном уровне, например, на стадии, катализируемой сукцинат-тиокиназой, и при гликолизе. Поэтому при окислении образуется много тепла, и лишь незначительная часть свободной энергии запасается в виде АТФ. С позиций хемиосмотической теории следует, что протонный градиент, существующий в норме на внутренней мембране митохондрий, в бурой жировой ткани рассеивается; эту функцию выполняют *термогенины* – белки, которые осуществляют перенос протонов через мембрану (Bouillaud F. et al., 2001).

Все известные разобщающие белки (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*, *UCP4*) принадлежат к семейству митохондриальных переносчиков и являются белками внутренней мембраны органелл.

*UCP2* – один из представителей семейства разобщающих белков и принимает участие в термогенезе, регуляции обмена жиров и расхода энергии, защите от реактивных форм кислорода, а также влияет на секрецию инсулина и нейропротекцию (Bouillaud F. et al., 2001; Brand M.D., Esteves T.C., 2005; Fisler J.S., Warden C.H., 2006).

Экспрессия гена *UCP2* (локализация: 11q13) отмечается в большей степени в сердце, легких, белой и бурой жировой тканях,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, и в меньшей – в скелетных мышцах, нервной ткани, почках и печени (Fisler J.S., Warden C.H., 2006).

Установлено, что экспрессия гена *UCP2* увеличивается в скелетных мышцах человека в ответ на тренировку аэробной направленности (Ookawaga T. et al., 2002).

Наиболее изученный полиморфизм гена *UCP2* – это вариация Ala55Val (rs660339 C/T). *UCP2* 55Val аллель ассоциируется с высокой метаболической эффективностью мышечной деятельности и физической активностью, а также с пониженным расходом энергии в покое, низкой утилизацией ЖК, риском развития сахарного диабета 2-го типа и ожирения (Astrup A. et al., 1999; Buemann B. et al., 2001; Yu X. et al., 2005; Wang T.N. et al., 2007).

В группе гребцов-академистов наиболее высокие показатели МПК были обнаружены у носителей *UCP2* 55Val аллеля (Ala/Ala – 4,6 (0,3) л/мин, Ala/Val – 5,2 (0,5) л/мин, Val/Val – 5,7 л/мин;  $P = 0,006$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

Частота *UCP2* 55Val аллеля в российской популяции составляет 36,4%; в группе российских спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости, значимо больше – 45,9% ( $P < 0,05$ ) (Ахметов И.И. и др.,

2008). В этом случае *UCP2* 55Val аллель можно рассматривать как аллель, благоприятствующий развитию и проявлению выносливости, однако поскольку носители генотипа Val/Val входят в группу риска метаболических расстройств, то им необходимо проявлять высокую физическую активность на протяжении всей жизни.

Оценка значимости *UCP2* 55Val аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_1C_3$ .

## 2.22. Rs1800849 T гена разобщающего белка 3 (*UCP3*)

Разобщающие белки, или термогенины – это белки, вызывающие разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, миокарда и бурой жировой ткани; иными словами, при их функционировании происходит окисление субстрата дыхания, но фосфорилирование – синтез АТФ из АДФ – не происходит, а энергия выделяется в виде тепла (Bouillaud F. et al., 2001).

Разобщающий белок 3 (*UCP3*; кодируется геном *UCP3*; локализация: 11q13) – один из представителей семейства разобщающих белков и принимает участие в терморегуляции, транспорте жирных кислот, поддержании гомеостаза глюкозы и нейтрализации реактивных форм кислорода, вызывающих липид-индуцированный оксидативный стресс и повреждение митохондрий (Solanes G. et al., 1997; Boss O. et al., 1998; Hesselink M.K. et al., 2003).

Сверхэкспрессия гена *UCP3* человека в организме мышцы приводит к тощему фенотипу и значительно повышает аппетит (Clapham J.C. et al., 2000).

Установлено, что экспрессия гена *UCP3* в скелетных мышцах человека повышается в ответ на физические нагрузки аэробного характера (Pilegaard H. et al., 2000; Schrauwen P. et al., 2002).

Обнаруженный у человека в промоторе гена *UCP3* –55С/Т полиморфизм (rs1800849 С/Т) представляет наибольший интерес, поскольку функционально значим и влияет на уровень экспрессии *UCP3*.

Показано, что носительство более редкого *UCP3* Т аллеля связано с высокой активностью гена (Schrauwen P. et al., 1999), пониженным индексом массы тела, сниженным уровнем жира отложения и повышенным уровнем липопротеидов высокой плотности (Hallsall D.J. et al., 2001; Liu Y.J. et al., 2005; Ахметов И.И. и др., 2008; Namada T. et al., 2008).

*UCP3* Т аллель также ассоциируется с высокими аэробными возможностями у гребцов-академистов (Ахметов И.И. и др., 2008; Ахметов И.И. и др., 2009). Так, для женщин квалификации МС выявлена взаимосвязь *UCP3* Т аллеля с высокими значениями мощностей на уровне ПАНО (СС – 212 (21) Вт, СТ – 234 (7) Вт, ТТ – 242 (16) Вт;  $P = 0,001$ ) и аэробного порога (АэП) (СС – 159 (28) Вт, СТ – 184 (7) Вт, ТТ – 199 (9) Вт;  $P = 0,001$ ), а также с МПК (СС – 3,6 (0,2) л/мин, СТ+ТТ – 3,9 (0,1) л/мин;  $P = 0,049$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

Определение показателей аэробной работоспособности у мужчин (гребцов-академистов) в тесте со ступенчато повышающейся нагрузкой до отказа показало, что носители *UCP3* Т аллеля в среднем показывают МПК на 1 л/мин больше, чем спортсмены с *UCP3* СС генотипом (МПК: СС – 4,54 (0,87) л/мин, СТ+ТТ – 5,59 (0,26) л/мин;  $P = 0,007$ ) (Ахметов И.И. и др., 2009). На примере этой же группы спортсменов была показана ассоциация *UCP3* Т аллеля с минимальным приростом толщины межжелудочковой перегородки в течение года тренировок (Goriyeva S.B. et al., 2008).

Частота *UCP3* T аллеля в группе российских спортсменов, занимающихся видами спорта с преимущественным проявлением выносливости ( $n = 304$ ), составляет 39,3%, что значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $n = 1057$ , 23,8%;  $P < 0,0001$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

Однако в работе D.E. Hudson и соавт. (2004) не было обнаружено различий в частоте генотипов и аллелей по  $-55C/T$  полиморфизму гена *UCP3* между успешными триатлонистами ( $n = 89$ ) (вид: «Железный человек») и контрольной группой ( $n = 92$ ). В то же время частота *UCP3* TT генотипа в группе элитных стайеров ( $n = 183$ ; проект «Genathlete study») была в два раза больше (12 против 6%) по сравнению с контролем ( $n = 121$ ) (Echegaray M. et al., 2003).

На основании этих данных *UCP3* T аллель можно рассматривать как протективный аллель в отношении риска развития ожирения и ГМЛЖ (в связи с повышенной утилизацией жирных кислот, высокой теплопродукцией и высокими антиоксидантными возможностями), а также как маркер выносливости.

Оценка значимости *UCP3* rs1800849 T аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{3-4}B_2C_3$ .

### **2.23. Rs2010963 C аллель гена фактора роста эндотелия сосудов A (VEGFA)**

Повышение выносливости вследствие систематических аэробных нагрузок обусловлено множеством адаптационных реакций в ответ на тренировочные стимулы. К таким реакциям относится увеличение числа капилляров вокруг каждого мышечного волокна, что приводит к улучшению газо- и теплообмена, ускорению выведения продуктов распада и обмена питательных веществ между кровью и работающими мышечными волокнами.

Улучшение максимального потребления кислорода (МПК) вследствие тренировки обусловлено, главным образом, увеличенным максимальным кровотоком и более высокой плотностью мышечных капилляров в активных тканях (Saltin B., Rowell L.B., 1980). В мышцах ног человека, занимающегося циклическими видами спорта, количество капилляров может быть на 5–30% больше, а отношение числа капилляров к количеству мышечных волокон на 50% выше, чем у малоподвижного индивидуума (Hermansen L., Wachtlova M., 1971; Ingjer F., 1979; Shono N. et al., 2002). Индивидуальные различия в степени адаптационных изменений в виде роста кровеносных сосудов скелетных мышц и миокарда в большей степени обусловлены генетическими факторами, определяющими наследственную предрасположенность к выполнению физических нагрузок различной интенсивности и длительности (Brodal P. et al., 1977).

К одним из основных факторов, непосредственно влияющих на рост сосудов, относится фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), экспрессия которого существенно увеличивается при физических нагрузках аэробного характера (Gustafsson T. et al., 1999; Richardson R.S. et al., 2000).

VEGF – это гликопротеин, связывающийся с клетками кровеносных и лимфатических сосудов и стимулирующий их пролиферацию (Wilting J. et al., 1993). VEGF также способствует росту мышечных волокон и защищает миогенные клетки от апоптоза (Arsic N. et al., 2004).

Ген, кодирующий VEGF (*VEGFA*), расположен на коротком плече 6-й хромосомы (6p12), состоит из 8 экзонов, кодирующих 4 основные изоформы ( $VEGF_{121}$ ,  $VEGF_{165}$ ,  $VEGF_{189}$ ,  $VEGF_{206}$ ) (Tischer E. et al., 1991). Изоформы обладают определенными физическими свойствами в отношении их способности связывать гепарин и внеклеточный матрикс, но оказывают одинаковые биологические эффекты в свободном состоянии в растворе (Houck K.A. et al., 1992).

$VEGF_{165}$  – основная изоформа, физические свойства которой обеспечивают оптимальную биодоступность и активность. Изоформы VEGF экспрессируются различными типами клеток, включая мышечные волокна (Zhang Q.X. et al., 1997). Влияние VEGF опосредуется через его рецепторы (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3). Экспрессия *VEGFA* стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), эпидермальный (EGF) и фибробластный (FGF) ростовые факторы. Кроме того, на уровень VEGF влияют pH крови, парциальное давление и концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе (Liu L.X. et al., 2002).

Среди изученных полиморфизмов гена *VEGFA* необходимо выделить варианты, локализованные в промоторной (регуляторной) области. Так, замена гуанина на цитозин в положении –634 (G–634C полиморфизм; rs2010963 G/C) приводит к усилению активности гена и соответственно обуславливает индивидуальные различия в уровне экспрессии (Watson C.J. et al., 2000).

По данным, полученным на испытуемых, не занимающихся спортом (148 добровольцев, ведущих малоподвижный образ жизни в возрасте 50–75 лет), гаплотипы по *VEGFA* ассоциируются с физической работоспособностью (Prior S.J. et al., 2006). Так, прирост МПК в результате 24 недель аэробных тренировок был значимо большим у носителей *VEGFA* гаплотипов, содержащих –634C аллель. В этой же работе обнаружено, что в культуре миоцитов человека *VEGFA* C аллель экспрессируется в большей степени, чем G аллель. Было высказано мнение, что функциональная значимость G–634C полиморфизма гена *VEGFA* обусловлена локализацией полиморфного участка в месте связывания промотора с различными транскрипционными факторами, регулирующими активность гена.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по G–634C полиморфизму гена *VEGFA* у российских спортсменов ( $n = 670$ ) и в контрольной группе ( $n = 1073$ ) было выявлено, что частота *VEGFA* C аллеля в общей группе спортсменов значимо выше, чем в контрольной выборке (29,2 против 24,5%;  $P = 0,0026$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

В табл. 21 представлены данные о распределении генотипов и аллелей по гену *VEGFA* у спортсменов различных по типу энергообеспечения специализаций. Как видно, только в I группе, в которую входят виды спорта, преимущественно развивающие качество выносливости, частота *VEGFA* C аллеля значимо выше, чем в контрольной (31,5 против 24,5%;  $P = 0,0008$ ). При оценке распределения частот аллелей в зависимости от спортивной квалификации обнаружено, что в I группе спортсменов (стайеры) частота *VEGFA* C аллеля имеет тенденцию к повышению по мере роста квалификации: в группе МС ( $n = 38$ ) – 26,3%, в группе МСМК ( $n = 40$ ) – 28,8%, в группе ЗМС ( $n = 10$ ) – 50% ( $P = 0,09$ ). Обнаруженная более высокая частота *VEGFA* C аллеля у стайеров по сравнению с контрольной группой и ее повышение с ростом спортивной квалификации может свидетельствовать о том, что носитель-

Таблица 21

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену VEGFA  
у спортсменов и в контрольной группе  
(по И.И. Ахметову и др., 2008)**

Группа / вид спорта	n	Генотипы			VEGFA C аллель	
		GG	GC	CC	%	P
<i>Группа I</i>						
Биатлон	34	16	16	2	29,4	0,43
Велопоссе	110	50	45	15	34,1	0,0025*
Лыжные гонки 15–50 км	71	34	30	7	31,0	0,1
Марафон	5	0	4	1	60,0	0,026*
Плавание 5–25 км	21	12	7	2	26,2	0,94
Спортивная ходьба	24	11	9	4	35,4	0,12
Триатлон	29	18	10	1	20,7	0,6
<b>Всего</b>	294	141	121	32	31,5	0,0008*
<i>Группа II</i>						
Академическая гребля	192	107	70	15	26,0	0,56
Бег 3–10 км	5	1	4	0	40,0	0,44
Коньки 5–10 км	4	3	0	1	25,0	0,97
Лыжные гонки 5–10 км	64	28	31	5	32,0	0,071
Плавание 800–1500 м	25	14	9	2	26,0	0,94
<b>Всего</b>	290	153	114	23	27,6	0,14
<i>Группа III</i>						
Бег 800–1500 м	11	6	3	2	31,8	0,59
Гребля на байдарке	35	20	14	1	22,9	0,86
Коньки 1–3 км	8	4	4	0	25,0	0,96
Плавание 200–400 м	24	9	13	2	35,4	0,12
Шорт-трек	8	6	2	0	12,5	0,41
<b>Всего</b>	86	45	36	5	26,7	0,57
Все спортсмены	670	339	271	60	29,2	0,0026*
Контрольная группа	1073	618	384	71	24,5	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

ство VEGFA C аллеля благоприятствует развитию и проявлению выносливости (Ахметов И.И. и др., 2008). Кроме того, в группе футболистов также обнаружена высокая частота встречаемости VEGFA C аллеля (Ахметов И.И. и др., 2007).

В дополнительном физиологическом обследовании изучалась взаимосвязь генотипов по VEGFA с показателями физической работоспособности у гребцов-академистов (мужчины КМС ( $n = 27$ ), мужчины МС ( $n = 29$ ); женщины КМС ( $n = 13$ ), женщины МС ( $n = 21$ )). Средние значения максимальной мощности ( $W_{\max}$ )

были значимо выше у мужчин (МС), носителей *VEGFA* С аллеля по сравнению с носителями *VEGFA* GG генотипа (СС+GC – 401 (31) Вт, GG – 371 (47) Вт;  $P = 0,049$ ). *VEGFA* С аллель ассоциировался с более высокими значениями МПК у мужчин (СС – 5,5 (0,6) л/мин, GC – 5,1 (0,5) л/мин, GG – 4,9 (0,5) л/мин;  $P = 0,09$ ), а также с большим вкладом в энергообеспечение аэробного метаболизма у женщин (МС), на что косвенно указывают минимальные значения лактата при отказе от работы (СС – 4,4 ммоль/л, GC – 8,4 (0,9) ммоль/л, GG – 8,7 (1,6) ммоль/л;  $P = 0,08$ ).

Таким образом, G–634C полиморфизм гена *VEGFA* ассоциируется с физической работоспособностью спортсменов и играет важную роль в спортивном отборе.

Оценка значимости *VEGFA* rs2010963 С аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_{3-4} B_1 C_2$ .

## **2.24. 472Gln аллель гена рецептора 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*)**

Как уже было обозначено выше (2.23), биологическая активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) опосредуется через его рецепторы: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR или FLK1) и VEGFR3 (FLT4). Эти рецепторы локализованы преимущественно в эндотелии сосудов (Ferrara N., 1999).

Активация рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR2) стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток (Waltenberger J. et al., 1994; Bernatchez P.N. et al., 1999; Wu L.W. et al., 2000; Gille H. et al., 2001).

Нокаутированные по гену *VEGFR2* мыши погибают еще на ранней эмбриональной стадии в связи с недостаточным ростом сосудов (Shalaby F. et al., 1995), что свидетельствует о важной роли этого рецептора в дифференциации и пролиферации клеток – предшественниц эндотелия.

VEGFR2 является трансмембранным гликопротеидом с молекулярной массой 170–235 кДа, внутриклеточная часть которого представляет собой тирозинкиназный домен (Shibuya M., 2003).

Связывание VEGF с VEGFR2 запускает каскад трансдукционных сигналов, которые приводят к активации ангиогенеза и экспрессии некоторых генов, таких, как *NOS3* (Shen B.Q. et al., 1999; Wu L.W. et al., 2000). Принято считать, что основные эффекты VEGF опосредует через VEGFR2 (Conway E.M. et al., 2001; Shibuya M., 2003).

В работе М. Milkiewicz и соавт. (2003) была показана сильная связь экспрессии белка VEGFR2 с пролиферацией капилляров, вызванной мышечной активностью. Установлено, что экспрессия гена *VEGFR2* (или *KDR*; локализация: 4q11-q12) повышается в результате физических нагрузок аэробного характера (Gavin T.P. et al., 2004; Gavin T.P. et al., 2007; Gustafsson T. et al., 2007). В работе J.A. Timmons и соавт. (2005) были показаны индивидуальные различия в степени экспрессии *VEGFR2* в скелетных мышцах в ответ на 6-недельную аэробную тренировку. Оказалось, что активность гена *VEGFR2* повышается только у индивидов, которые смогли существенно улучшить показатели МПК в результате тренировки.

К одним из потенциальных полиморфизмов гена *VEGFR2*, способных обусловить индивидуальные различия в проявлении эффектов VEGF, можно отнести функциональный His472Gln (rs1870377 T/A) полиморфизм (Försti A. et al., 2007).

В табл. 22 представлены данные о распределении генотипов и аллелей по гену *VEGFR2* у российских спортсменов различных по типу энергообеспечения специализаций и в контрольной группе (Хакимуллина А.М. и др., 2009; Ahmetov I.I. et al., 2009). Можно видеть, что *VEGFR2* 472Gln аллель в группе спортсменов, преимущественно развивающих качество выносливости, встречается значительно чаще по сравнению с контрольной группой (36,8 против 27,4%;  $P = 0,0006$ ).

Следует также отметить значимое преобладание *VEGFR2* 472Gln аллеля у пловцов всех специализаций. Кроме того, в поперечных исследованиях была показана взаимосвязь *VEGFR2* 472Gln аллеля с высокими показателями МПК у женщин, занимающихся академической греблей (His/His:  $43,8 \pm 0,6$  мл/мин/кг, His/Gln + Gln/Gln:  $47,5 \pm 1,2$  мл/мин/кг;  $P = 0,038$ ), и высоким содержанием медленных мышечных волокон в *m. vastus lateralis*, как у физически активных мужчин (His/His:  $46,6 \pm 2,7\%$ , His/Gln + Gln/Gln:  $54,0 \pm 2,2\%$ ;  $P = 0,037$ ), так и у конькобежцев-многоборцев (His/His:  $62,4 \pm 2,6\%$ , His/Gln + Gln/Gln:  $72,5 \pm 1,9\%$ ;  $P = 0,01$ ).

Таблица 22

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *VEGFR2*  
у спортсменов и в контрольной группе**  
(по А.М. Хакимуллиной и др., 2009; I.I. Ahmetov et al., 2009)

Группа / вид спорта	n	Генотипы, %			472Gln аллель	
		His/His	His/Gln	Gln/Gln	%	P
1	2	3	4	5	6	7
<i>Группа I</i>						
Биатлон	20	55,0	35,0	10,0	27,5	1,00
Лыжные гонки	20	40,0	50,0	10,0	35,0	0,28
Велоспорт	11	9,0	45,5	45,5	68,2	<0,0001*
Академическая гребля	106	48,1	43,4	8,5	30,2	0,41
Плавание 0,8–25 км	25	24,0	32,0	44,0	60,0	<0,0001*
<b>Всего</b>	182	42,3	41,8	15,9	36,8	0,0006*
<i>Группа II</i>						
Коньки-многоборье	55	54,5	40,0	5,5	25,5	0,74
Баскетбол	28	42,9	39,2	17,9	37,5	0,13
Бокс	15	46,7	40,0	13,3	33,3	0,53
Теннис	15	46,7	46,7	6,6	30,0	0,83
Хоккей с шайбой	13	46,2	46,2	7,6	30,8	0,66
Футбол	5	40,0	40,0	20,0	40,0	0,47
Плавание 200–400 м	5	0	80,0	20,0	60,0	0,031*
Борьба	36	47,2	36,1	16,7	34,7	0,18
<b>Всего</b>	172	47,1	41,3	11,6	32,3	0,078
<i>Группа III</i>						
Бег 100–400 м	15	40,0	53,3	6,7	33,3	0,53
Коньки 500–1000 м	24	45,8	45,8	8,4	31,3	0,62
Плавание 50–100 м	9	0	44,4	55,6	77,8	<0,0001*

Окончание табл. 22

1	2	3	4	5	6	7
<b>Всего</b>	48	35,4	47,9	16,7	40,6	0,007*
<i>Группа IV</i>						
Горнолыжный спорт	7	57,1	28,6	14,3	28,6	1,00
Спортивная гимнастика	26	61,5	38,5	0	19,2	0,26
Бодибилдинг	9	88,9	0	11,1	11,1	0,18
Фигурное катание	5	80,0	20,0	0	10,0	0,30
Прыжки с трамплина	8	75,0	25,0	0	12,5	0,26
Тяжелая атлетика	14	42,9	35,7	21,4	39,3	0,19
<b>Всего</b>	69	63,8	29,0	7,2	21,7	0,19
Все спортсмены	471	46,5	40,3	13,2	33,3	0,0032*
Контрольная группа	603	54,4	36,5	9,1	27,4	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

Оценка значимости *VEGFR2* 472Gln аллеля в прогнозе развития выносливости:  $A_4B_1C_2$ .

### 2.25. Гаплогруппы Y-хромосомы

Y-хромосома наследуется исключительно по мужской линии и включает в себя более 400 генетических маркеров, среди которых широко представлены как снипы, так и вариабельные по числу короткие tandemные повторы.

Картирование Y-хромосомы с помощью делеционных мутаций показало, что гены нерекombинирующего участка играют важную роль в детерминации пола, роста и сперматогенеза (Хуснутдинова Э.К., Лимборская С.А., 2005).

Ранее была выявлена взаимосвязь определенных гаплогрупп Y-хромосомы с бесплодием, числом созревших сперматозоидов, раком простаты, АД и длиной тела человека (Jobling M.A., Tyler-Smith C., 2003).

В рамках исследований в области молекулярной генетики спорта была показана значимо более высокая частота встречаемости гаплогрупп E\*, E3\* и K\*(xP) у эфиопских элитных стайеров ( $n = 44$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 180$ ) (Moran C.N. et al., 2004). В то же время гаплогруппа E3b1 у спортсменов встречалась значительно реже.

Оценка значимости гаплогрупп E\*, E3\*, K\*(xP) и E3b1 Y-хромосомы в прогнозе развития выносливости:  $A_{1-4}B_1C_0$  (индивидуально).

## 3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БЫСТРОТЫ И СИЛЫ

К настоящему моменту описано как минимум 6 полиморфизмов генов, ассоциированных с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы (табл. 23).

В табл. 24 приведены данные по генетическим маркерам «тренируемости быстроты и силы», выявленным в результате динамических исследований на выборках неспортсменов (эти маркеры подробно описаны в обзоре Ahmetov I.I. и Rogozkin V.A. (2009)).

Таблица 23

**Генетические маркеры, ассоциированные с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы**  
(по I.I. Ahmetov, V.A. Rogozkin, 2009, с доп.)

Ген	Локализация	Полиморфизм	Маркер быстроты/силы
<i>ACE</i>	17q23.3	Alu I/D	D
<i>ACTN3</i>	11q13.1	Arg577Ter (rs1815739 C/T)	R577
<i>AR</i>	Xq11.2-q12	(CAG) <sub>n</sub>	L (≥22)
<i>HIF1A</i>	14q21-q24	Pro582Ser (rs11549465 C/T)	582Ser
<i>PPARA</i>	22q13.31	rs4253778 G/C	rs4253778 C
<i>PPARG</i>	3p25	Pro12Ala (rs1801282 C/G)	12Ala

Таблица 24

**Генетические маркеры, ассоциированные с приростом показателей быстроты и силы в ответ на тренировки анаэробной направленности**  
(по I.I. Ahmetov, V.A. Rogozkin, 2009, с доп.)

Ген	Локализация	Полиморфизм	Маркер быстроты/силы
<i>ACE</i>	17q23.3	Alu I/D	D (динамическая сила), I (изометрическая сила)
<i>ACTN3</i>	11q13.1	Arg577Ter (rs1815739 C/T)	Arg 577
<i>AMPD1</i>	1p13	Gln12Ter (rs17602729 C/T)	Gln12
<i>IGF1</i>	12q22-q23	(CA) <sub>n</sub> (>192/192/<192)	192
<i>IL15</i>	4q31	rs1057972 A/T	rs1057972 T
<i>IL15RA</i>	10p15-p14	rs2296135 A/C	rs2296135 C
<i>PPARG</i>	3p25	Pro12Ala (rs1801282 C/G)	12Ala
<i>PPP3R1</i>	2p15	Промотор 5I/5D	5I/5I (в комбинации с <i>IGF1</i> 192 аллелем)
<i>RETN</i>	19p13.2	-420 C/G	-420 C
		398 C/T	398 C
		540 G/A	540 G
<i>TNF</i>	6p21.3	-308 G/A	-308 A
<i>VDR</i>	12q13.11	Taq I T/t (rs731236 C/T)	t

### 3.1. D аллель гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*)

Ангиотензинпревращающий фермент (*ACE*) играет ключевую роль в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы (см. раздел 2.1).

В гене *ACE* (локализация: 17q23.3) обнаружен инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D; наличие или отсутствие 287 п.н. в 16-м интроне), при котором наличие *ACE* D аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего *ACE* и более высокой активностью тканевого фермента (Rigat B. et al., 1990; Danser A.H. et al., 1995).

В свою очередь, установлена положительная корреляция между циркулирующим *ACE* и силовыми показателями четырехглавой мышцы бедра у испытуемых

(Williams A.G. et al., 2005). Этот эффект может быть связан с ACE-опосредованной активацией фактора роста ангиотензина-II (Brown N.J. et al., 1998; Liu Y. et al., 1998) и повышенной деградацией брадикинина (ингибитора роста) (Murphey L.J. et al., 2000).

С ACE D аллелем в результате тренировок силовой или смешанной (сила и выносливость) направленности связывают значительное увеличение силовых показателей разгибателей бедра (Folland J. et al., 2000; Giaccaglia V. et al., 2008), сгибателей плеча (Pescatello L.S. et al., 2006), а также выраженную гипертрофию бицепсов и миокарда левого желудочка (Montgomery H.E. et al., 1997; Pescatello L.S. et al., 2006). Здесь важно отметить, что ACE D аллель ассоциируется с приростом динамической силы и мышечной массы, а ACE I аллель – с приростом изометрической силы (как известно, изометрическая тренировка увеличивает мышечную выносливость) в ответ на 12-недельные тренировки силовой направленности у более чем 600 испытуемых (Pescatello L.S. et al., 2006).

В исследованиях H.E. Montgomery и соавт. (1998) также была выявлена связь ACE I аллеля с высоким приростом силовой выносливости у армейских рекрутов в ответ на физические нагрузки.

В работе с привлечением юных российских лыжников была показана связь ACE D аллеля с более высоким приростом скоростных качеств и взрывной силы (на примере теппинг-теста, бега на 60 м, прыжков в длину с места) (Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006).

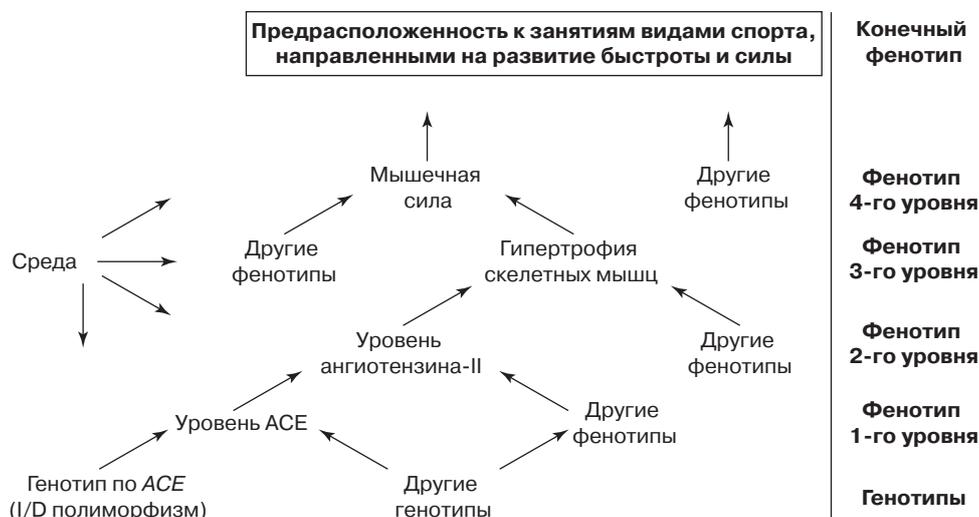
У нетренированных лиц ACE D аллель также ассоциируется с преобладанием быстрых мышечных волокон в *m. vastus lateralis* (Zhang B. et al., 2003), высокими показателями быстроты и силы, а также выраженной гипертрофией скелетных мышц (Hopkinson N.S. et al., 2004; Wagner H. et al., 2006; Ахметов И.И. и др., 2008; Charbonneau D.E. et al., 2008).

Частота ACE D аллеля либо ACE DD генотипа значимо выше в группах спортсменов, занимающихся видами спорта, направленными на развитие быстроты и/или силы по сравнению с контрольной группой (Myerson S. et al., 1999; Рогозкин В.А. и др., 2000, Nazarov I.B. et al., 2001; Woods D. et al., 2001; Ginevičienė V. et al., 2008).

Таким образом, ACE D аллель ассоциируется с развитием быстроты, силы и мышечной массы. При этом следует учитывать, что ACE D аллель является маркером риска развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, ожирения, заболеваний почек и сосудистых осложнений, сахарного диабета 2-го типа (Atlas S.A., 2007).

На рис. 24 обозначены пути формирования фенотипа «спринтера» или «силача» из множества генотипов (включая генотип по I/D полиморфизму гена ACE) на фоне эпигенетических модификаций и средовых воздействий (тренировки, питание и др.). Как видно из рисунка, вклад генотипа по ACE в формирование конечного фенотипа незначителен; с этим может быть связано отсутствие в некоторых исследованиях каких-либо ассоциаций полиморфизма гена ACE с различными промежуточными и конечными фенотипами (либо наличие артефактов – ложных ассоциаций). На этом основании можно сделать следующий вывод: чем ближе фенотип находится к генотипу (или к другому фенотипу), тем сильнее и обоснованнее связь между ними, и наоборот.

Оценка значимости ACE D аллеля в прогнозе развития быстроты и силы:  
 $A_3B_4C_{10}$ .



**Рис. 24.** Схема формирования фенотипа «спринтера» или «силача» из генотипа по ACE и множества других факторов на фоне эпигенетических модификаций и средовых воздействий

### 3.2. Arg577 аллель гена $\alpha$ -актина-3 (ACTN3)

Альфа-актинины – это актинсвязывающие белки, принадлежащие к спектриновому семейству белков, в которое также входят спектрины и дистрофин (Дружевская А.М., 2006). В скелетных мышцах альфа-актинины составляют доминантный белковый компонент Z-линии саркомера, где они формируют сеточную структуру, которая объединяет актинсодержащие тонкие филаменты и стабилизирует сократительный аппарат мышечного волокна (Squire J.M., 1997; MacArthur D.G., North K.N., 2004) (рис. 25). Кроме выполнения механической роли саркомерные альфа-актинины взаимодействуют с белками, вовлеченными во множество сигнальных путей.

Альфа-актинин-2 – доминантная изоформа миокарда и скелетных окислительных мышечных волокон (Mills M. et al., 2001).

Альфа-актинин-3 в большей степени экспрессируется в быстрых гликолитических мышечных волокнах (тип II<sub>d</sub>/x), чем в быстрых окислительных (тип II<sub>a</sub>), и совсем не экспрессируется в медленных (тип I) мышечных волокнах (Mills M. et al., 2001; Vincent B. et al., 2007).

Ген белка альфа-актина-3 – ACTN3 – находится в длинном плече 11 хромосомы (11q13-q14). Однонуклеотидная замена цитозина на тимин (rs1815739 C/T) в 16-м экзоне гена ACTN3 ведет к тому, что кодон, кодирующий аргинин (Arg577 или R577 аллель), превращается в стоп-кодон (577Ter или 577X аллель) и останавливает синтез полипептидной цепи белка альфа-актина-3 (North K.N. et al., 1999). Дефицит альфа-актина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах может стать причиной низкого уровня развития скоростно-силовых качеств человека (Yang N. et al., 2003; Рогозкин В.А. и др., 2005; Moran C.N. et al., 2007; Ahmetov I.I. et al., 2008; Druzhevskaya A.M. et al., 2008).

Около 14% населения РФ являются носителями генотипа XX, и их мышцы не содержат белок альфа-актинин-3 (Druzhevskaya A.M. et al., 2008). Однако патологии

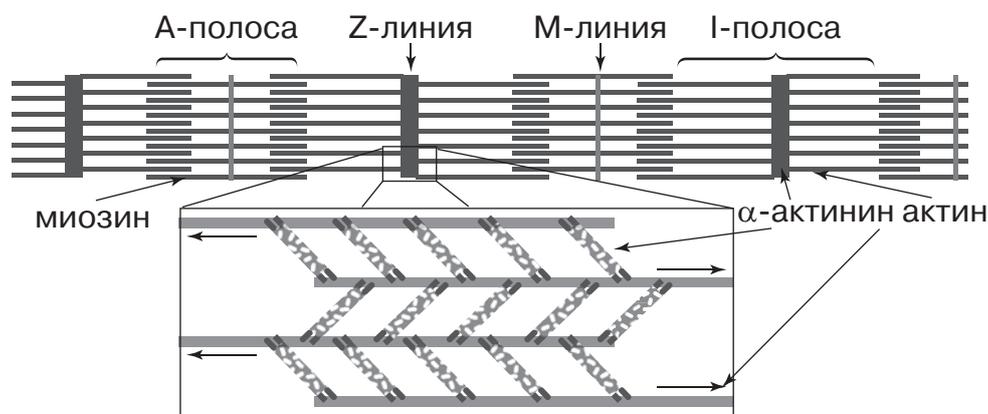


Рис. 25. Локализация альфа-актининов (по MacArthur D.G., North K.N., 2004)

мышц у таких людей не наблюдается, так как альфа-актинин-2 частично компенсирует его отсутствие в Z-дисках быстросокращающихся мышечных волокон. Вместе с тем наличие R577 аллеля ассоциировано с высоким скоростно-силовым потенциалом. В нескольких работах было показано преобладание *ACTN3* RR генотипа либо низкая частота встречаемости *ACTN3* XX генотипа в группах спортсменов, занимающихся видами спорта с выраженным в той или иной степени скоростно-силовым компонентом по сравнению с контролем.

Так, частота *ACTN3* XX генотипа значимо меньше у спортсменов данной направленности среди австралийцев (6 против 20%) (Yang N. et al., 2003), финнов (0 против 9,2%) (Niemi A.K., Majamaa K., 2005) и американцев (6,7 против 16,3%) (Roth S.M. et al., 2008) по сравнению с контрольными группами. В то же время частота *ACTN3* RR генотипа значимо выше в элитных группах греческих спринтеров (47,94 против 25,97%) (Paradimitriou I.D. et al., 2007) и испанских футболистов (48,3 против 28,5%) (Santiago C. et al., 2008).

В табл. 25 представлены данные о распределении частот генотипов и аллелей по гену *ACTN3* у российских спортсменов, занимающихся видами спорта, направленными на развитие в той или иной степени быстроты и/или силы (Druzhevskaya A.M. et al., 2008 с доп.).

Таблица 25

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *ACTN3* у спортсменов и в контрольной группе (по А.М. Druzhevskaya et al., 2008, с доп.)**

Вид спорта	n	Генотип, %			P <sub>1</sub>	577X аллель, %	P <sub>2</sub>
		RR	RX	XX			
1	2	3	4	5	6	7	8
Бег 100–400 м	70	30,0	60,0	10,0	0,19	40,0	0,82
Бодибилдинг	23	60,9*	34,8	4,3	0,05*	21,7	0,029*
Борьба, дзюдо	58	39,7	53,4	6,9	0,29	33,6	0,32
Волейбол	9	22,2	77,8	0	0,19	38,9	0,98

1	2	3	4	5	6	7	8
Горнолыжный спорт	29	58,6	34,5	6,9	0,052	24,1	0,034*
Конькобежный спорт	90	36,7	57,8	5,5*	0,052	34,4	0,29
Метания, толкание ядра	15	40,0	40,0	20,0	0,73	40,0	0,88
Плавание 50–100 м	10	40,0	60,0	0	0,43	30,0	0,57
Прыжки в длину, тройной, с шестом	8	50,0	50,0	0	0,47	25,0	0,39
Прыжки с трамплина	18	38,9	55,6	5,6	0,57	33,3	0,63
Силовое троеборье	9	33,3	55,6	11,1	0,92	38,9	0,98
Спортивная гимнастика	44	40,9	54,5	4,6	0,19	31,8	0,23
Тяжелая атлетика	55	34,5	56,4	9,1	0,44	37,3	0,84
Фигурное катание	10	50,0	50,0	0	0,39	25,0	0,31
Футбол	4	75,0	25,0	0	0,27	12,5	0,25
Хоккей с шайбой	34	41,2	58,8	0*	0,059	29,4	0,15
Все спортсмены	486	39,7	53,9	6,4*	<0,0001*	33,3	0,004*
Контрольная группа	1197	36,8	49,0	14,2	1,00	38,7	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

\*  $P_1 < 0,05$  – различия в распределении всех генотипов.

\*  $P_2 < 0,05$ , – различия в распределении аллелей.

Можно видеть, что в совокупной выборке российских спортсменов частота *ACTN3* XX генотипа встречается значительно реже, чем в контрольной группе (6,4 против 14,2%;  $P < 0,0001$ ). При этом различия в распределении частот генотипов и аллелей наблюдаются в таких видах спорта, как бодибилдинг, горнолыжный и конькобежный спорт и хоккей с шайбой. Кроме того, в данной работе было установлено, что чем выше спортивная квалификация спортсменов, тем ниже частота *ACTN3* XX генотипа (ЗМС: 3,4%, МСМК: 4,2%, МС: 7,3%, КМС: 6,7%;  $P < 0,0001$  для линейной зависимости).

В серии работ, включая эксперименты с нокаутными моделями мышей, было показано, что недостаточность в скелетных мышцах альфа-актинина-3 ассоциируется с пониженными скоростными и силовыми возможностями (Clarkson P.M. et al., 2005; Delmonico M.J. et al., 2007, 2008; Moran C.N. et al., 2007; Vincent B. et al., 2007; Ахметов И.И. и др., 2008; Chan S. et al., 2008; MacArthur D.G. et al., 2008; Walsh S. et al., 2008). В частности, частота *ACTN3* R577 аллеля была значимо выше у школьников с лучшими показателями быстроты (в тесте «падающая линейка»), чем у школьников с худшим уровнем развития этого качества (Ахметов И.И. и др., 2008). Кроме того, среди бодибилдеров наилучшими результатами в жиме штанги от груди обладали носители генотипа RR по *ACTN3* по сравнению с носителями RX и XX генотипов (RR – 172 (27) кг, RX – 164 (2,4) кг, XX – 136 (5) кг;  $P = 0,017$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008). К этому следует добавить наличие взаимосвязи *ACTN3* RR генотипа с высоким содержанием быстрых мышечных волокон в бельгийской ( $P < 0,05$ ) (Vincent B. et al., 2007) и российской популяциях (на уровне тенденции) (Ахметов И.И. и др., 2006). *Здесь важно подчеркнуть, что *ACTN3* XX генотип не является критически значимым маркером, свидетельствующим о невозможности проявления выдаю-*

щихся результатов в спринте и силовых видах спорта. Известны как минимум два спортсмена с таким генотипом, которые входят в элиту спорта: один из них – мировой рекордсмен в метании молота, другой – двукратный олимпийский чемпион в прыжках в длину (Lucia A. et al., 2007; Druzhevskaya et al., 2008).

По-видимому, *ACTN3* XX генотип может негативно влиять и на соревновательную успешность стайеров, поскольку во многих видах спорта, направленных на преимущественное развитие выносливости, скоростно-силовой компонент также имеет большое значение в конечном успехе (ускорения на финише, проявление большой мощности в академической гребле и т.д.).

В недавней работе (Ahmetov I.I. et al., 2008) было показано, что гребцы-академики с *ACTN3* XX генотипом в соревновательных условиях (Кубок России) проплывают нестандартную для академической гребли дистанцию в  $\approx 6$  км на минуту дольше, чем носители *ACTN3* RR генотипа (XX:  $1402 \pm 10$  с, RX:  $1386 \pm 12$  с, RR:  $1339 \pm 11$  с;  $P = 0,016$ ). Данные по распределению частот генотипов и аллелей по *ACTN3* среди российских стайеров также подтверждают эту гипотезу (табл. 26). Из таблицы можно видеть, что частота встречаемости *ACTN3* XX генотипа в группах гребцов-академистов, биатлонистов, велогонщиков на шоссе, лыжных гонщиков и триатлонистов значимо ниже, чем в контрольной группе.

Следует отметить, что первоначально *ACTN3* XX генотип рассматривался как генотип, благоприятствующий развитию и проявлению выносливости в связи с преобладанием в группе австралийских стайеров (женщины,  $n = 72$ ) (Yang N. et al., 2003).

Таблица 26

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *ACTN3* у российских стайеров и в контрольной группе**  
(по. Ahmetov I.I et al., 2008)

Вид спорта	n	Генотип, %			$P_1$	577X аллель	
		RR	RX	XX		%	$P_2$
Академическая гребля	187	32,1	62,6	5,3*	0,0002*	36,6	0,42
Биатлон	40	42,5	55,0	2,5*	0,1	30,0	0,13
Велоспорт	34	47,1	52,9	0*	0,049*	26,5	0,049*
Лыжные гонки	98	45,9	49,0	5,1*	0,019*	29,6	0,0093*
Плавание 0,8–25 км	42	52,4	30,9	16,7	0,059	32,1	0,21
Спортивная ходьба	21	33,3	52,4	14,3	0,95	40,5	0,97
Триатлон	34	35,3	64,7	0*	0,038*	32,3	0,33
Все спортсмены	456	39,3	55,0	5,7*	<0,0001*	33,2	0,0025*
Контрольная группа	1211	36,5	49,0	14,5	1,00	39,0	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

\*  $P_1 < 0,05$  – различия в распределении всех генотипов.

\*  $P_2 < 0,05$  – различия в распределении аллелей.

Однако в других исследованиях на примере финских ( $n = 40$ ), испанских ( $n = 102$ ), эфиопских ( $n = 76$ ), кенийских ( $n = 284$ ), итальянских ( $n = 42$ ) стайеров и триатлонистов из разных популяций ( $n = 457$ ) данная гипотеза не подтвердилась (Niemi A.K., Majamaa K., 2005, 2005; Lucia A. et al., 2006; Yang N. et al., 2007; Para-

rini A. et al., 2007; Saunders C.J. et al., 2007). Кроме того, Arg577Ter полиморфизм гена *ACTN3* не ассоциировался с показателями аэробной работоспособности (Lucia A. et al., 2006; Ахметов И.И. и др., 2007).

Оценка значимости *ACTN3* Arg577 аллеля в прогнозе развития быстроты и силы:  $A_5B_6C_{11}$ .

### 3.3. (CAG)<sub>n</sub> L (≥22) аллели гена рецептора андрогена (AR)

Мышечная масса имеет существенное значение для спортсменов, занимающихся скоростно-силовыми видами спорта. Спринтеры обладают выраженной мышечной массой, в то время как стайеры менее массивны и имеют низкое жиротложение. С биомеханической точки зрения развитая мускулатура плечевого пояса и рук у спринтеров при размахивании руками во время бега способствует удлинению шага. С другой стороны, более гипертрофированные мышцы ног в большей степени способны развивать мощность во время бега. Также установлено, что чем выше индекс массы тела (за счет мышечной массы), тем больше сила отталкивания ног от опоры во время бега. Так, при изучении физических параметров и спортивных результатов у 45 самых быстрых легкоатлетов мира, специализирующихся на различных дистанциях, была обнаружена зависимость индекса массы тела от специализации спортсмена. Исходя из этого, была высказана точка зрения, что для каждой легкоатлетической дистанции должен существовать оптимальный индекс массы тела спортсмена для достижения наибольшего успеха (Weyand P.G., Davis A.J., 2005). Очевидно, что мышечная масса в таких силовых видах спорта, как тяжёлая атлетика и силовое троеборье (пауэрлифтинг), играет большую роль, чем в спринте. Индекс массы тела штангистов и пауэрлифтеров значительно выше, чем у спринтеров.

Мышечная масса относится к наследуемым признакам (см. табл. 12), связь с которой обнаружена для полиморфизмов генов *ACE*, *GDF8*, *CNTF*, *CNTFR*, *COL1A1*, *IGF1*, *IL15RA*, *IL6* и *VDR* (Walsh S. et al., 2005; Ахметов И.И. и др., 2007; Bray M.S. et al., 2009).

К одним из генов-кандидатов, ответственных за регуляцию мышечной массы человека, можно также отнести ген рецептора андрогена (*AR*). Рецептор андрогена в значительной степени экспрессируется в скелетных мышцах (Sheffield-Moore M., 2000; Bhasin S. et al., 2001), принадлежит к семейству ядерных рецепторов (транскрипционных факторов) и содержит три функциональных участка (NH<sub>2</sub>-терминальный домен, активирующий гены; ДНК-связывающий домен; COOH-терминальный участок связывания с лигандами) (Lubahn D.B. et al., 1989).

Ген *AR* локализован на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq11-12. В первом экзоне гена содержатся CAG-повторы, кодирующие полиглутаминовый участок (входит в состав NH<sub>2</sub>-терминального транскрипционного активационного домена), начиная с позиции 172, следующей за стартовым кодоном трансляции. В норме число CAG-повторов гена *AR* колеблется в пределах от 8 до 31 (в среднем ≈ 20), что определяет полиморфизм этого гена (*AR* (CAG)<sub>n</sub> полиморфизм) (Edwards A. et al., 1992).

Экспериментальные данные, полученные во многих лабораториях, свидетельствуют об уменьшении трансактивационной функции рецептора андрогена у человека с увеличением количества CAG-повторов (Tilley W.D. et al., 1989; Chamberlain N.L. et al., 1994; Kazemi-Esfarjani P. et al., 1995; Choong C.S. et al., 1996). Предполагается, что гипоталамо-гипофизарная система по принципу обратной связи стимулирует выделение половыми железами большего количества андрогенов в том случае,

если рецепторы андрогенов функционируют недостаточно (Walsh S. et al., 2005). Эта гипотеза находит подтверждение в некоторых исследованиях, где показана положительная связь числа CAG-повторов с уровнем тестостерона (Krithivas K. et al., 1999; Mifsud A. et al., 2001; Walsh S. et al., 2005).

Мужчины с нормальным кариотипом всегда являются носителями одной копии гена *AR*, в то время как женщины, с двумя X-хромосомами (одной активной и одной неактивной), относятся к носительницам 2 копий этого гена. При некоторых патологиях (мужское бесплодие, X-сцепленная спинобульбарная мышечная атрофия) нередко число CAG-повторов в гене *AR* достигает 40 и более. С *AR* (CAG)<sub>n</sub> полиморфизмом также связывают развитие таких патологий, как рак яичников, мужское бесплодие, злокачественные и доброкачественные формы опухолей простаты (Giovannucci E. et al., 1997; Mitsumori K. et al., 1999; Kukuvtis K. et al., 2002).

Все аллели с количеством CAG-повторов до 22 некоторыми авторами классифицируются как S-аллели (*S – short*, короткий), а аллели с 22 и выше CAG-повторами как L-аллели (*L – long*, длинный) (Walsh S. et al., 2005; Yamada Y. et al., 2005). Соответственно, мужчины могут являться носителями генотипов S0 (<22) либо L0 (≥22), а женщины – носительницами генотипов SS, SL и LL. В одном из исследований изучалась ассоциация полиморфизма CAG-повторов гена *AR* с безжировой массой тела и уровнем тестостерона в сыворотке крови мужчин и женщин. По результатам генотипирования испытуемых поделили на две группы. В первую группу входили лица с числом CAG-повторов до 22, во вторую – 22 и более. Оказалось, что вторая группа (с большим количеством CAG-повторов) имеет в среднем более высокие показатели безжировой массы тела и уровня тестостерона, причем такая закономерность наблюдалась только у мужчин (Walsh S. et al., 2005).

По-видимому, *AR* L-аллели дают некоторое преимущество в наращивании мышечной массы и развитии силы. Так, анализ (CAG)<sub>n</sub> полиморфизма гена *AR* выявил значительное преобладание частоты *AR* L-аллелей у российских спринтеров и тяжелоатлетов по сравнению с контрольной группой (75,3 против 57,5%  $P = 0,01$ ) (Шихова Ю.В. и др., 2006). Кроме того, *AR* L-аллели ассоциировались с высокими показателями индекса массы тела у спортсменов.

В исследовании, в котором участвовали элитные российские бодибилдеры ( $n = 42$ ) и женщины, занимающиеся бодифитнесом и фитнесом ( $n = 21$ ), изучалась взаимосвязь (CAG)<sub>n</sub> полиморфизма гена *AR* с силовыми, антропометрическими и композиционными показателями (Ахметов И.И., 2008; Ahmetov I.I. et al., 2006). Была выявлена ассоциация *AR* L-аллелей с высокими результатами в жиме штанги от груди (мужчины: L – 188 (40) кг, S – 158 (33) кг;  $P = 0,01$ ; женщины: L – 88,8 (28,9) кг, S – 57,9 (11,8) кг;  $P = 0,013$ ), в приседании со штангой на плечах (женщины: L – 136 (27) кг, S – 70 (8,4) кг;  $P = 0,0003$ ), с большей окружностью плеча (рука разогнута в локтевом суставе; мужчины: L – 40 (4,3) см, S – 37,7 (3,5) см;  $P = 0,08$ ), большей окружностью бедра (мужчины: L – 65,5 (6) см, S – 62,2 (4,2) см;  $P = 0,05$ ; женщины: L – 59,1 (3,5) см, S – 53,2 (2) см;  $P = 0,028$ ), большей окружностью голени (мужчины: L – 42,3 (2,9) см, S – 40,5 (3) см;  $P = 0,03$ ) и высокими значениями массы тела у женщин (L – 66,9 (8,4) кг; S – 54,5 (4,8) кг;  $P = 0,04$ ).

Таким образом, *AR* L-аллели ассоциируются с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы, а также с эффективным наращиванием мышечной массы.

Оценка значимости *AR* L-аллелей в прогнозе развития быстроты и силы:  $A_4B_1C_4$ .

### 3.4. 582Ser аллель гена фактора, индуцируемого гипоксией 1 (*HIF1A*)

Энергетическое обеспечение скелетных мышц человека при выполнении высокоинтенсивных физических упражнений в анаэробных условиях осуществляется за счет фосфагенной и гликолитической систем. Спринтерский бег, а также тяжелая атлетика характеризуются как скоростно-силовые виды спорта, успех в которых зависит от высокого анаэробного потенциала (большие запасы АТФ, креатинфосфата и гликогена, высокая концентрация и активность ферментов гликолиза и фосфагенной системы, преобладание быстрых мышечных волокон в скелетных мышцах и др.).

Фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), играет важную роль в регуляции экспрессии некоторых генов, вовлеченных в гликолиз (гены альдолазы, лактатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, фосфоглицераткиназы), транспорт глюкозы (гены переносчиков глюкозы семейства GLUT) и ангиогенез (гены эритропоэтина (*EPO*), фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*), рецептора к VEGF 1-го типа (*VEGFR1*)) (Wang G.L. et al., 1995; Semenza G.L. et al., 1996; Iyer N.V. et al., 1998; Semenza G.L., 2000; Airley R.E., Mobasher A., 2007).

HIF-1 состоит из двух субъединиц – HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$ , при этом экспрессия HIF-1 $\alpha$  (кодируется геном *HIF1A*; локализация: 14q21-q24) повышается с уменьшением концентрации и парциального давления кислорода в крови (Huang L.E. et al., 1998; Sutter C.H. et al., 2000). HIF-1 $\alpha$  экспрессируется в большинстве тканей (Wiener C.M. et al., 1996), в том числе в гликолитических мышечных волокнах (Pisani D.F., Dechesne C.A., 2005).

В гене *HIF1A* встречается функциональный Pro582Ser полиморфизм (rs11549465 C/T), при котором 582Ser аллель обладает повышенной транскрипционной активностью и стабильностью (Tanimoto K. et al., 2003). Частота *HIF1A* 582Ser аллеля в российской популяции ( $n = 920$ ) составляет 8,5% (табл. 27), что значительно ниже в сравнении с группой штангистов (17,9%;  $P = 0,001$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008). При распределении штангистов на 3 группы с учетом спортивной квалификации

Таблица 27

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *HIF1A* у российских спортсменов и в контрольной группе**  
(по И.И. Ахметову и др., 2008)

Группа	n	Генотипы, %			582Ser аллель, %	P
		Pro/Pro	Pro/Ser	Ser/Ser		
Штангисты КМС	17	70,6	29,4	0	14,7	0,2
Штангисты МС	32	62,5	37,5	0	18,8	0,005*
Штангисты МСМК	4	50,0	50,0	0	25,0	0,09
Все штангисты	53	64,2	35,8	0	17,9	0,001*
Конькобежцы	21	76,2	23,8	0	11,9	0,44
Все спортсмены	74	67,6	32,4	0	16,2	0,0018*
Контроль	920	83,5	16,0	0,5	8,5	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

наблюдалась линейная зависимость (14,7% (КМС) → 18,8% (МС) → 25,0% (МСМК)) частоты *HIF1A* 582Ser аллеля от квалификации: у КМС частота *HIF1A* 582Ser аллеля была минимальной, в то время как у МСМК – максимальной.

В результате проведения анализа взаимосвязи между Pro582Ser полиморфизмом гена *HIF1A* и процентным соотношением мышечных волокон в *m. vastus lateralis* российских конькобежцев-многоборцев была выявлена ассоциация *HIF1A* 582Ser аллеля с высоким содержанием быстрых мышечных волокон. Носители Pro/Ser генотипа в среднем имели более высокий процент быстрых мышечных волокон по сравнению с носителями Pro/Pro генотипа (46,2 (13,8)% против 31,4 (8,2)%;  $P = 0,007$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008). Эти данные согласуются с гипотезой о том, что *HIF1A* 582Ser аллель является маркером предрасположенности к занятиям видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы.

Оценка значимости *HIF1A* 582Ser аллеля в прогнозе развития быстроты и силы:  $A_4B_1C_1$ .

### **3.5. Rs4253778 С аллель гена $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARA*)**

Ген *PPARA* (22q13.31) кодирует альфа-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (*PPAR $\alpha$* ), который относится к транскрипционным факторам (более подробно описано в разделе 2.15) (Ахметов И.И., 2006).

Основная функция белка *PPAR $\alpha$*  – регуляция обмена липидов, глюкозы и энергетического гомеостаза, а также веса тела и воспалительного процесса посредством контроля экспрессии генов, вовлеченных в пероксисомальное и митохондриальное окисление, транспорт жирных кислот, синтез липопротеинов, катаболизм триглицеридов и обмен факторов воспаления (Lefebvre P. et al., 2006).

Регуляция экспрессии гена *PPARA* осуществляется через его промоторы, которых насчитывается не меньше четырех, и множество транскрипционных сайтов. Экспрессия гена *PPARA* тканеспецифична (главным образом в медленных мышечных волокнах, печени, сердце и бурой жировой ткани) и обуславливает наличие как минимум 6 альтернативных вариантов белка *PPAR $\alpha$*  (Chew C.H. et al., 2003).

За счет утилизации углеводов и жирных кислот обеспечивается большая часть энергозатрат работающих мышц, однако выбор источника энергии зависит от интенсивности физических нагрузок и, по всей видимости, полиморфизмов генов-регуляторов (Brooks G.A., Mercier J., 1994; Jamshidi Y. et al., 2002).

Известно, что при низкой экспрессии гена *PPARA* способность тканей к эффективному  $\beta$ -окислению ЖК падает и метаболизм тканей переключается на гликолитический способ получения энергии. С другой стороны, сверхэкспрессия гена *PPARA* приводит к снижению утилизации глюкозы и к повышению окисления ЖК в скелетных мышцах (Finck B.N. et al., 2005). Белок *PPAR $\alpha$*  можно рассматривать в роли переключателя метаболизма миокарда, поскольку главный источник энергии в миокарде плода – это окисление глюкозы, и затем у новорожденного в процессе активации гена *PPARA* ведущую роль в энергообеспечении начинает играть окисление ЖК.

Гипертрофия миокарда ассоциируется со снижением экспрессии гена *PPARA* (Barger P.M. et al., 2000) и уменьшением окисления жирных кислот (Allard M.F. et al., 1994; Kagaya Y. et al., 1990). С развитием ГМЛЖ связывают G/C полимор-

физм (rs4253778 G/C) 7-го интрона гена *PPARA* (*PPARA* С аллель – маркер риска развития ГМЛЖ) (Jamshidi Y. et al., 2002; Ахметов И.И., 2006, Ахметов И.И. и др., 2008).

Исследования в области фитнеса и силового троеборья показали, что наилучших результатов в снижении лишнего веса добиваются индивиды с генотипом GG по *PPARA* по сравнению с носителями генотипа GC. С другой стороны, носители генотипа GC чаще, чем носители генотипа GG, обладают гиперстеническим телосложением и показывают более выраженные результаты в приросте силы на примере таких упражнений, как жим штанги от груди, тяга штанги и приседание со штангой (Ахметов И.И., Яновский И.Ю., 2007). К тому же *PPARA* С аллель ассоциируется с высокими значениями кистевой динамометрии у школьников (Ахметов И.И. и др., 2008) и преобладанием быстрых мышечных волокон в *m. vastus lateralis* у физически активных мужчин (Ахметов И.И. и др., 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006).

В табл. 28 представлены данные по распределению частот генотипов и аллелей по гену *PPARA* у спортсменов, занимающихся видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы, и в контрольной группе (Ахметов И.И., 2006; Ahmetov I.I. et al., 2006). Как видно, *PPARA* С аллель встречается значительно чаще в группе спортсменов по сравнению с контролем (25,0 против 16,8%;  $P = 0,0002$ ). В другом исследовании было также показано значимое преобладание *PPARA* С аллеля у российских футболистов (Ахметов И.И. и др., 2007).

Кроме того, в работе N. Еупон и соавт. (2009) была обнаружена более высокая частота генотипов *PPARA* GC и CC среди израильских спринтеров ( $n = 81$ ) по сравнению со стайерами ( $n = 74$ ).

Таким образом, *PPARA* С аллель ассоциируется с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие быстроты и силы.

Таблица 28

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену *PPARA* у спортсменов и в контрольной группе**  
(по И.И. Ахметову, 2006; I.I. Ahmetov et al., 2006)

Группа / вид спорта	n	Генотипы, %			P <sub>1</sub>	<i>PPARA</i> С аллель	
		GG	GC	CC		%	P <sub>2</sub>
Бег 60–400 м	75	58,7	38,7	2,6	0,13	22,0	0,12
Коньки 500–1000 м	27	59,3	40,7	0	0,26	20,4	0,61
Плавание 50–100 м	31	38,7	45,2	16,1	0,0001*	38,7	0,0001*
Тяжелая атлетика	55	60,0	32,7	7,3	0,1	23,6	0,08
Все спортсмены	188	55,8	38,3	5,9	0,0006*	25,0	0,0002*
Контрольная группа	1275	69,2	28,0	2,8	1,000	16,8	1,000

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

\*  $P_1 < 0,05$  – различия в распределении всех генотипов.

\*  $P_2 < 0,05$  – различия в распределении аллелей.

Оценка значимости *PPARA* rs4253778 С аллеля в прогнозе развития быстроты и силы:  $A_2B_2C_4$ .

### 3.6. 12Ala аллель гена $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PPARG*)

Ген *PPARG*, локализованный в 3 хромосоме (3p25), в результате альтернативного сплайсинга может иметь 4 транскрипта (отличаются по 5'-концам с разным количеством нетранслируемых экзонов): PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2, PPAR $\gamma$ 3 и PPAR $\gamma$ 4 (Rosen E., Spiegelman B., 2001). Если изоформа PPAR $\gamma$ 1 встречается в большинстве тканей, то экспрессия PPAR $\gamma$ 2 специфична для жировой ткани (Stumvoll M., Haring H., 2002). Функции этого транскрипционного фактора заключаются в регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира (синтез триглицеридов), дифференцировкой адипоцитов и миобластов, чувствительностью тканей к инсулину, активностью остеобластов и остеокластов (регуляция роста) (Semple R.K. et al., 2006).

В качестве лигандов PPAR $\gamma$  выступают: 15d-J2, тиазолидинедионы, пиоглитазон, КЛК, ЖК и их производные.

PPAR $\gamma$  активирует такие гены, как ген липопротеин-липазы, ген адипонектина, ген *FABP4* (белок-4, связывающий ЖК), и подавляет экспрессию гена INF $\gamma$  (гамма-интерферон), гена *BACE1* (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme) и др. (Semple R.K. et al., 2006).

В практике лечения больных сахарным диабетом 2-го типа иногда используются препараты класса тиазолидинедионов, поскольку они повышают чувствительность тканей к инсулину. Однако их применение ограничено в связи с некоторыми побочными эффектами (задержка воды в организме, гемодилюция, сердечная недостаточность) примерно у 15% пациентов (Mudaliar S. et al., 2003). Интересно отметить, что тиазолидинедионы снижают массу висцерального, но повышают массу подкожного жира. Висцеральный жир связан с более высоким риском развития патологий обмена веществ по сравнению с подкожным жиром. Этим перераспределением жира объясняют повышение чувствительности к инсулину при приеме тиазолидинедионов. Они также увеличивают инсулинстимулированную утилизацию глюкозы культурами мышечных клеток (Cha B.S. et al., 2001). Доказана также роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в активации PPAR $\gamma$ , который, взаимодействуя с промотором гена *BACE1*, вызывает снижение его экспрессии, что уменьшает риск развития амилоидных бляшек. На этом основании НПВП могут быть использованы в профилактике и лечении болезни Альцгеймера.

Лиганды PPAR $\gamma$  также способны уменьшать гипертрофический эффект, вызванный механическим напряжением неонатальных кардиомиоцитов у крыс (Yamamoto K. et al., 2001).

Наиболее изученным полиморфизмом гена *PPARG* является Pro12Ala полиморфизм (rs1801282 C/G), представляющий собой замену нуклеотида С на G в 34 положении экзона В, что приводит к замещению пролина на аланин в аминокислотном положении 12 изоформы белка PPAR $\gamma$ 2. В работах S.S. Deeb и соавт. (1998) и J. Masugi и соавт. (2000) сообщается о снижении способности PPAR $\gamma$ 2 связываться с промоторами генов, которые он активирует в том случае, когда в его структуре происходит замена пролина на аланин в аминокислотном положении 12.

Как показали последующие исследования, пониженная активность PPAR $\gamma$ 2, связанная с носительством 12Ala аллеля, ассоциируется с повышенной чувствительностью тканей к инсулину в нетренированном (Jacob S. et al., 2000; Ek J. et al., 2001)

и тренированном состоянии (Kahara T. et al., 2003), а также с улучшенным гликемическим профилем в ответ на физические нагрузки (Adamo K.V. et al., 2005).

Предполагается, что в рамках общепринятой гипотезы о патогенезе сахарного диабета 2-го типа снижение активности PPAR $\gamma$ 2 у носителей 12Ala аллеля приводит к подавлению липолиза в адипоцитах, что снижает уровень циркулирующих свободных ЖК и увеличивает утилизацию мышцами глюкозы (Boden G., 1997; Vanttinen M. et al., 2005). В конечном итоге PPARG 12Ala аллель принято считать протективным в отношении развития сахарного диабета 2-го типа (Altshuler D. et al., 2000).

Метаанализ 30 разных исследований с общей выборкой 19 136 человек показал, что носители PPARG 12Ala аллеля имеют больший индекс массы тела, чем Pro/Pro гомозиготы (Masud S. et al., 2003). Они также склонны к малоэффективному сбрасыванию лишнего веса в ответ на гипокалорийную диету и к быстрому набору жировой массы после прекращения соблюдения диеты (Nicklas B.J. et al., 2001).

Частота PPARG 12Ala аллеля в российской популяции ( $n = 1073$ ) составляет 15,1% в группе спортсменов, занимающихся спринтом и силовыми видами спорта ( $n = 260$ ) – 23,8% ( $P < 0,0001$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008). При распределении спортсменов на отдельные скоростно-силовые виды спорта только в группах конькобежцев-спринтеров (31,9%), метателей (32,4%) и штангистов (25,9%) было обнаружено значимое преобладание частоты PPARG 12Ala аллеля по сравнению с контрольной группой (табл. 29). При распределении спортсменов на 5 групп с учетом спортивной квалификации наблюдалась линейная зависимость (16,4% (разрядники)  $\rightarrow$  16,1% (КМС)  $\rightarrow$  30,7% (МС)  $\rightarrow$  35,0% (МСМК)  $\rightarrow$  36,7% (ЗМС);  $P < 0,0001$ ) частоты PPARG 12Ala аллеля от квалификации: у разрядников и КМС частота 12Ala аллеля была минимальной, в то время как у МСМК и ЗМС – максимальной. Данная закономерность наблюдалась у спортсменов независимо от специализации и пола.

Таблица 29

**Распределение частот генотипов и аллелей по гену PPARG у спортсменов и в контрольной группе**  
(по Ахметову И.И. и др., 2007, 2008)

Вид спорта	n	Генотипы			12Ala аллель	
		Pro/Pro	Pro/Ala	Ala/Ala	%	P
Бег 60–400 м	117	79	29	9	20,1	0,06
Коньки 500–1000 м	36	15	19	2	31,9	0,0002*
Метания	17	9	5	3	32,4	0,012*
Плавание 50–100 м	32	21	9	2	20,3	0,34
Тяжелая атлетика	58	31	24	3	25,9	0,003*
Все спортсмены	260	155	86	19	23,8	<0,0001*
Контроль	1073	769	283	21	15,1	1,00

\*  $P < 0,05$  – статистически значимые различия между группами спортсменов и контрольной группой.

В результате проведения анализа взаимосвязи между Pro12Ala полиморфизмом гена PPARG и площадью поперечного сечения (ППС) мышечных волокон в *m. vastus lateralis* физически активных мужчин была выявлена ассоциация PPARG 12Ala аллеля с большей ППС медленных мышечных волокон, т.е. с большей степенью их гипертрофии (Pro/Pro – 5103 (1049)  $\mu\text{m}^2$ , Pro/Ala – 5836 (1049)  $\mu\text{m}^2$ ;  $P = 0,02$ ). Но-

сители генотипа Pro/Ala также имели большую ППС быстрых мышечных волокон (Pro/Pro – 5608 (1246)  $\mu\text{m}^2$ , Pro/Ala – 6402 (1195)  $\mu\text{m}^2$ ;  $P = 0,07$ ), чем носители генотипа Pro/Pro (Ахметов И.И. и др., 2008). PPARG 12Ala аллель также ассоциируется с высокими значениями ИМТ у спортсменов (Ахметов И.И. и др., 2007), максимальной произвольной силы (МПС) и ее приростом в ответ на физические нагрузки силовой направленности (Ахметов И.И. и др., 2007).

Оценка значимости PPARG 12Ala аллеля в прогнозе развития быстроты и силы:  $A_4B_1C_3$ .

#### **4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Очевидно, что соревновательная успешность спортсмена не может зависеть исключительно от деятельности мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также от антропометрических и композиционных показателей.

Устойчивость к психологическому стрессу, особенности темперамента и характера, координационные способности, способность к приему и переработке информации, умственные способности – далеко не полный перечень генетически детерминированных признаков (высшей нервной системы), в той или иной степени важных для осуществления успешной спортивной деятельности (Горбунов Г.Д., 1996; Алексеев Ж.Б., Серова Л.К., 1998; Ахметов И.И. и др., 2004; Никонова Е.А., Родионов А.В., 2005; Bachner-Melman R. et al., 2005; Куликова М.А. и др., 2007; Малюченко Н.В. и др., 2007; Портнова Г.В. и др., 2007; Тимофеева М.А. и др., 2008; Шлепцова В.А. и др., 2008; Sysoeva O.V. et al., 2009; Lippi G. et al., 2008, 2009; Deary I.J. et al., 2009). Поскольку эти признаки проявляются у людей по-разному (наличие индивидуальных различий), а каждому виду спорта должен соответствовать определенный психотип (в некоторых случаях – несколько психотипов) спортсмена (холерический темперамент штангиста, флегматичность стайера, агрессивная игра хоккеиста и т.п.) (табл. 30), то представляется важным выявление ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с различными психическими качествами.

Таблица 30

**Наиболее оптимальные типы темперамента (по Гиппократу) для занятий некоторыми видами спорта**

Темперамент	Виды спорта
<i>Холерик</i> (высокая эмоциональность, высокая импульсивность)	Легкая атлетика (кроме длинных дистанций), тяжелая атлетика, футбол (амплуа: защита, полузащита, нападение), хоккей, некоторые виды борьбы, большой теннис и пр.
<i>Сангвиник</i> (умеренная или низкая эмоциональность, высокая импульсивность)	Игровые виды (баскетбол, волейбол, хоккей, футбол), синхронное плавание, фигурное катание и пр.
<i>Меланхолик</i> (высокая эмоциональность, умеренная или низкая импульсивность)	Плавание, шахматы, горные лыжи, настольный теннис и пр.
<i>Флегматик</i> (умеренная или низкая эмоциональность, умеренная или низкая импульсивность)	Некоторые виды борьбы, плавание, настольный теннис, художественная и спортивная гимнастика, шахматы, аэробика, фигурное катание, велоспорт, биатлон, лыжные гонки, спортивная ходьба, марафон, триатлон, гиревой спорт и пр.

Поиск генетических маркеров, ассоциированных с деятельностью высшей нервной системы (эмоциональное состояние, восприятие времени и др.) человека в рамках спорта (спортивная психогенетика), в нашей стране активно ведется во Всероссийском НИИ физической культуры и спорта и Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова.

#### 4.1. Генетические маркеры личностных характеристик человека

**Темперамент** – совокупность индивидуальных психических особенностей человека. Темперамент составляет основу развития характера человека.

Слово «темперамент» (от лат. *temperans* – умеренный) в переводе обозначает «надлежащее соотношение частей». Равное ему по значению греческое слово «красис» (от греч. κρᾶσις – слияние, смешивание) ввел древнегреческий врач Гиппократ. Под темпераментом он понимал и анатомо-физиологические, и индивидуальные психологические особенности человека.

С точки зрения психологов, четыре темперамента – лишь одна из возможных систем для оценки психологических особенностей (существуют и другие, например, «интроверсия – экстраверсия»). Описания темпераментов довольно сильно различаются у различных психологов и, по-видимому, включают в себя достаточно большое количество факторов. Современная наука видит в учении о темпераментах отголосок еще античной классификации четырех типов психического реагирования (холерический, сангвинический, меланхолический, флегматический) в сочетании с интуитивно отмеченными типами физиологических и биохимических реакций индивидуума.

В настоящее время концепцию четырех темпераментов подкрепляют понятия «торможение» и «возбуждение» нервной системы. Соотношение «высокого» и «низкого» уровней для каждого из этих двух независимых параметров дает некую индивидуальную характеристику человека, и как результат – формальное определение каждого из четырех темпераментов.

Успешная реализация международной программы «Геном человека» создала условия для раскрытия функций генов человека, которые определяют темперамент через гормоны и другие биохимические медиаторы. Биохимия и генетика позволяют установить и формализовать психологические фенотипы людей, замеченные еще врачами древности.

Согласно результатам психогенетических исследований, показатели наследуемости для черт темперамента составляют 30–60% (Carey G., DiLalla D.L., 1994), причем особенности темперамента, так же, как и другие психологические свойства, зависят от суммарного влияния или взаимодействия многих генов с небольшими эффектами.

Исследования Клонингера в значительной степени облегчили поиск генов, ассоциированных с различными типами темперамента. Клонингер сформулировал психобиологическую модель индивидуальности, в которой связал черты темперамента с определенными биохимическими системами мозга. Ученый выделил четыре типа темперамента:

- «избегание вреда (ущерба)» (*harm avoidance*),
- «поиск новизны» (*novelty seeking*),
- «зависимость от вознаграждения (награды)» (*reward dependence*),
- «настойчивость (упорство)» (*persistence*).

Для измерения этих черт был создан мультифакторный опросник Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), а позже – Temperament and Character Inventory (TCI).

Люди с высокими значениями по шкале «избегание вреда» характеризуются страхом перед опасностью и неизвестностью, быстрой утомляемостью, тревожностью, застенчивостью. Люди с высокими оценками по шкале «поиск новизны» импульсивны, раздражительны и склонны нарушать правила, преграждающие им путь к тому, что, как они полагают, принесет удовлетворение. Люди с высокими оценками по шкале «зависимость от вознаграждения» с готовностью формируют теплые межличностные отношения, отзывчивы и сентиментальны. Люди с высокими и низкими оценками по шкале «настойчивость» различаются легкостью, с которой они отказываются от намеченной цели, встречая препятствия (Cloninger C.R., Svrakic D.M., 1997).

Клонингер связал «избегание вреда» с серотониновой системой мозга, «поиск новизны» – с дофаминовой, а «зависимость от вознаграждения» – с норадреналиновой (Cloninger C.R., 1987).

Современные исследователи связывают систему нейронов, использующих в качестве медиатора норадреналин, с побуждающими, мотивационными аспектами поведения; дофаминовую систему – с обеспечением подкрепления или «вознаграждения», а серотониновую – с оказанием тормозящего эффекта на определенные виды активации, в частности, ведущие к тревоге или агрессии.

Конечно, такая «функциональная» классификация систем медиаторов очень условна. В действительности каждая система влияет на множество функций, при этом все три вышеупомянутые медиаторные системы тесно взаимодействуют между собой и с другими нейротрансмиттерными системами мозга, также участвующими в регуляции когнитивных и эмоциональных процессов. Важно также отметить, что в формировании эмоционального состояния и темперамента человека может участвовать и ренин-ангиотензиновая система, компоненты которой экспрессируются в головном мозге (Ахметов И.И. и др., 2004; Шлепцова В.А. и др., 2008).

**Серотонинергическая система** – одна из наиболее важных систем мозга, регулирующая поведение. С ее помощью контролируются и стабилизируются комплексные взаимодействия между различными нейротрансмиттерами, что определяет поведенческие и эмоциональные реакции человека.

В эту систему входят 15 серотониновых пресинаптических и постсинаптических рецепторов (например, 5HT<sub>1A</sub> и 5HT<sub>2A</sub>), ферменты, вовлеченные в синтез (триптофангидроксилаза, триптофандекарбоксилаза) и деградацию серотонина (моноаминоксидаза А; МАОА), а также транспортер (переносчик) серотонина (5HTT) и, опосредованно, нейротрофиновый фактор развития мозга (BDNF), отвечающий за образование, развитие и функционирование синапсов (Тимофеева М.А. и др., 2008). От активности генов, кодирующих эти факторы, зависят не только эмоциональные проявления и когнитивные способности, но и скорость психической утомляемости спортсмена при физических нагрузках, а также развитие синдрома перетренированности. Вместе с тем необходимо отметить, что степень изменения работы серотониновой системы в ответ на физические упражнения и психологическую перегрузку до конца не изучена (Тимофеева М.А. и др., 2008).

Известно, что во время продолжительных изнуряющих физических тренировок активность серотонинергической системы мозга повышается, что ведет к повыше-

нию концентрации серотонина в организме спортсмена. Это, в свою очередь, способствует развитию усталости, апатичности и снижению физической активности (Newsholme E.A. et al., 1987). При этом процессе увеличивается концентрация свободного триптофана в крови, который становится доступным для транспорта в мозг. Активность триптофангидроксилазы 1 типа (ТРН1) увеличивается, что поддерживается путем антероградного транспорта ТРН1 из клетки в место повышенной концентрации триптофана, из которого и синтезируется серотонин (Chaouloff F. et al., 1989).

*Серотонин*, 5-гидрокситриптамин, 5-НТ – важный нейромедиатор в центральной нервной системе и гормон. Серотонинергические нейроны группируются в стволе головного мозга: в варолиевом мосту и ядрах шва.

Разнообразные фармакологические данные показывают, что серотонин играет важную роль в регуляции эмоционального поведения; например, с функционированием серотониновой системы связывают развитие агрессии, направленной на окружающих или на самого себя (Adayev T. et al., 2005). У агрессивных, депрессивных, а также у суицидально-настроенных личностей наблюдается низкий уровень как серотонина, так и его основного метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5НІАА) в цереброспинальной жидкости, а терапия ингибиторами обратного захвата серотонина (увеличивающими уровень серотонина) приводит к снижению агрессии (Fairbanks L.A. et al., 2001; Но Н.Р. et al., 2001).

У замкнутых, склонных к аутизму лиц уровень серотонина повышен (Cook E., Leventhal B., 1996).

Помимо регуляции некоторых психологических функций серотонин влияет и на многие физиологические параметры. Так, наряду с гистамином он участвует в формировании болевой реакции при раздражении чувствительных нервных окончаний и в блокировке боли при экстремальных ситуациях, участвует в регуляции гомеостаза и координирует массу тела (Aguilera A. et al., 2000).

В табл. 31 представлены данные о функциональной значимости полиморфизмов некоторых генов серотонинергической системы и их связи с личностными характеристиками, которые могут иметь значение в спорте.

*Полиморфизм гена транспортера серотонина (5НТТ; SERT)*. Серотонин – один из ключевых нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы. Он участвует в регуляции настроения, аппетита, сна и болевой восприимчивости, а также ряда других сложных поведенческих реакций. После выделения серотонина из нейрона в синаптическую щель происходит его обратный захват с помощью переносчика, принадлежащего к семейству Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>-зависимых переносчиков.

У человека ген переносчика серотонина (*5НТТ* или *SERT*) расположен на 17-й хромосоме в области q11.1-q12.

При анализе полиморфных вариантов гена обнаружен VNTR-полиморфизм (*variable number tandem repeats* – варьирующие по числу тандемные повторы), локализованный во 2-м интроне, с двумя типичными (12 и 10 единиц повтора) и одним редким (9 единиц повтора) аллелями (Lesch K.P. et al., 1993; Fiskerstrand C.E. et al., 1999), а также полиморфизм в промоторе гена (делеция или инсерция 44 пар оснований) (Caspi A. et al., 2003). При коротком промоторном аллеле (S) транспортер серотонина в меньшей степени транскрибируется и, соответственно, в меньшей степени представлен на пресинаптической мембране, чем при длинном (L) (Lesch K.P. et al., 1996; Heils A. et al., 1996).

**Полиморфизмы генов серотонинергической системы и их связь с личностными характеристиками**  
(по М.А. Тимофеевой и др., 2008, с доп.)

Ген	Полиморфизм	Функциональность аллеля	Физиологическое проявление
Триптофангидроксилаза 1 типа ( <i>TRH1</i> )	A218C (rs1800532)	Уровень транскрипции аллеля А выше, чем С аллеля	У носителей С аллеля уровень тревожности и непрямой враждебности повышен
Моноаминоксидаза А ( <i>MAOA</i> )	VNTR в промоторном регионе	Уровень транскрипции аллеля с 3 повторами выше, чем с 4	У носителей аллеля с 4 повторами передняя кора поясной извилины головного мозга активизируется сильнее, чем у носителей аллеля с 3 повторами. У мужчин – носителей аллеля с 3 повторами – повышена вероятность возникновения агрессивного и антисоциального поведения
Рецептор серотонина 1А ( <i>5HT1A</i> )	С (-1019) G (rs6295)	Уровень транскрипции аллеля G выше, чем С аллеля	Носители G аллеля характеризуются повышенным невротизмом и избеганием ущерба по сравнению с носителями С аллеля
Рецептор серотонина 2А ( <i>5HT2A</i> )	T102C (rs6313)	Уровень транскрипции аллеля Т выше, чем С аллеля	Носители С аллеля менее агрессивны и более подвержены депрессиям, чем носители Т аллеля
Транспортер серотонина ( <i>5HTT</i> )	L/S в промоторном регионе	При коротком (S) аллеле транспортер серотонина экспрессируется в меньшей степени, чем при длинном (L)	Выраженная раздражительность и негативизм у носителей LL генотипа
Нейротрофиновый фактор развития мозга ( <i>BDNF</i> )	Val66Met (rs6265)	Секреция зрелого Met-BDNF белка в нейронах понижена по сравнению с Val-BDNF белком	Аллель 66Met связан с повышенной тревожностью, более слабой эпизодической памятью и пониженной активностью гиппокампа во время процессов запоминания

При изучении связи L/S полиморфизма гена *5HTT* с чувством восприятия времени у российских синхронисток было установлено, что доля лиц с генотипом SS среди точно ориентирующихся во времени была значимо больше, чем среди плохо ориентирующихся (19,2 против 4,2%;  $P = 0,04$ ) (Портнова Г.В. и др., 2007).

В работе Н.В. Малюченко и соавт. (2007) была показана связь *5HTT* SS генотипа с выраженной косвенной агрессией (накопление агрессии, ее позднее и опосредованное проявление), но низкими значениями негативизма и раздражительности у спортсменок, занимающихся синхронным плаванием.

В исследовании с участием 85 израильских танцоров (классический балет, современные танцы, джаз-балет), 872 человек контрольной выборки и 91 спортсмена (разнородная группа из 36 стайеров (бегуны, пловцы), 39 баскетболистов и волейболистов и спортсменов технических видов спорта) были проанализированы два VNTR-полиморфизма гена *5HTT* на предмет их ассоциации с различными фенотипами (чувство ритма, креативность, художественность, пластичность и др.), определяющими способность к танцам (Bachner-Melman R. et al., 2005). Оказалось, что наиболее часто (42%) встречающийся гаплотип (S аллель промотора + 12 VNTR-повторов 2-го интрона) ассоциировался с высокими значениями духовности и художественности (по данным теста Tellegen Absorption Scale (TAS)).

*Полиморфизм гена рецептора серотонина 2A (5HT2A)*. Рецептор серотонина 2A (5HT2A) широко распространен в организме в периферических тканях, где опосредует сократительные реакции в гладкомышечной ткани сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и мочеполовой систем. В головном мозге 5HT2A экспрессируется в районах, которые считаются ответственными за когнитивные функции (префронтальный кортекс, особенно в пирамидальных нейронах и интернейронах). В синапсах 5HT2A расположен только на постсинаптической мембране. Это самый чувствительный тип серотониновых рецепторов, и эта чувствительность повышается при различных психических расстройствах.

Ген *5HT2A* находится в 13 хромосоме и содержит три экзона и два интрона. Один из наиболее значимых полиморфизмов – это замена T102C (rs6313). Аллель T сопряжен с повышенной экспрессией гена по сравнению с аллелем C (Poleskaya O.O. et al., 2002).

Показано, что у носителей TT генотипа агрессивность выше, чем у носителей C аллеля (Assal F. et al., 2004). Помимо агрессивности (важной черты личности для некоторых видов спорта) от плотности рецепторов серотонина зависит скорость развития усталости при тренировках. Было выявлено, что при регулярных физических нагрузках плотность 5HT2A растет, повышаются настроение и физическая работоспособность. Но при продолжительных тренировках высокой интенсивности плотность этих рецепторов падает, ухудшается настроение и увеличивается общая усталость (Weicker H., Struder H.K., 2001).

В работе Г.В. Портновой и соавт. (2007) было установлено, что для спортсменок (синхронное плавание) с генотипом *5HT2A* CC было характерно более быстрое течение времени по сравнению с носителями T аллеля.

*Полиморфизм гена моноаминоксидазы А (МАОА)*. Способность моноаминоксидазы метаболизировать нейротрансмиттеры позволяет отнести их к генам-кандидатам, ответственным за развитие поведенческих черт, чувства восприятия времени и психических болезней (Портнова Г.В. и др., 2007; Тимофеева М.А. и др., 2008).

МАОА – фермент внешней мембраны митохондрий, катализирующий окисление аминокислот биогенных и ксенобиотических аминов. МАОА преимуществен-

но окисляет биогенный амин (серотонин, дофамин, адреналин и норадреналин) в центральной нервной системе и периферических тканях. Данный фермент присутствует в различных тканях организма, но больше всего его в тканях печени и мозга (Grimsby J. et al., 1990; Shih J.C. et al., 1990).

Следует отметить, что многие антидепрессанты, а также лекарственные препараты, применяющиеся при лечении повышенной возбудимости, – ингибиторы МАОА. Однако отмечено, что сильная нехватка МАОА приводит к повышенной импульсивности поведения (Brunner H.G., 1996). Лица с пониженной активностью фермента часто характеризуются импульсивностью и агрессивным поведением.

Ген МАОА находится в X-хромосоме, состоит из 15 экзонов и 14 интронов, кодирует белок размером 527 аминокислот. В гене присутствует небольшое количество полиморфных сайтов, которые могут быть информативными для исследования человеческой популяции, так как большинство полиморфизмов было обнаружено только в специфических группах людей. Поскольку ген МАОА находится в X-хромосоме (мужчины несут только один вариант гена), то если носимый аллель сопряжен с пониженной активностью фермента, то у мужчин этот фенотип обязательно проявляется. Только один полиморфизм в гене МАОА ассоциирован со степенью экспрессии гена: VNTR 30 п.н. (ACCGGCACCGGCACCAGTACCCGCA CCAGT) в промоторном регионе гена. Существуют аллели с 2; 3; 3,5; 4; 5 и очень редко с 6 повторами. Частота встречаемости в европейской популяции аллелей с 3, 4 и 5 повторами составляет 32–35%, 63–66% и 1% соответственно (Sabol S.Z. et al., 1998).

Наиболее часто встречаются аллели с тремя и четырьмя повторами. Причем аллели с пятью и четырьмя более активны, чем с тремя. Ген с тремя повторами транскрибируется в 5 раз менее эффективно, чем с четырьмя, т.е. при трех повторях отмечается меньший уровень энзиматической активности и, следовательно, более высокий уровень нейромедиаторов в организме (Sabol S.Z. et al., 1998).

Fan J. и соавт. (2002) установили, что у носителей аллеля с 4 повторами передняя кора поясной извилины головного мозга во время выполнения заданий, связанных с выделением интересующего стимула из ряда более сильных стимулов и с принятием решений, активизируется гораздо сильнее, чем у носителей аллеля с 3 повторами. Кроме того, низкоактивные варианты гена моноаминоксидазы связывают с повышенной агрессивностью поведения (Caspi A. et al., 2002), более низким коэффициентом интеллекта (Yu Y.W. et al., 2005) и низким коэффициентом по шкале «избегание ущерба» (Yu Y.W. et al., 2005) по сравнению с носителями высокоактивных вариантов гена МАОА.

При анализе взаимосвязи между VNTR-полиморфизмом гена МАОА и особенностями замера «индивидуальной (субъективной) минуты» было установлено, что российские спортсменки (синхронное плавание) с генотипом 3/3 точнее отмеривали «субъективную минуту» (т.е. меньше ее недооценивали) (Портнова Г.В. и др., 2007). Была также обнаружена ассоциация VNTR-полиморфизма с субъективным течением времени по двум шкалам опросника Ясперса: «Когда я читаю» и «Когда я один». В ситуации, когда испытуемых просили оценить, насколько быстро для них течет время, когда они находятся в одиночестве, то лица с генотипом 3/3 оценивали время как текущее значимо медленнее, чем носители аллеля с 4 повторами. Процесс чтения также можно связать с состоянием одиночества: я читаю, когда я один, когда кто-то рядом – я уже не читаю. В данной ситуации обнаружилось также значимое различие между лицами с разными генотипами (Портнова Г.В. и др., 2007).

**Дофаминергическая система.** Дофаминергические нейроны у млекопитающих находятся преимущественно в среднем мозге (нигростриатная система), а также в гипоталамической области. Обширный анализ физиологической роли нигростриатной дофаминергической системы показал, что с обменом дофамина связано управление психомоторными процессами на уровне стриатума (Куликова М.А. и др., 2007). Дофаминергическая система также вовлечена в механизмы памяти и обучения.

На основании многолетних исследований систем подкрепления Beninger R.J. и соавт. (2004, 2008) пришли к выводу о большой причастности к системе вознаграждения дофаминергических механизмов мозга.

Сейчас не подлежит сомнению важность роли дофаминергической передачи в контроле мотивационных и познавательных процессов, а также адаптации к стрессовым ситуациям. Гены, кодирующие белки дофаминергической системы, являются перспективными кандидатами для изучения генных основ психоэмоциональных характеристик человека.

К таковым относятся гены, кодирующие пять основных дофаминовых рецепторов (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*), дофаминовый транспортер (*DAT* или *SLC6A3*; принимает участие во вторичном захвате дофамина из синаптической щели между дофаминергическими нейронами среднего мозга), катехол-О-метилтрансферазу (*COMT*; отвечает за инактивацию катехоламинов в головном мозге), тирозингидроксилазу (*TH*; скорость-лимитирующий фермент в биохимической цепи синтеза дофамина, норадреналина и адреналина) и некоторые другие.

В табл. 32 представлены данные о функциональной значимости полиморфизмов некоторых генов дофаминергической системы и их связи с личностными характеристиками и когнитивными способностями.

**Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы (*catechol-O-methyltransferase (COMT)*).** Ген катехол-О-метилтрансферазы относится к семейству генов дофаминергических систем и играет ключевую роль в распаде дофамина в префронтальной коре мозга. В 4-м экзоне гена *COMT* встречается замена гуанина на аденин; эта замена приводит к замещению валина на метионин в положении 158 фермента (*Val158Met*). Носительство 158Met аллеля ассоциировано с более (в 4 раза) низкой активностью фермента по сравнению с *Val158* аллелем, а значит, и с большей концентрацией дофамина в префронтальной коре мозга (Lotta T. et al., 1995; Chen J. et al., 2004; Shield A.J. et al., 2004).

В работе D. Wahlstrom и соавт. (2007) было установлено, что дети и подростки в возрасте 9–17 лет с *Val/Met* генотипом в различных психологических и моторных тестах (показатели памяти, внимания, координации движений, скорость двигательных реакций) показывают лучшие результаты. Кроме того, при изучении ассоциации *Val158Met* полиморфизма гена *COMT* с эмоциональными проявлениями у российских женщин была установлена взаимосвязь *COMT Val158* аллеля с повышенной физической агрессивностью (Куликова М.А. и др., 2008).

В недавней работе с участием российских спортсменок (синхронное плавание) изучалась взаимосвязь *Val158Met* полиморфизма гена *COMT* с чувством восприятия времени (Портнова Г.В. и др., 2007). Было установлено, что для носителей генотипа *Met/Met* характерно значительное переотмеривание 1- и 2-секундных интервалов (однако интервалы 3, 4 и 5 с этими лицами отмеривались правильно). Также было выявлено, что спортсменки с генотипом *Met/Met* были склонны недоотме-

**Полиморфизмы генов дофаминергической системы и их связь  
с личностными характеристиками и когнитивными способностями**  
(По М.А. Куликовой и др., 2007, с доп.)

Ген; полиморфизм	Функциональность аллеля	Физиологическое проявление
<i>DRD2</i> ; TaqI (T/C)	T (или A1) аллель – низкое сродство <i>DRD2</i> к дофамину и низкая плотность <i>DRD2</i>	Высокий уровень интеллекта у женщин, индекса вербальной и общей креативности, высокий коэффициент «поиска новизны», повышенная возбудимость и импульсивность
<i>DRD3</i> ; Ser9Gly (A/G)	Ser9 (или A1) аллель – низкое сродство <i>DRD3</i> к дофамину	Низкий коэффициент «поиска новизны», у гетерозигот – высокая импульсивность
<i>DRD4</i> ; повторы по 48 п.н. в 3-м экзоне (2–10 повторов)	Различия в эффективности передачи сигналов	7 повторов – высокий коэффициент «поиска новизны», высокий риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности
<i>DAT</i> ; повторы по 40 п.н. в 3'UTR области (3–13 повторов)	9 повторов – высокая экспрессия <i>DAT</i> , высокий уровень обратного захвата дофамина (10 повторов – низкий)	10 повторов – высокие показатели быстроты, высокий риск развития депрессии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности
<i>COMT</i> ; Val158Met	158Met аллель – низкая активность фермента	158Met аллель – высокие когнитивные способности, большее количество серого вещества в головном мозге, низкий риск развития депрессии, пониженная физическая агрессивность
<i>TH</i> ; TCAT-повторы в 1-м интроне (5–10 повторов)	Различия в экспрессии <i>TH</i>	8 повторов – высокие коэффициенты «нейротизма» и «ранимости»

ривать текущее время в среднем на  $17,6 \pm 11,1$  мин, в то время как носительницы *COMT* Val аллеля переотмеривали его в среднем на  $7 \pm 5,9$  мин.

**Полиморфизм гена рецептора аргинин-вазопрессина 1  $\alpha$  типа (*AVPR1*).** Рецептор *AVPR1* относится к сигнальным G-белкам – универсальным посредникам при передаче гормональных сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эффекторным белкам, вызывающим конечный клеточный ответ. *AVPR1* опосредует сигналы аргинина-вазопрессина, а значит, отвечает за важные функции головного мозга, связанные с эмоциями, творчеством, темпераментом, поведением в обществе и др.

В промоторе гена *AVPR1* обнаружен микросателлитный полиморфизм, ассоциированный с социальным поведением и аутизмом (Bachner-Melman R. et al., 2005; Kim S.J. et al., 2002, Wassink T.H. et al., 2004).

В исследовании с участием израильских танцоров и спортсменов между ними были обнаружены различия в частоте встречаемости RS3 микросателлитного маркера и в комбинации с RS1-маркером (Bachner-Melman R. et al., 2005). RS1 и RS3 маркеры также ассоциировались с высокими коэффициентами духовности (по данным теста Tellegen Absorption Scale (TAS)) и зависимостью от вознаграждения (по данным теста TPQ Reward Dependence).

**Ренин-ангиотензиновая система.** Изучение влияния компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на формирование личностных характеристик

основано на том, что эти компоненты также локализируются в базальных ганглиях, коре, гипоталамусе, переднем мозжечке и эпифизе (Шлепцова В.А. и др., 2008).

Известно, что компоненты РАС играют определенную роль в регуляции активности памяти, обучения, а также в развитии стресса (von Bohlen und Halbach O., Albrecht D., 2006).

Одним из основных компонентов РАС является ангиотензин-II (АТ-II). АТ-II влияет на активность нейротрансмиттеров (серотонин, дофамин, норадреналин, адреналин; например, АТ-II снижает уровень серотонина) и на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (секрецию вазопрессина, стимуляцию центра жажды и барорефлекса). Существуют данные, доказывающие антидепрессивное и анксиолитическое действия АТ-II, проявляющиеся в снижении тревоги, страха и эмоциональной напряженности. АТ-II, действуя через свои рецепторы, блокирует формирование памяти (von Bohlen und Halbach O., Albrecht D., 2006).

Как известно, концентрация АТ-II зависит от активности ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), превращающего АТ-I в АТ-II. Активность АСЕ, в свою очередь, ассоциирована с инсерционно-делеционным (I/D) полиморфизмом гена *ACE* (см. разделы 2.1 и 3.1). С *ACE* D аллелем связывают высокую концентрацию АТ-II в тканях и сыворотке, высокий уровень субстанции P (вещество, влияющее в ЦНС на порог болевой воздействия, обучение, сон и устойчивость к стрессу; участвует в процессах, связанных с функцией дофамина) (Arinami T. et al., 1996), а также выраженное исследовательское поведение (высокий коэффициент «поиска новизны») (Shimizu E. et al., 2006), высокий уровень физической агрессии у женщин, занимающихся синхронным плаванием (Шлепцова В.А. и др., 2008) и холерический темперамент у мужчин, занимающихся силовыми видами спорта (Ахметов И.И. и др., 2004).

**Обмен холестерина.** С обменом холестерина и триглицеридов связывают развитие атеросклероза. При атеросклерозе крупные артерии закупориваются так называемыми атеросклеротическими бляшками, что препятствует нормальному кровоснабжению органов.

Атеросклероз – причина наиболее серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, инсульта. При поражении сосудов головного мозга начинают страдать функции различных отделов мозга, связанных с памятью, вниманием, координацией движений и др. В основе атеросклероза лежат наследственные (структурные особенности генов, регулирующих обмен холестерина, липопротеидов, а также генов, участвующих в воспалительном ответе, и др.) и ненаследственные факторы (излишнее употребление в пищу животных жиров, курение и др.).

**Полиморфизм гена аполипопротеина E (APOE).** Аполипопротеин E – белок плазмы крови, входит в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности. Один из важнейших апобелков, участвующий независимо в обмене липидов в крови, с одной стороны, и в обмене холестерина в мозге (и в некоторых других органах) – с другой (Mahley R.W. et al., 1999). Обладает сильным антиатеросклеротическим действием.

Существуют три основные изоформы белка – апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4. Изоформа апоЕ4 – важнейший генетический фактор риска развития болезни Альцгеймера. АпоЕ обладает высоким сродством к холестерину. Он является лигандом для нескольких типов рецепторов, в том числе для рецептора липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП), чем определяется его ведущая роль в рецепторном захвате ремнантов хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности клетками печени и периферических тканей. АпоЕ синтезируется в основном в печени и мозге, причем эти два пула апоЕ совершенно независимы друг от друга, так как апоЕ не способен преодолеть барьер между кровью и цереброспинальной жидкостью. В крови апоЕ определяет поглощение ремнантов хиломикрон и ремнантов липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. В мозге апоЕ синтезируется астроцитами и микроглией, а рецепторы к нему экспрессируются нейронами.

Таким образом, апоЕ осуществляет доставку холестерина к месту миелинизации нервных клеток.

Ген *APOE* характеризуется полиморфизмом. Существуют 3 основных аллеля *APOE*: нормальный *APOE*-ε3, не способный связываться с ЛПНП-рецептором, и аллели риска: *APOE*-ε2 и *APOE*-ε4 (Weisgraber K.H. et al., 1981).

Аллели отличаются друг от друга лишь точечной мутацией (*APOE* R158C (*APOE*\*2) C>T; *APOE* C112R (*APOE*\*4) T>C).

*APOE*-ε2 ассоциирован с гиперлиппротеинемией III типа и повышенным риском атеросклероза. В свою очередь, *APOE*-ε4 связан с повышенным уровнем холестерина в крови и задержкой в регенерации нейронов, является одним из главных генетических маркеров развития болезни Альцгеймера (Smit M. et al., 1988; Utermann G. et al., 1979). От 40 до 65% больных имеют, по крайней мере, одну копию *APOE*-ε4, тогда как только 25% всей популяции имеют этот аллель (Eichner J.E. et al., 2002; Bennet A.M. et al., 2007).

В исследовании M. Agiza и соавт. (2006) было установлено, что среди 77 пациентов, перенесших травмы головного мозга, носители *APOE*-ε4 аллеля показали худшие результаты в ряде тестов (проводились через 6 месяцев после травмы), связанных с памятью, координацией движения, скоростью двигательных реакций, вниманием и др. по сравнению с носителями других аллелей.

#### 4.2. Генетические маркеры умственных способностей

Современная спортивная деятельность предъявляет повышенные требования к различным формам подготовленности человека – физической, технической, тактической и психической. Сочетание высокого уровня всех этих сторон подготовленности и позволяет атлетам достигнуть высоких спортивных результатов. Определенные предпосылки для этого создают необходимые интеллектуальные способности человека.

Важно отметить, что шахматы и шашки – это не единственные виды спорта, в которых умственные способности определяют успех спортсмена. Многие виды спортивной деятельности характеризуются быстрой сменой тактических ситуаций, большой физической нагрузкой, высокой эмоциональной насыщенностью. В процессе спортивной подготовки к психике спортсмена предъявляются повышенные требования, так как процессы мышления протекают обычно в условиях жесткого дефицита времени. Мышление спортсмена, как правило, носит наглядно-действенный характер, его внимание максимально сосредоточено на заранее определенной деятельности, а сам он находится в состоянии наивысшей готовности к различным возникающим ситуациям. В процессе соревновательной и тренировочной деятельности спортсмену необходимо воспринимать и перерабатывать получаемую инфор-

мацию, оценивать складывающуюся обстановку, предугадывать возможные изменения, принимать оптимальные решения в каждом отдельном случае (Чешихина В.В., 1996).

Проблема специфических проявлений умственной деятельности человека, происходящей в условиях дефицита времени в стрессовых ситуациях, – одна из наиболее сложных в современной психологической и педагогической науке, так как имеет важное прикладное значение в военной деятельности, отдельных производственных процессах и в большинстве видов спорта.

Ряд видов спорта, таких, как спортивное ориентирование, спортивная радиопеленгация, биатлон, спортивные игры и единоборства и др., сочетают в себе продолжительные и достаточно интенсивные физические и умственные нагрузки, что требует от атлетов быстрой и точной оценки сложившихся ситуаций, умения мыслить и принимать решения в условиях прогрессирующего физического, умственного и эмоционального утомления.

В отдельных видах, например, в спортивном ориентировании, результат зависит от скорости преодоления дистанции, проложенной по пересеченной местности, что сопоставимо по нагрузке с бегом на длинные дистанции и лыжными гонками, и точности решения определенных умственных задач по ориентированию на местности, что сопоставимо с умственной нагрузкой в шахматах и шашках. Поэтому проблема сопряженной физической, технической и интеллектуальной подготовки в данном виде спорта достаточно сложна, так как успешность выступлений в соревнованиях существенным образом зависит от уровня развития кислородтранспортной системы, навыков работы с компасом и картой, от типа мышления, быстроты протекания мыслительных процессов, зрительной памяти, от объема, концентрации, переключения внимания и других факторов. Поэтому основной проблемой подготовки в этом и аналогичных видах спорта является разработка методов и методических приемов сопряженного воспитания физических, технических и интеллектуальных качеств, включая применение генетических маркеров.

Известно, что мутации в более чем 300 генах могут приводить к слабоумию (Deary I.J. et al., 2009). В настоящее время ведется активный поиск генетических маркеров, ассоциированных с показателями интеллектуальной деятельности человека (Papassotiropoulos A. et al., 2006; Гумерова О.В., 2007; Dick D.M. et al., 2007; Huentelman M.J. et al., 2007; Seshadri S. et al., 2007; Butcher L.M. et al., 2008; Bochdanovits Z. et al., 2009; Deary I.J. et al., 2009).

В табл. 33 обобщены данные о таких маркерах. Важно подчеркнуть, что большая часть этих маркеров была выявлена в единичных исследованиях и требует воспроизведения на независимых выборках.

Таблица 33

**Гены, полиморфизмы которых ассоциированы с умственными способностями**  
(по I.J. Deary et al., 2009, с доп.)

Ген	Продукт гена	Фенотип
5HT2A	Рецептор серотонина 2A	Результаты тестов СРТ (Continuous performance test) и WCST (Wisconsin card sorting test)
5HTT	Транспортер серотонина	IQ
ACE	Ангиотензинпревращающий фермент	IQ
ADRB2	β-2 адренергический рецептор	Общий фактор интеллекта

Ген	Продукт гена	Фенотип
<i>ALDH5A1</i>	Альдегиддегидрогеназа 5, A1	Общий фактор интеллекта
<i>APOE</i>	Аполипопротеин E	Память
<i>BDNF</i>	Нейротрофиновый фактор развития мозга	Память
<i>CAMTA1</i>	Кальцимодулинсвязывающий транскрипционный активатор, 1	Память
<i>CCKAR</i>	Рецептор холецистокинина A	Общий фактор интеллекта
<i>CHRM2</i>	Холинергический рецептор, тип мускариновый, 2	Общий фактор интеллекта
<i>CHRNA7</i>	Холинергический рецептор, тип никотиновый, $\alpha 7$	Память, внимание
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза	Результаты теста WCST, логическая память
<i>CTSD</i>	Катепсин D	Общий фактор интеллекта, скорость переработки информации
<i>DISC1</i>	Нарушенный при шизофрении	IQ
<i>DRD4</i>	Рецептор дофамина 4	Память и IQ
<i>DTNBP1</i>	Дисбиндин-1	Общий фактор интеллекта
<i>FADS2</i>	Десатураза ЖК 2-го типа	Общий фактор интеллекта и его взаимосвязь с грудным вскармливанием
<i>IGF2R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 2-го типа	Общий фактор интеллекта, математические способности
<i>KIBRA (WWC1)</i>	Домен, содержащий WW и C2, тип 1	Память
<i>KL</i>	Пептид клото	Результаты теста МНТ (Moray house test)
<i>NCSTN</i>	Никастрин	IQ
<i>OXTR</i>	Рецептор окситоцина	Общий фактор интеллекта
<i>PLXNB3</i>	Плексин В3	Общий фактор интеллекта
<i>PPP1R1B</i>	Фосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ	Общий фактор интеллекта
<i>PRNP</i>	Прионовый протеин	Баллы по шкале MMSE (mini-mental state examination)
<i>S100B</i>	S100 кальцийсвязывающий протеин В	Баллы по шкале MMSE (mini-mental state examination)
<i>SNAP-25</i>	Синаптосомальный протеин 25	Общий фактор интеллекта
<i>WRN</i>	Протеин синдрома Вернера	Общий фактор интеллекта

## 5. КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Данные, полученные в ходе исследований в области молекулярной генетики физической активности, свидетельствуют о вовлечении в процесс мышечной деятельности множества полиморфных генов, каждый из которых в отдельности вносит лишь небольшой вклад (в среднем до 0,1%) в общее развитие физических качеств человека (Williams A.G. et al., 2004; Ахметов И.И. и др., 2006; Saunders C.J. et al.,

2006; Ахметов И.И. и др., 2007; Рогозкин В.А. и др., 2007; Ahmetov I.I. et al., 2007; 2008; Ахметов И.И. и др., 2008; Gonzalez-Freire M. et al., 2008; Muniesa C.A. et al., 2008; Williams A.G., Folland J.P., 2008; Ахметов И.И. и др., 2009; Ahmetov I.I. et al., 2009; Gómez-Gallego F. et al., 2009).

Следовательно, возникает необходимость проведения геномного типирования большого количества полиморфных участков генома, выбранных с помощью подхода «ген-кандидат», и выявления суммарного вклада независимо действующих и взаимодействующих генов, число сочетаний которых растёт экспоненциально по мере возрастания количества рассматриваемых локусов. Для анализа полученных данных необходимо использовать новые статистические подходы, позволяющие выявлять вклад, как отдельных генов, так и их различные сочетания в развитие определенного фенотипического признака (Ахметов И.И. и др., 2006).

Для комплексного анализа ассоциаций нескольких генов с физической активностью человека могут быть использованы различные подходы (Ахметов И.И. и др., 2006). Один из них предполагает выявление наиболее часто встречающихся комбинаций генотипов (или гаплотипов, комбинаций гаплотипов и гаплогрупп) среди спортсменов и в контрольной группе. При таком подходе в качестве маркеров рассматриваются не отдельные аллели генов, а комбинации генотипов. Здесь необходимо отметить не только различия в частоте встречаемости комбинаций генотипов по сравнению с контрольной группой, но и в уникальных комбинациях, которые встречаются чаще всего у спортсменов с различным типом энергообеспечения мышечной деятельности. Так, если рассматривать комбинации из трех генотипов по *ACE1/D*, *ACTN3 R577X* и *PPARA G/C* полиморфизмам, то среди российских гребцов-академистов наиболее распространенной комбинацией является ID–RX–GG (среди элитных гребцов – 28,6%, в контрольной группе – 17,3%) (Ahmetov I.I. et al., 2007).

Кроме того, существует возможность сравнения показателей различных физических качеств между носителями комбинаций генотипов с наибольшим генетическим потенциалом, например, в проявлении скоростно-силовых качеств, и носителями противоположных по потенциалу комбинаций. Например, российские школьники 11–12 лет с комбинацией DD–RR–GC (5 аллелей быстроты и динамической силы) прыгают в длину с места в среднем на  $174,5 \pm 10,5$  см, в то время как их сверстники с комбинацией II–XX–GG (0 аллелей быстроты и динамической силы) – всего на  $142,9 \pm 5,5$  см ( $P = 0,032$ ) (Ахметов И.И. и др., 2008).

Данный подход можно использовать с ограниченным количеством исследуемых генов, поскольку частота наиболее часто встречающихся комбинаций генотипов будет резко уменьшаться при включении в анализ дополнительных генов. Так, в случае биаллельного полиморфизма теоретически возможное количество комбинаций генотипов по 4 генам составляет  $3^4 = 81$ , по 10 генам – 59 049 (теоретически все эти комбинации можно встретить в большой популяции при определенных условиях – по крайней мере, частота встречаемости редких аллелей в популяции должна составлять не менее 30–40%). При этом необходимо учитывать, что с использованием в комбинациях полиморфизмов генов, варианты аллели которых являются редкими, число не встречающихся комбинаций резко возрастает.

Например, при изучении 242 школьников Сургута 8 полиморфизмов генов – *ACE*, *ACTN3*, *HIF1A*, *PPARGC1A*, *PPARA*, *PPARG*, *PPARD* и *VEGFA* – было выявлено всего 195 комбинаций генотипов из 6561 возможного (3%), что связано с невысо-

кой частотой *HIF1A* 582Ser, *PPARA* rs4253778 C, *PPARG* 12Ala, *PPARD* rs2016520 C и *VEGFA* rs2010963 C аллелей и небольшой выборкой (неопубликованные данные).

Невысокая частота выявления полиморфизмов генов, ассоциированных с физическими качествами, связана с тем, что путь от генотипа до конечного фенотипа (например, способность стать элитным стайером или спринтером) является «длинным» (рис. 9 и 24) и влияние генотипа ослабляется по мере увеличения общей доли эффекта других генотипов и промежуточных фенотипов, последовательно включающихся в общую метаболическую (если говорить о генах, влияющих на метаболизм) цепочку (Ахметов И.И., 2008). Именно поэтому вероятность обнаружения ассоциации генотипа с промежуточным фенотипом более низкого уровня всегда выше, чем с конечным фенотипом (пример: для *ACE* II генотипа в большинстве исследований показана связь с низкой активностью ACE, но нечасто этот генотип могут связать с проявлением выносливости). Одним из методов решения этой проблемы является оценка суммарного вклада аллелей генов в предрасположенность к спорту. При этом комплексном анализе суммируются близкие по эффекту аллели, ассоциированные с промежуточными фенотипами, которые формируют конечный фенотип (например, аллели, ассоциированные с повышенной утилизацией ЖК, степенью капилляризации скелетных мышц, преобладанием медленных мышечных волокон, и другие аллели, связанные с проявлением выносливости).

На примере четырех генов – *ACE*, *ACTN3*, *UCP2* и *UCP3* – можно предположить, что *ACE* I, *ACTN3* R577, *UCP2* 55Val и *UCP3* T аллели могут рассматриваться как аллели, способствующие достижению высоких результатов в видах спорта на выносливость («аллели выносливости», хотя *ACTN3* R577 аллель может давать преимущество в развитии быстроты и силы у стайеров).

Таблица 34

**Частоты редких аллелей (MAF) генов-кандидатов у стайеров МС – ЗМС  
(*n* = 287) и в контрольной группе (*n* = 1132)  
(по И.И. Ахметову и др., 2009; I.I. Ahmetov et al., 2009)**

Ген	Полиморфизм	МА	MAF, %		P
			Стайеры	Контроль	
<i>NEATC4</i>	rs2229309 (G/C)	C	44,1	56,1	$2,5 \times 10^{-7}$
<i>PPARA</i>	rs4253778 (G/C)	C	12,4	16,4	$1,8 \times 10^{-2}$
<i>PPARD</i>	rs2016520 (T/C)	C	19,0	14,3	$6,0 \times 10^{-3}$
<i>PPARGC1A</i>	rs8192678 (G/A)	A	25,6	34,5	$6,0 \times 10^{-5}$
<i>PPARGC1B</i>	rs7732671 (G/C)	C	8,0	4,9	$4,0 \times 10^{-3}$
<i>PPP3R1</i>	5I/5D	5D	5,4	8,7	$9,0 \times 10^{-3}$
<i>TFAM</i>	rs1937 (G/C)	C	17,6	9,1	$6,1 \times 10^{-9}$
<i>UCP2</i>	rs660339 (C/T)	T	43,6	36,7	$2,5 \times 10^{-3}$
<i>UCP3</i>	rs1800849 (C/T)	T	33,8	24,2	$3,0 \times 10^{-6}$
<i>VEGFA</i>	rs2010963 (G/C)	C	30,5	24,5	$3,0 \times 10^{-3}$

Примечание. МА (*minor allele*) – редкий аллель; MAF (*minor allele frequency*) – частота редкого аллеля. Аллели выносливости выделены подчеркиванием.

**Соотношение индивидов (%) с различным числом аллелей выносливости  
в 5 группах спортсменов и в контрольной группе  
(по И.И. Ахметову и др., 2009; I.I. Ahmetov et al., 2009)**

Число аллелей выносливости	Контроль	Группы				
		V	IV	III	II	I
14	0	0,2	0	0	1,4	0
13	0,8	0,2	1,2	0	1,0	2,1
12	1,9	2,7	2,8	4,3	4,8	8,7
11	6,2	5,4	7,7	9,5	11,4	9,4
10	11,9	14,1	13,3	19,8	14,8	17,7
9	17,0	18,1	24,2	23,3	22,8	26,4
8	21,7	23,5	20,2	28,5	19,3	16,3
7	18,8	18,1	16,1	10,3	13,5	12,8
6	12,9	10,4	9,7	4,3	7,9	5,6
5	5,6	6,0	3,2	0	3,1	1,0
4	3,0	1,1	1,6	0	0	0
3	0,2	0,2	0	0	0	0
9–14	37,8	40,7	49,2	56,9	56,2	64,3
3–8	62,2	59,3	50,8	43,1	43,8	35,7
<i>P</i> *	–	0,253	$8,2 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-8}$	$4,9 \times 10^{-16}$

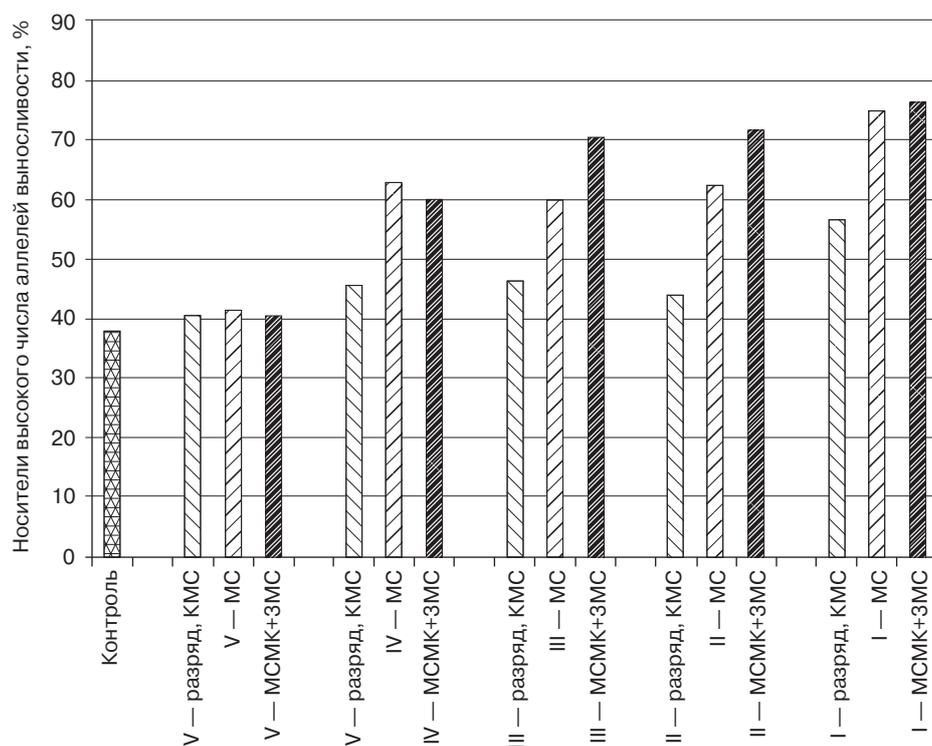
\* *P* – значения, получаемые при сравнении соотношения носителей высокого числа аллелей выносливости (9–14) и низкого числа (3–8) между спортсменами I–V групп и контрольной группой ( $n = 1132$ ). I группа ( $n = 288$ ): циклические виды с преимущественным проявлением выносливости умеренной мощности; II группа ( $n = 290$ ): циклические виды с преимущественным проявлением выносливости большой мощности; III группа ( $n = 116$ ): циклические виды с проявлением быстроты и выносливости; IV группа ( $n = 248$ ): ациклические виды с проявлением быстроты, силы, выносливости, ловкости и гибкости (переменная мощность); V группа ( $n = 481$ ): циклические и ациклические виды с преимущественным проявлением быстроты и силы (максимальная мощность).

Таким образом, представляется возможным проведение сравнения суммарной частоты аллелей выносливости между группами спортсменов и контроля. В этом случае самая высокая суммарная частота данных аллелей была обнаружена у МСМК по академической гребле (57,1%) и значимо отличалась от частоты в контрольной выборке (41,2%;  $P = 0,027$ ). При этом наблюдалась положительная линейная зависимость суммарной частоты аллелей выносливости от спортивной квалификации (41,9% (разряд) → 43,0% (КМС) → 45,8% (МС) → 57,1% (МСМК)) (Ахметов И.И. и др., 2008).

В поперечных исследованиях метод суммирования аллельных вариантов придает результатам значительную силу. Например, в исследовании с участием элитных российских бодибилдеров была выявлена ассоциация *AR L*, *PPARGC1A 482Ser* и *UCP2 55Val* аллелей с высокими результатами в жиме штанги от груди («аллели силы») (Ахметов И.И. и др., 2008). В совокупности эти три аллеля проявляли аддитивный эффект на результаты в жиме (индивиды без носительства (0) аллелей силы – 145 (13) кг, носители 1 аллеля – 150 (19) кг, носители 2 аллелей – 184 (43) кг, носители 3 аллелей – 188 (29) кг и носитель 4 аллелей – 262,5 кг;  $P = 0,0006$ ).

Еще один «аллельный» подход предполагает сравнение процентного соотношения индивидов с высоким и низким числом аллелей, благоприятствующих развитию и проявлению какого-либо физического качества между спортсменами и контрольной группой (Ахметов И.И. и др., 2008, 2009; Ahmetov I.I. et al., 2008, 2009).

В комплексной работе подобного рода сначала определяются значимые аллели, ассоциированные с развитием, например, выносливости (табл. 34), затем каждому индивиду присваивается свой балл (число аллелей выносливости; при изучении 10 полиморфизмов аутомных генов минимальное число аллелей будет равно 0, максимальное – 20), и устанавливается соотношение носителей высокого (например, от 9 до 14) и низкого (например, от 3 до 8) числа аллелей выносливости (табл. 35). Можно видеть, что в I (64,3%), II (56,2%), III (56,9%) и IV (49,2) группах индивидов с высоким числом аллелей выносливости значимо больше по сравнению с контролем (37,8%). Эти различия становятся еще более выраженными при стратификации спортсменов на подгруппы с учетом спортивной квалификации (рис. 26).



**Рис. 26.** Соотношение индивидов (%) с различным числом аллелей выносливости в 5 группах спортсменов разной квалификации и в контрольной группе (37,8%) (по И.И. Ахметову и др., 2009; I.I. Ahmetov et al., 2009):

I группа: разряд, КМС – 56,6%,  $P = 2,3 \times 10^{-6}$ ; МС – 75,0%,  $P = 8,7 \times 10^{-9}$ ; МСМК+3МС – 76,4%,  $P = 1,0 \times 10^{-8}$ .  
 II группа: разряд, КМС – 44,1%,  $P = 0,18$ ; МС – 62,4%,  $P = 4,0 \times 10^{-8}$ ; МСМК+3МС – 71,7%,  $P = 1,8 \times 10^{-5}$ .  
 III группа: разряд, КМС – 46,2%,  $P = 0,28$ ; МС – 60,0%,  $P = 5,6 \times 10^{-4}$ ; МСМК+3МС – 70,5%,  $P = 6,0 \times 10^{-3}$ .  
 IV группа: разряд, КМС – 45,6%,  $P = 3,8 \times 10^{-2}$ ; МС – 62,9%,  $P = 2,6 \times 10^{-3}$ ; МСМК+3МС – 60,0%,  $P = 4,2 \times 10^{-2}$ .  
 V группа: разряд, КМС – 40,6%; МС – 41,4%; МСМК+3МС – 40,4%

Одним из преимуществ комбинационного подхода с учетом аллелей, а не генотипов является возможность использования данных неограниченного количества генов, ассоциированных с предрасположенностью к занятиям различными видами спорта. По состоянию на 2009 г. таких генов уже обнаружено 26 (не учитывая гаплогруппы митохондриальной ДНК и Y-хромосомы) (см. разделы 2 и 3).

Таким образом, последние исследования в области молекулярной генетики физической активности показали необходимость использования комбинационного подхода при анализе генотипических данных у спортсменов различного пола, специализаций и квалификаций. Анализ отдельно взятых полиморфизмов генов нечасто позволяет обнаружить ассоциации с проявлением физических качеств человека, что подтверждает явление множественного характера наследуемости комплексных признаков с преимущественным аддитивным действием генов.

---

---

**Глава V**

---

---

**ФАРМАКОГЕНЕТИКА И НУТРИГЕНЕТИКА В СПОРТЕ**

Последнее десятилетие характеризуется внедрением в практику спорта значительного числа фармакологических препаратов, применяемых с целью повышения общей и специальной физической работоспособности спортсменов, ускорения восстановления, а также в случае травм.

Спортивная фармакология как отрасль спортивной медицины представляет собой полностью сформировавшееся и бурно развивающееся направление так называемой фармакологии здорового человека, задачи которой – коррекция функционального состояния здорового организма, находящегося в осложненных (экстремальных) условиях функционирования. Речь идет о применении фармакологических средств, облегчающих переносимость таких факторов, как жара и холод, работа в высокогорье и на глубине океана, специализированная деятельность космонавта, летчика или авиадиспетчера, голодание, физические нагрузки и т.п. Спортивная фармакология изучает особенности действия фармакологических препаратов при их приеме здоровыми тренированными людьми в условиях физической нагрузки.

Обоснованное с медико-биологических позиций рациональное применение ряда фармакологических средств (не относящихся к группе допингов и не наносящих ущерба здоровью спортсмена) расширяет функциональные возможности организма здорового человека, открывает новые рубежи спортивных достижений в различных видах спорта и позволяет совершенствовать методику тренировочного процесса. Такое оправданное с этических и медицинских позиций фармакологическое обеспечение спортивной деятельности может наряду с педагогическими, психологическими, социальными подходами стать одним из важных элементов общей системы воздействий на адаптацию организма к максимальным физическим нагрузкам.

Значение разумного использования фармакологических препаратов спортсменами, особенно в спорте высших достижений, в последние два десятилетия по существу подвело физиологические возможности организма к предельному уровню. В этих условиях дальнейший прогресс в ряде спортивных дисциплин требует дополнительных средств, способствующих расширению пределов адаптации организма к нагрузке. Следует только подчеркнуть полную подчиненность фармакологического обеспечения спортсменов решению педагогических задач, то есть обеспечение полноценной тренировочной программы и соревновательной деятельности.

Применение лекарственных средств, биологически активных препаратов и пищевых веществ в спортивной медицине имеет два аспекта:

- 1) лечение больных спортсменов, ветеранов спорта;
- 2) повышение адаптации организма спортсменов к физической нагрузке в условиях учебно-тренировочного процесса и соревнований.

Лечение больного спортсмена соответствует всем требованиям, предъявляемым здравоохранением РФ и Законом о лекарствах.

Однако в отличие от применения лекарств и других биологически активных добавок (БАД) у обычных людей у спортсменов в период учебно-тренировочного сбора и соревнований имеются существенные ограничения, присущие спортивной фармакологии, учитывающей, что WADA (Всемирное антидопинговое агентство) запрещает препараты, искусственно повышающие спортивную работоспособность, дающие незаслуженное превосходство. Они рассматриваются как допинги (Сейфулла Р.Д. и др., 2008).

Необходимо отметить, что достижения спортивной фармакологии не снижают актуальность проблем эффективного и безопасного применения фармакологических средств. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности применения фармакологических средств в спорте является внедрение в практику технологий персонализированной (персонифицированной) медицины. В основе этих технологий – индивидуальный подход к выбору фармакологических средств и их режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного спортсмена.

Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов (пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые фармпрепараты, характер питания, вредные привычки и т.д.). Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие нежелательных лекарственных реакций или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей индивида (Сычев Д.А. и др., 2007). Именно поэтому спортивная фармакогенетика предоставляет возможность индивидуализации выбора фармпрепаратов и их режимов дозирования на основании изучения генотипа конкретного спортсмена. В основе подобного рода фармакогенетического тестирования лежат ДНК-технологии (полимеразная цепная реакция (ПЦР), анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), ПЦР в реальном времени, микрочиповые технологии и др.), а в качестве биологического материала может быть использована кровь спортсмена или даже соскоб со слизистой оболочки щеки.

Таким образом, **спортивная фармакогенетика** – это раздел спортивной фармакологии и генетики физической активности, изучающий генетические особенности спортсмена, влияющие на фармакологический ответ (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике фармакологических средств (Lanfear D.E., McLeod H.L., 2007).

К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении фармакологических средств из организма.

В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма лекарственных средств, в частности, изоферментов цитохрома P-450 и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкуронилтрансферазы, глутатион S-SH-трансферазы и т.д.).

В последние годы обратили пристальное внимание на фармакокинетику фармакологических препаратов полиморфизма генов – транспортеров лекарственных средств: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина P (MDR1).

Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы – мишени лекарственных средств (мембранные и ядерные рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены,

продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Именно обнаружение конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на фармакологические средства, а следовательно, индивидуально подойти к выбору фармакологических средств и их режиму дозирования (Сычев Д.А. и др., 2007).

Поскольку фармакологическое обеспечение процесса подготовки спортсменов также подразумевает применение биологически активных добавок к пище (нутрицевтики и парафармацевтики), то необходимо дать формулировку еще двух терминов – нутригеномики и нутригенетики.

Термины «нутригеномика» и «нутригенетика» сегодня введены для описания взаимодействия между геномом и питанием (Mutch D.M. et al., 2005).

**Нутригеномика** описывает влияние компонентов пищи на экспрессию генов.

**Нутригенетика** стремится понять, как генетический статус человека координирует ответ организма на пищу, и позволяет определить оптимальную диету для конкретного человека на основе его генотипа (Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р., 2007).

*Общая задача спортивной фармакогенетики* – повышение спортивной работоспособности спортсменов, т.е. расширение возможностей адаптации их организма к физическим нагрузкам за счет фармакологических средств с учетом его генетической конституции.

Решение этой генеральной задачи фармакологическими средствами и пищевыми веществами с использованием ДНК-технологий возможно за счет решения двух частных задач спортивной фармакогенетики (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008):

1. Выявление слабых и сильных сторон организма спортсмена (определение генетического потенциала) и направленная регуляция экспрессии генов, участвующих в адаптации организма к физическим нагрузкам, разрешенными фармакологическими средствами и пищевыми веществами (увеличение экспрессии малоактивных аллелей генов, подавление экспрессии гиперактивных аллелей генов, увеличение экспрессии одних генов с целью компенсации малой или отсутствующей активности других).

Например, если у стайера выявлены генотипы, ассоциированные с низкими липолитическими возможностями организма, то для повышения усвоения жиров скелетными мышцами и миокардом при выполнении аэробных нагрузок лицам с данными генотипами можно рекомендовать употребление продуктов, содержащих ЖК (в составе растительных масел, КЛК (конъюгированная линолевая кислота), ретиноевую кислоту, L-карнитин, зеленый чай и др. Кроме того, в будущем представляется возможным исправление неблагоприятных генотипов с помощью фармакологических препаратов (на уровне экспрессии гена).

Сегодня разрабатываются препараты, позволяющие белкам полноценно синтезироваться при наличии преждевременных терминирующих кодонов в генах, которые кодируют эти белки (Welch E.M. et al., 2007). Это означает, что при генотипах *ACTN3 XX* и *AMPD1 XX* индивид (при соответствующей терапии) может обладать фенотипами, присущими носителям генотипов *ACTN3 RR* и *AMPD1 QQ* соответственно.

2. Лечение различного рода заболеваний, травм, нарушений функций организма с применением индивидуального подхода к спортсмену (подбор лекарственных средств и режима дозирования с учетом генетической конституции атлета с целью

повышения эффективности лечебного воздействия и профилактики побочных эффектов на лекарственные средства) (подробно описано в учебном пособии «Клиническая фармакогенетика»; Сычев Д.А. и др., 2007).

***Гены, продукты которых участвуют в биотрансформации ксенобиотиков***

**Ксенобиотики** – чуждые, чужеродные для организма химические вещества. Ксенобиотики не являются естественными метаболитами живых организмов и не входят в естественный биотический круговорот, так как порождаются активной хозяйственной деятельностью человека. Ксенобиотики – не обязательно яды или токсины. Однако в большинстве случаев ксенобиотики, попадая в живые организмы, могут вызывать различные прямые нежелательные эффекты либо вследствие биотрансформации образовывать токсичные метаболиты: токсические или аллергические реакции, изменения наследственности, снижение иммунитета, специфические заболевания, искажение обмена веществ, нарушение естественного хода природных процессов в экосистемах вплоть до уровня биосферы в целом.

Примеры ксенобиотиков: свободные металлы (Cd, Cu, Pb, Zn, Hg), фреоны, нефтепродукты, пластмассы, полициклические и галогенированные ароматические углеводороды. Некоторые вещества, относимые к ксенобиотикам, могут быть найдены в природе, но в чрезвычайно низких концентрациях. Так, диоксины могут синтезироваться при лесных пожарах. Многие вещества, например ксилол, стирол, толуол, ацетон, бензол, пары бензина или хлороводород – могут быть отнесены к ксенобиотикам, если будут обнаружены в окружающей среде в неестественно высоких концентрациях, связанных с промышленным производством.

Ксенобиотики нередко обнаруживаются в пищевых продуктах, на этом основании изучение индивидуальной чувствительности к ним весьма актуально в отношении спортсменов.

Липофильные ксенобиотики в настоящее время вызывают особое внимание экологов и токсикологов, так как, накапливаясь в жировых тканях, они способны переходить по пищевой цепи в организмы животных и человека, превращаясь в более полярные и, следовательно, более легко усваиваемые или экскретируемые вещества.

Биотрансформация представляет собой крайне сложный процесс, включающий в себя более 700 реакций. В организме человека детоксикацию ксенобиотиков (промышленных загрязнений, сельскохозяйственных ядов и фармакологических препаратов) осуществляют специальные ферментные системы и мембраноассоциированные рецепторы, регулирующие их активность. Они получили название *лекарственно-метаболизирующие энзимы*.

Процесс детоксикации обычно включает две последовательные фазы.

**Фаза I:** сначала поступающие в организм чужеродные соединения (канцерогены, лекарства, промышленные яды и пр.) активируются с помощью ферментов семейства цитохромов P450 или микросомальных эпоксид-гидролаз (mEPOX), образуя короткоживущие промежуточные электрофильные метаболиты, обладающие генотоксическими свойствами (реакции дегидрогенизации/гидрогенизации, окисления, гидролиза, ионоксигенирования).

Чрезмерное накопление этих метаболитов может спровоцировать оксидативный стресс, старение и апоптоз клеток.

**Фаза II:** промежуточные метаболиты с помощью ферментов семейств глутатионтрансферазы (GSTM), УДФ-глюкуронсульфотрансфераз (UDF), N-ацетил-

трансфераз (NAT) превращаются в водорастворимые нетоксические продукты и выводятся из организма. (Некоторые авторы выделяют также реакции фазы III – элиминации.)

В системе биотрансформации участвуют белковые продукты более 50 высокополиморфных генов. Основные ферменты биотрансформации, кодируемые одноименными генами, распределяются следующим образом:

- фаза I – ADH (5%), ALDH (4%), CYP1A1/2 (4%), CYP1B1 (1%), CYP2A6 (1%), CYP2C8 (1%), CYP2C9 (14%), CYP2C19 (4%), CYP2D6 (18%), CYP2E1 (4%), CYP3A4/5/7 (32%), DPD (1%), NQO1 (1%), эстеразы (5%), эпоксигидролаза (1%), прочие (5%);

- фаза II – COMT (2%), GSTA (6%), GSTM (5%), GSTP (6%), GSTT (1%), HMT (1%), NAT1(8%), NAT2 (8%), STs (18%), TPMT (1%), UGT (28%), прочие (16%).

**Полиморфизм гена цитохрома P-450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2 (CYP1A2).** Ген *CYP1A2* (локализация: 15q24.1) кодирует фермент цитохром P-450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 2.

Фермент локализован в эндоплазматическом ретикулуме и активируется под воздействием полициклических ароматических углеводов, таких, как кофеин, афлатоксин В1, ацетоминофен и некоторые компоненты сигаретного дыма. *CYP1A2* метаболизирует в печени около 95% всего поступающего в организм кофеина за счет метилирования.

В позиции 734 гена *CYP1A2* примерно у половины населения европейской популяции встречается замена нуклеотида А на С (*CYP1A2\*1F*; rs762551 А/С), которая приводит к снижению ферментативной активности. Это означает, что носители *CYP1A2\*1F* аллеля метаболизируют кофеин медленно, а гомозиготы по *CYP1A2\*1A* аллелю – быстро (в 4 раза быстрее, чем носители *CYP1A2\*1F* аллеля) (Castorena-Torres F. et al., 2005; Cornelis M.C. et al., 2006; Sachse C. et al., 1999).

Исследование, в котором приняло участие более 2000 больных, перенесших инфаркт миокарда, показало, что лишняя чашка кофе (норма – одна чашка) значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда у носителей *CYP1A2\*1F* аллеля (2–3 чашки в день – на 36%, более 3 – на 64%), в то время как количество выпитого кофе у носителей *CYP1A2\*1A* аллеля с инфарктом миокарда не ассоциировалось. Более того, прием до 3 чашек кофе в день у них вызывал благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (Cornelis M.C. et al., 2006).

Спортсменам с *CYP1A2\*1F* аллелем можно рекомендовать ограничение потребления кофеина и других препаратов, его содержащих, используемых в качестве стимуляторов умственной и физической работоспособности.

**Полиморфизмы гена цитохрома P-450, семейство 1, подсемейство A, полипептид 1 (CYP1A1).** Участвует в детоксикации полициклических ароматических углеводов (бензоапирен и др.). В гене *CYP1A1* (локализация: 15q24.1) обнаружено два полиморфизма – Т6235С и А488G, которые обуславливают индивидуальные различия в биотрансформационных возможностях организма.

Аллели Т6235 и А4889 являются нормальными аллелями, в то время как С6235 и G4889 аллели ассоциированы с нарушением детоксикации (Petersen D.D. et al., 1991; Crofts F. et al., 1994).

В группе российских спортсменов частота G4889 и С6235 аллелей составляет 5,4 и 12% соответственно (в группу риска входят 9,6% носителей G4889 аллеля и 21,1% носителей С6235 аллеля) (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

**Полиморфизм гена глутатион S-трансферазы M1 (GSTM1).** Ген *GSTM1*, кодирующий  $\mu$ -форму GST, локализован в 1-й хромосоме (1p13.3). В организме почти 50% индивидов данный фермент не экспрессируется в связи с носительством двух делетированных аллелей гена (+/0 полиморфизм).

Носители *GSTM1\*0* аллеля больше подвержены повреждению ДНК, чем нормальные гомозиготы (Roth M.J. et al., 2000).

Среди российских спортсменов в группу риска входят 45,3% носителей *GSTM1\*0* аллеля (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

**Полиморфизм гена глутатион S-трансферазы T1 (GSTT1).** Ген *GSTT1*, кодирующий  $\theta$ -форму GST, локализован в 22-й хромосоме (22q11.23).

*GSTT1* участвует в детоксикации галометанов в эритроцитах человека. У 20% европейцев данный фермент не экспрессируется в связи с носительством двух делетированных аллелей гена (+/0 полиморфизм).

У носителей *GSTT1\*0* аллеля нарушена способность к детоксикации ксенобиотиков (Pool-Zobel B.L. et al., 1998; Palli D. et al., 2000).

Среди российских спортсменов в группу риска входят 21,2% носителей *GSTT1\*0* аллеля (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

**Полиморфизмы гена глутатион S-трансферазы P1 (GSTP1).** Ген *GSTP1*, кодирующий  $\pi$ -форму GST, локализован в 11-й хромосоме (11q13).

*GSTP1* участвует в детоксикации многих гидрофобных и электрофильных соединений. В гене *GSTP1* встречаются два полиморфизма – A313G и C341T. В первом случае замена аденина (*GSTP1\*A* аллель) на гуанин (*GSTP1\*B* аллель) приводит к замещению валина на изолейцин в положении 105 аминокислотной последовательности фермента.

У носителей *GSTP1\*B* (G313) аллеля нарушена детоксикация ксенобиотиков, а также снижено выведение витамина C из организма (Higasa S. et al., 2007; Tjshuis M.J. et al., 2005).

При другом полиморфизме наблюдается замена цитозина на тимин в положении 341. У носителей T341 аллеля также нарушена детоксикация ксенобиотиков. Стимулирование экспрессии гена *GSTP1* возможно с помощью употребления томатного сока и его активного компонента – ликопена.

В группе российских спортсменов частота G313 и T341 аллелей составляет 31,4 и 10% соответственно (в группу риска входят 54% носителей G313 аллеля и 19,1% носителей T341 аллеля) (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

**Рекомендации.** Носителям *CYP1A1* C6235 и G4889, *GSTM1\*0*, *GSTT1\*0*, *GSTP1* G313 и T341 аллелей можно рекомендовать повышенное потребление овощей, фруктов, растительных масел холодной выжимки, обильное питье (очищенная вода).

Исключить из рациона: все виды копченых продуктов; жареную пищу (особенно жареное красное мясо и гриль); животные и синтетические жиры.

Ограничить: потребление сахара; отказаться от курения (в том числе избегать пассивное курение).

Проведение профилактических курсов витаминотерапии, прием антиоксидантов и минеральных комплексов 2–4 раза в год.

**Полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).** Дефицит витаминов в питании человека приводит к нарушению метаболических про-

цессов в организме, так как они являются кофакторами, или коферментами, многих ферментов.

Нарушение ферментативных функций, заложенное генетически, на фоне витаминной недостаточности может привести к тяжелым заболеваниям. Пример таких нарушений клеточного метаболизма – значительное накопление гомоцистеина в сыворотке крови, что повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем. Накопление гомоцистеина может привести к нарушениям процессов метилирования в клетке. Активность фермента напрямую регулируется содержанием витамина В<sub>2</sub> и опосредованно – концентрацией фолата, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub>, холина и метионина (Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р., 2007).

Причины гипергомоцистеинемии носят как наследственный, так и приобретенный характер.

*Наследственная гипергомоцистеинемия* может развиваться вследствие дефекта фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), которая катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат.

Ген, кодирующий этот фермент – *MTHFR*, – локализован в 1-й хромосоме (1p36.3).

Замена цитозина на тимин в 677 (С677Т) положении гена (4-й экзон) обуславливает замещение валина на аланин в ферменте.

Установлено, что белковый продукт мутантного 677Т аллеля отличается высокой термоллабильностью и пониженной активностью. Так, у ТТ гомозигот активность фермента составляет около 30% от активности фермента при СС генотипе.

Для носителей *MTHFR* 677Т аллеля, в рационе которых потребление витаминов находится ниже необходимой нормы, показана связь с гипергомоцистеинемией и низкой плотностью костной ткани (Schwahn B. et al., 2001; Guinotte C.L. et al., 2003).

Установлено, что высокие дозы фолиевой кислоты (1 мг в сутки) способны нивелировать отрицательное влияние мутантного аллеля на концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови.

Помимо С677Т полиморфизма гена *MTHFR* в нем обнаружен еще один функциональный полиморфизм – замена аденина на цитозин в положении 1298 (А1298С).

С1298 аллель ассоциируется с гипергомоцистеинемией и риском развития артериальной гипертензии (Markan S. et al., 2007).

В группе российских спортсменов частота 677Т и 1298С аллелей составляет 30 и 33,5% соответственно (в группу риска входят 10,5% носителей ТТ генотипа (С677Т полиморфизм) и 11,3% носителей СС генотипа (А1298С полиморфизм)) (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

*Рекомендации.* Носителям *MTHFR* 677Т и 1298С аллелей можно рекомендовать включение в рацион питания продуктов с высоким содержанием фолиевой кислоты (свежая зелень, шпинат, капуста, зеленые яблоки, сельдерей, вишня, авокадо, свежие сыры) и витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Общее содержание фолиевой кислоты в продуктах (в том числе в витаминных добавках) должно быть не менее 1 мг/сут.

**Полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2).** Стрессы различной природы (в том числе мышечная деятельность, плохая экологическая обстановка, поступление вредных компонентов с пищей) могут вызвать оксидативный стресс, сопровождающийся накоплением свободных радикалов, ре-

активных форм кислорода, перекисей липидов, оказывающих повреждающее действие на клеточные мембраны, приводя к поломкам ДНК.

В организме человека имеется своя антиоксидантная система, включающая в себя ряд ферментов.

К таким ферментам относится митохондриальная супероксиддисмутаза. В гене *SOD2* (или *MnSOD*; локализация: 6q25.3), который кодирует этот фермент, идентифицирован функциональный Ala (-9)Val полиморфизм. У носителей Val аллеля антиоксидантный потенциал является высоким, в то время как у носителей Ala аллеля – низким (Elsakka N.E. et al., 2007; Park S.Y. et al., 2006). Однако высокое потребление свежих овощей и фруктов, богатых витаминами С, Е и каротиноидами, в некоторой степени компенсирует антиоксидантную недостаточность носителей неполноценного аллеля.

В группе российских спортсменов частота *SOD2* Ala аллеля составляет 48,4% (в группу риска входят 28,5% носителей Ala/Ala генотипа) (Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г., 2008).

*Рекомендации.* Носителям *SOD2* Ala аллеля для усиления процессов восстановления после интенсивных физических нагрузок можно рекомендовать включение в рацион питания антиоксидантов и потребление свежих овощей и фруктов, богатых витаминами С, Е и каротиноидами (помидоры, клубника, красный перец, абрикосы и др.).

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В СПОРТЕ

Для успешного фенотипического развития тренированности спортсменов в плане отбора и прогноза необходимы два фактора (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000):

1) адекватный генетическим особенностям выбор спортивной специализации и стиля соревновательной деятельности и

2) многоступенчатое прогнозирование с пошаговой коррекцией прогноза успешности и последовательным отбором на каждом этапе многолетней подготовки с учетом генетически присущей спортсмену скорости адаптации к специализированным физическим и психическим нагрузкам.

Лишь сочетание этих факторов может обеспечить высокие результаты на уровне спорта высших достижений и сохранение здоровья спортсмена.

Практические приложения знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе индивидуальных различий в развитии и проявлении физических и психических качеств, связаны с тремя аспектами: спортивной ориентацией и отбором; оптимизацией и коррекцией тренировочного процесса и профилактикой заболеваний у спортсменов (Рогозкин В.А. и др., 1999; Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006; Ахметов И.И., Яновский И.Ю., 2007; Ахметов И.И. и др., 2008; Ахметов И.И., 2009).

Как известно, неадекватный выбор вида спортивной деятельности сопровождается формированием нерациональной функциональной системы адаптации с большим числом лишних, неэффективных и даже нецелесообразных функциональных взаимосвязей, напряжением компенсаторных механизмов, затруднением восстановительных процессов, медленным развитием тренированности, менее успешным выступлением в соревнованиях, достижением высокого уровня спортивного мастерства, неутешительным прогнозом перспективности и, наконец, остановкой роста спортивного мастерства в связи с исчерпанием генетического резерва организма (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000; Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006).

Практика спортивной деятельности также показывает, что очень многие способные атлеты ушли из спорта, не раскрыв своих возможностей из-за того, что к ним была применена стандартная система подготовки, ориентированная на средние значения показателей и не учитывающая в должной мере их индивидуальные способности, функциональные резервы и адаптационные возможности. В тех случаях, когда специалистам оказывалось под силу реализовывать строго индивидуальную программу, спортсмены достигали выдающихся, как правило, стабильных в течение длительного времени результатов (Платонов В.Н., Вайцеховский С.М., 1985; Сальников В.А., 2003).

Трудовая деятельность, сопряженная с повышенными физическими нагрузками (профессиональные занятия спортом, работа шахтером, грузчиком, металлургом и т.д.), нередко приводит к развитию различных патологий. Чрезмерные пролонгированные спортивные физические нагрузки могут привести к длительной гиперфункции сердца с дальнейшим развитием выраженной гипертрофии миокарда, которая

не только препятствует росту спортивного мастерства, но и становится причиной формирования «бычьего» сердца и возникновения аритмий (Ахметов И.И., 2009). В основе этой и других патологий могут лежать полиморфизмы генов, ассоциированных с деятельностью сердечно-сосудистой системы (Ахметов И.И., 2006; Линде Е.В. и др., 2006, 2007; Newton-Cheh C. et al., 2009).

В этом плане возможности молекулярной генетики спорта (применение генетических маркеров в сочетании с фенотипической диагностикой) позволяют оказывать помощь спортивным врачам, педагогам и тренерам в:

- а) определении предрасположенности детей и подростков к определенному виду двигательной деятельности (спортивная ориентация и отбор);
- б) повышении роста спортивных показателей за счет оптимизации и коррекции тренировочного процесса;
- в) профилактике различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью спортсменов.

Существует предположение, что все индивиды, не имеющие серьезных отклонений в здоровье, генетически предрасположены к занятиям различными видами спорта и способны достичь в них определенных успехов без вреда для здоровья (большинство людей способны дойти до уровня КМС в «своем» виде спорта) (Ахметов И.И., 2009). В таком случае роль специалистов в области спортивной генетики заключается в подборе оптимальной двигательной деятельности для конкретного человека с учетом его генетической конституции.

Применение молекулярно-генетического тестирования с высокой прогностической способностью особенно актуально для выявления спортивных талантов (потенциальных чемпионов) и гениев (потенциальных рекордсменов мира), которых, как предположил чешский исследователь Р. Ковар (1997), может быть около 0,13% населения среднестатистической страны. Вместе с тем отметим, что окончательное число индивидов, достигших высокого уровня спортивного мастерства, все же устанавливается ненаследственными факторами (процент реализации генетического потенциала всегда ниже теоретически ожидаемого) и зависит, в том числе, от запросов общества (Ахметов И.И., 2009).

В поддержку гипотезы о всеобщей предрасположенности к каким-либо видам спорта можно привести примеры по частоте встречаемости различных аллелей генов, ассоциированных с двигательной деятельностью. Так, на основании анализа G/C полиморфизма 7 интрона гена *PPARA* можно выделить индивидов с наличием аллелей G (носители генотипов GG и GC) или C (носители генотипов GC и CC).

Было обнаружено, что частота встречаемости *PPARA* G аллеля значимо выше среди стайеров по сравнению с контрольной группой, а частота *PPARA* C аллеля – среди спринтеров и тяжелоатлетов.

Подобный антагонизм аллелей, когда первый аллель гена предрасполагает к видам спорта одной метаболической направленности, а второй – к видам спорта другой метаболической направленности, обнаружен также для *ACE* I/D, *HIF1A* Pro582Ser и *PPARGC1A* Gly482Ser полиморфизмов. На основании этих данных можно предположить, что носительство каких-либо аллелей генов *ACE*, *HIF1A*, *PPARA* и *PPARGC1A* не ограничивает человека в возможности занятий видами спорта вообще. Здесь важно лишь подобрать ребенку оптимальный вид двигательной деятельности еще в самом начале спортивной карьеры, используя всевозможные методы для оценки двигательной одаренности (Ахметов И.И., 2009).

В повседневной жизни можно наблюдать процессы спортивного отбора, протекающие естественным образом. По всей видимости, сразу после начала занятий спортом происходит перераспределение юных спортсменов среди всего контингента занимающихся. Одни остаются в тех видах, в которых начали свою карьеру, поскольку их генетическая конституция предрасполагает к такой двигательной деятельности. Другие же или вообще уходят из спорта, или находят (либо им подбирают) тот оптимальный вид спорта, в котором они могут добиться наилучших результатов.

В исследовании с участием российских лыжников (Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006) было показано, что частота встречаемости неблагоприятного для проявления выносливости *PPARA* С аллеля (повышает риск развития гипертрофии миокарда, что ограничивает аэробные возможности) среди юных лыжников-гонщиков, прекративших заниматься данным видом спорта, через 7 месяцев после начала занятий составила 66,7%, в то время как среди оставшейся группы частота *PPARA* С аллеля была всего 6,5% ( $P = 0,0007$ ).

Постепенное снижение частоты *PPARA* С аллеля можно также наблюдать у стайеров более старшей группы. Так, было установлено, что частота *PPARA* С аллеля у рядников и КМС близка к среднепопуляционным данным, а у МСМК и ЗМС эта частота достигает минимальных значений ( $P < 0,0001$ ) (Ахметов И.И., 2006). Этот феномен (в соответствии с генетической концепцией спортивного отбора) отражает накопление благоприятствующих определенной двигательной деятельности аллелей у спортсменов высокой квалификации и постепенный отсев спортсменов с неблагоприятным сочетанием генотипов (в приведенном примере: накопление *PPARA* G и снижение *PPARA* С аллелей у стайеров с ростом спортивной квалификации).

В соответствии с типом энергообеспечения тренировочной нагрузки виды спорта условно можно разделить на несколько групп, где физиологические закономерности используемых в тренировочном процессе упражнений одинаковы (Ахметов И.И. и др., 2007; Ахметов И.И., 2009). Помимо признаков, характеризующих развитие выносливости, быстроты и силы, принимаются во внимание мощность выполняемой на тренировках работы с разделением на *умеренную, большую и субмаксимальную*.

Схематически классификацию видов спорта можно представить в виде треугольной фигуры, во главе каждого угла которой отображены группы видов спорта с максимальным проявлением одного из трех основных физических качеств – быстроты, силы и выносливости (рис. 27). Каждая ячейка в треугольнике включает в себя определенные группы видов спорта со схожим типом энергетического обеспечения мышечной деятельности и показывает, в какой степени то или иное физическое качество является определяющим для успешной соревновательной деятельности. Недостаток этой схемы заключается в том, что она в полной мере не учитывает другие важные для спорта физические (гибкость, ловкость) и психические (темперамент, агрессивность и др.) качества. Тем не менее на примере этой схемы можно видеть – в зависимости от сочетания генотипов любому физически здоровому индивиду можно подобрать группу видов спорта, в которых он мог бы добиться высоких результатов без вреда для здоровья.

Например, для занятий футболом оптимально следующее сочетание генотипов: *ACTN3*(RR или RX)–*PPARA*(GC или CC)–*PPARGC1A*(Gly/Ser или Ser/Ser)–*UCP2*(Ala/Val или Val/Val)–*VEGF*(GC или CC) (Ахметов И.И. и др., 2007).

Используя литературные данные о встречаемости аллелей различных генов у спортсменов, занимающихся разными видами спорта, можно подобрать оптималь-

ные для конкретной двигательной деятельности сочетания аллелей и генотипов по многим генам-кандидатам.

При этом необходимо признать существование индивидов, на которых стандартные физические нагрузки действуют как минимум нейтрально, не вызывая улучшения таких физических показателей, как максимальное потребление кислорода в результате длительных тренировок (Bouchard C. et al., 1999; Bouchard C., Rankinen T., 2001).

Данный факт свидетельствует об индивидуальных различиях в ответ на классические физические нагрузки, но еще не доказывает наличия очень низких спортивных способностей. По крайней мере, исследования с целью оптимизации тренировочного процесса с учетом индивидуальной генетической предрасположенности показали положительные результаты (Кочергина А.А., Ахметов И.И., 2006). Также необходимо учитывать возможность того, что такие индивиды могут быть интолерантными к физическим нагрузкам ввиду мутаций в ядерных и митохондриальных генах и поэтому не могут быть отнесены в полной мере к здоровым лицам (Bray M.S. et al., 2009).



**Рис. 27.** Распределение основных видов спорта на группы с учетом преимущественного проявления определенных физических качеств (по И.И. Ахметову, 2009):

1. *Быстрота и сила:* а) бег: 100, 200, 400 м; 100 с/б, 110 с/б, 400 с/б; б) прыжки: в длину, тройной; в) плавание: 50 и 100 м; г) коньки: скоростной бег 500 м; шорт-трек 500 м; д) велосипед: спринт, гит 500 м; е) гребля: байдарка 200 м; каноэ 200 м.

2. *Взрывная скорость:* а) метание: диска, молота и копья; толкание ядра; б) прыжки в высоту, прыжки с шестом.

3. *Взрывная сила:* тяжелая атлетика.

4. *Абсолютная сила:* пауэрлифтинг, бодибилдинг.

5. *Скоростная выносливость:* а) бег: 800 м; б) велосипед: гит 1 км; в) гребля: байдарка 500 и 1000 м; каноэ 500 и 1000 м; г) коньки: 1000 м; шорт-трек 1000 м; д) плавание: 200 м.

6. *Быстрота и ловкость:* волейбол, бейсбол, фехтование.

7. *Быстрота, сила, выносливость, ловкость и гибкость:* а) баскетбол, водное поло, гандбол, софтбол, футбол, хоккей с шайбой, хоккей на траве, хоккей с мячом, регби; б) современное пятиборье, семиборье, десятиборье; в) бокс, восточные единоборства.

8. *Сила, ловкость и гибкость:* а) бобслей, санный спорт, скелетон, горнолыжный спорт; б) акробатика, спортивная гимнастика, художественная гимнастика; в) прыжки в воду, прыжки с трамплина; г) фигурное катание, синхронное плавание.

9. *Силовая выносливость:* гиревой спорт, силовой экстрим

10. *Выносливость и быстрота*: а) бег: 1500 м; б) велосипед: 3 и 4 км, кросс-кантри; в) академическая гребля; г) коньки: 1500 м; д) лыжные гонки: спринт; е) плавание: 400 м.

11. *Выносливость, быстрота, сила и ловкость*: большой и настольный теннис, бадминтон.

12. *Сила, выносливость, быстрота, ловкость и гибкость*: борьба: классическая, вольная, самбо, дзюдо.

13. *Выносливость большой мощности*: а) бег: 3000 м с препятствиями, 5 и 10 км; б) биатлон: спринт; в) велосипед: велощоссе до 50 км; маунтинбайк; г) коньки 3, 5 и 10 км; лыжные гонки: 5 и 10 км; плавание: 800 и 1500 м.

14. *Выносливость умеренной мощности (длинные дистанции)*: а) бег: марафон; б) биатлон: 15 и 20 км; в) велосипед: велощоссе 50–200 км; г) лыжные гонки: 15, 30 и 50 км; дуатлон; лыжное двоеборье; д) плавание: 5, 10 и 25 км; е) триатлон; ж) ходьба: 10 и 20 км.

15. *Выносливость умеренной мощности (сверхдлинные дистанции)*: а) ультрамарафон 100 км; б) ходьба: 50 км; в) плавание: 50 км; г) велоспорт: велощоссе 200 км и более, многодневные гонки; д) триатлон «Железный человек»

Как уже было отмечено выше, отличительная особенность генетической диагностики от фенотипической – это возможность ее применения сразу после рождения ребенка (либо до рождения – в особых случаях), а значит, прогноз развития показателей, значимых в условиях спортивной деятельности, можно составить очень рано. С другой стороны, генетические маркеры, ассоциированные со спортивной деятельностью, нередко являются маркерами предрасположенности к различным распространенным заболеваниям.

Таким образом, можно утверждать, что уже сейчас начинают закладываться основы принципиально новой системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта, которая позволит поднять его на более высокий уровень, внедрить в практику основы профилактической медицины и генетики, активно помогать в планировании и коррекции тренировочного процесса.

#### ***Интерпретация результатов и составление рекомендаций***

Интерпретация результатов генетического тестирования в спорте – ответственное и трудоемкое дело, которым должен заниматься подготовленный специалист (либо коллектив специалистов), обладающий знаниями в области молекулярной генетики человека, физиологии и биохимии мышечной деятельности, спортивной медицины и антропологии, а также разбирающийся в различных аспектах спортивной педагогики (вопросы отбора в спорте, спортивной тренировки, многолетней подготовки спортсменов и др.) и питания спортсменов.

Здесь важно подчеркнуть, что при решении вопросов спортивной специализации и отбора, оптимизации и коррекции тренировочного процесса, профилактики профессиональных заболеваний спортсменов молекулярно-генетическое тестирование не может заменить фенотипическую диагностику. Т.е. биохимические (рН, лактат крови, гемоглобин, гематокрит, АЛТ, АСТ, КФК, мочевины и др.); гистологические (биопсия мышечной ткани); физиологические (спироэргометрия, тест РВС<sub>170</sub>, динамометрия, стабиллометрия и др.); антропометрические (оценка морфологического состояния, оценка функций и нарушений осанки и стопы, измерение минеральной плотности костной ткани и др.); биомеханические, клинические (пульсометрия, измерение АД, ЭКГ, эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, проведение ортопробы, расчет вегетативного индекса) методы обследования, а также педагогические и психологические тесты. А может лишь дополнить и конкретизировать отдельные ее моменты. Связано это не только с тем, что на данный момент мы не располагаем всей информацией о генетических маркерах, ассоциированных с двигательной и психической деятельностью человека, но и с тем, что генетическая диагностика не распространяется дальше генотипа (она не позволяет установить

промежуточный или конечный результат взаимодействия генотипа, эпигенетических модификаций и средовых факторов).

В свою очередь, эпигенетическая диагностика (например, выявление метилированных участков генов, ассоциированных с изменением генной экспрессии) может в значительной мере дополнить генетическую и фенотипическую диагностики.

Таким образом, интерпретации генетического анализа должны предшествовать фенотипическая диагностика и анкетирование со сбором полной информации об испытуемом и, при необходимости, о его родственниках (наличие спортивного разряда и стажа у его родителей, братьев и сестер, сведения о заболеваниях и т.п.) (приложение 1).

Интерпретация должна проводиться на основе суммарного вклада генотипов и аллелей генов в определение наследственной предрасположенности к двигательной деятельности и к развитию профессиональных патологий спортсменов. Вклад отдельных генотипов и аллелей генов в развитие физических качеств человека необходимо оценивать как на основе литературных источников, так и собственных данных, полученных на больших выборках российских спортсменов и контрольных групп. Для специалиста важно иметь собственную базу данных, содержащую сведения об уникальных генотипах элитных спортсменов.

Несмотря на определенные успехи в открытии генов, влияющих на физическую активность человека (Ahmetov I.I., Rogozkin V.A., 2009), любые интерпретации в отношении генетических результатов могут вводить в заблуждение как исследователей, так и испытуемых.

Пока еще не настало то время, когда можно давать по результатам генетического тестирования однозначный ответ на вопрос, будет ли данный индивид элитным спортсменом и в каком виде спорта, поскольку неизученные полиморфизмы генов у конкретного индивида или существенные мутации его генома могут полностью нивелировать тот генетический потенциал, который был обнаружен на основе определения ограниченного спектра полиморфизмов генов-кандидатов. Так, например, вполне вероятно, что на основании детекции 6 полиморфизмов генов можно заключить, что у человека не выявлена предрасположенность к скоростно-силовым видам спорта, однако врожденная мутация в гене миостатина, приводящая к чрезмерному росту мышечной массы (Schuelke M. et al., 2004), способна сделать из него штангиста экстра-класса.

В соответствии с функциональной значимостью определенных аллелей генов, ассоциированных со спортивной деятельностью, каждому аллелю присваивается условная единица значимости – балл. В зависимости от количества баллов и качественного состава комбинаций генотипов у испытуемых можно определить 4 типа предрасположенности к развитию и проявлению физических качеств:

1) *низкая предрасположенность* к развитию и проявлению какого-либо физического качества (определяется на основании того, что среди большой выборки высококвалифицированных спортсменов отсутствуют носители такого минимального числа благоприятствующих конкретной деятельности аллелей либо если у них отсутствуют найденные у испытуемого негативные мутации, влияющие на спортивный результат); означает, что имеется высокая вероятность того, что индивид не сможет преодолеть уровень МС в определенной группе видов, требующих преимущественного проявления какого-либо физического качества (выносливости,

быстроты, силы, ловкости, гибкости). По всей видимости, к этой категории испытуемых будут относиться индивиды с негативными мутациями, вызывающими интолерантность к физическим нагрузкам;

2) *умеренная предрасположенность* – имеется относительная вероятность, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества;

3) *выраженная предрасположенность* – большая вероятность, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества;

4) *ярко выраженная предрасположенность* – очень большая вероятность, что индивид сможет достичь выдающихся результатов в той группе видов спорта, где требуется проявление определенного физического качества.

На основании выявления предрасположенности к развитию и проявлению отдельных физических качеств (например, выраженная предрасположенность к развитию и проявлению выносливости + низкая предрасположенность к развитию и проявлению быстроты и силы) для испытуемого подбирается набор групп видов спорта (рис. 27), к которым он предрасположен (с учетом фенотипических данных).

В зависимости от приоритета и генетического потенциала индивида этот набор должен включать в себя группы видов спорта 1-го и 2-го выбора.

**Индивидуальные заключения.** В текст индивидуального заключения должно входить:

1) перечисление всех выявленных генотипов по изучаемым локусам ДНК. Эта информация носит конфиденциальный характер, так как содержит генетические данные индивида о его предрасположенности к спорту и о риске развития мультифакторных и других патологий. С этой информацией могут быть ознакомлены исключительно испытуемый и родители испытуемого и, при наличии их разрешения, – личный (спортивный или семейный) врач и тренер;

2) интерпретационная часть: в соответствии с полученными генетическими данными предоставляется информация о предрасположенности индивида к развитию и проявлению физических качеств (можно также дать информацию по развитию промежуточных фенотипов, например, оценить состав мышечных волокон, определить, до каких пределов может осуществляться прирост МПК, и т.п.), а также о риске развития различных патологических состояний и заболеваний (но только при запросе этих данных): ГМЛЖ (актуально для стайеров), внезапная сердечная смерть (футбол, хоккей), атеросклероз, посттравматические поражения нервной системы (бокс, борьба, восточные единоборства), заболевания ОДА (травмоопасные спортивные специализации), сахарный диабет 2-го типа, ожирение, артериальная гипертензия, нарушения свертываемости крови и др.;

3) рекомендательная часть:

а) для испытуемого подбираются группы видов спорта, в которых он может достичь выдающихся результатов, а также описание сильных и слабых сторон систем организма с точки зрения потенциала развития физических качеств;

б) диетические рекомендации (составляются на основе определенной индивидуальной чувствительности испытуемых к пищевым веществам);

в) профилактический раздел: определяются меры по профилактике мультифакторных заболеваний и патологических состояний, связанных как со спортивной деятельностью, так и образом жизни.

### ***Этические аспекты применения генетического анализа в спорте***

Серьезное обсуждение этических и юридических вопросов, связанных с проведением исследований с применением ДНК-технологий, вызвано расширением масштабов и увеличением эффективности генетического тестирования. Ученые и общественные организации ряда стран проявляют огромный интерес к этой проблеме и ежегодно организуют международные и национальные конференции, где проводится широкое обсуждение вопросов использования генетической информации. Основное внимание на таких научных форумах сосредоточено на обсуждении трех ключевых вопросов:

1. Кто и с какой целью имеет право проводить генетические тестирования?
2. Кому принадлежит право собственности на генетическую информацию, и как она должна использоваться и храниться?
3. Нужно ли учитывать данные генетического тестирования при профессиональном отборе и страховании жизни?

Специалисты сходятся во мнении, что генетическое тестирование и получаемая в результате информация должна носить сугубо личный характер.

Совершенно очевидно, что большая часть генетической информации представляет собой только прогностический, вероятностный характер. Определенный ген лишь с той или иной степенью вероятности может способствовать развитию какого-либо физического качества или нарушению функции организма. Именно этим вероятностным характером генетической информации объясняется необходимость защитить человека от возможного социального давления, дискриминации со стороны тренеров, руководства сборных команд, спортивных федераций и строго соблюдать процедуры получения его согласия (Williams A.G. et al., 2007).

К сожалению, случай дискриминации спортсмена на почве генетического тестирования уже имеет место. В марте 2005 г. профессиональному баскетболисту НБА из «Чикаго Булз», центровому Эдди Карри (Eddy Curry; 05.12.1982) пришлось пропустить несколько игр в связи нарушением сердечного ритма. «Чикаго Булз» по совету кардиолога потребовали от баскетболиста прохождения генетического анализа для исключения мутаций, вызывающих гипертрофическую кардиомиопатию (сопровождается аритмией и нередко приводит к внезапной сердечной смерти). Спортсмен от такого анализа отказался и был продан в «Нью-Йорк Никс», где не запросили прохождения генетического тестирования (Osterweil N., 2005) (по данным на 2009 г., он все еще продолжает выступать за эту команду).

В будущем не исключены и случаи дородовой генетической селекции с целью рождения детей с наиболее благоприятными для занятий спортом вариантами генов (например, с целью исключения рождения детей с генотипами *ACTN3 XX* и *AMPD1 XX*). В медицинской практике дородовая селекция уже проводится: для этого перед имплантацией в организм матери зародыша, полученного в результате искусственного оплодотворения, изымается одна из восьми клеток эмбриона (на третьем дне развития) и проверяется на наличие негативных мутаций.

В основе выработанного научным сообществом консенсуса лежат пять основных принципов: автономии, неприкосновенности частной жизни, справедливости, равной доступности и качества, исходящих из принципов уважения достоинства человека. В этом отношении показательно, что Британская ассоциация спортивной науки (British Association of Sport and Exercise Sciences; BASES) в 2007 г. издала Положение о «Генетических исследованиях и тестировании в спортивной науке»,

рекомендующее BASES обратить внимание на возникающие в спортивной науке этические вопросы, связанные с проведением генетического тестирования (Williams A.G. et al., 2007).

Некоторые аспекты генетического тестирования в исследовательских целях уже в определенной степени регламентированы. Например, для организации генетического анализа и формирования коллекции ДНК необходимо, с одной стороны, информирование потенциального донора ДНК о проводимом исследовании и получение согласия на участие в нем, а с другой – формирование этического комитета в учреждении, занимающемся генетическими исследованиями.

Цель работы этического комитета – строго и четко регламентировать все исследования, связанные с ДНК (забор биоматериала, выделение ДНК, формирование банка ДНК, генотипирование, публикация данных генотипирования и др.).

Так, забор крови для выделения ДНК должен проводиться специализированным медицинским персоналом только после подписания донором и исследователями перечня необходимых документов: информированного согласия (в этом документе, подписываемым донором ДНК, оговорены основные аспекты юридических и этических взаимоотношений донора, с одной стороны, и банка ДНК – с другой), анкеты донора ДНК (документ, заполняемый со слов испытуемого сотрудником банка ДНК и содержащий основные данные о доноре) и информационного листка (документ, информирующий донора о том, в каком проекте он участвует, а также сообщаются имена и телефоны контактных лиц, к которым донор может обратиться по любым вопросам, связанным с проводимым исследованием) (см. приложения 1–3).

Информированное согласие выдается каждому испытуемому в 2-х экземплярах, каждый из которых подписывается представителем исследовательской группы (с расшифровкой подписи). После подписания донором информированного согласия один экземпляр отдается донору ДНК, второй хранится в учреждении, в архиве банка ДНК.

Информационный листок выдается испытуемому под расписку. Для этой цели имеется рабочий журнал, где на первой странице размещен текст информационного листка, а на последующих – подписи доноров ДНК в том, что они его получили. В архиве банка ДНК хранятся также анкеты доноров ДНК.

Доступ ко всей документации должен быть ограничен.

---

## Заключение

---

Необходимость издания данной монографии вызвана чрезвычайно бурным развитием молекулярной генетики и ее применением в спортивной практике.

В последних учебных пособиях по спортивной генетике (Сологуб Е.Б., Таймазов В.А., 2000; Сергиенко Л.П., 2004) авторы уделили внимание, главным образом, фенотипическим маркерам, использование большей части которых в системе спортивной ориентации и отбора ограничено (позднее либо неполное проявление признаков).

Современные же методы молекулярной биологии позволяют определять генетический потенциал человека на уровне ДНК (ее «слабые» и «сильные» звенья, повышающие либо ограничивающие способности), и уже на самой ранней стадии развития организма (в отдельных случаях – внутриутробно).

В связи с этим использование молекулярно-генетических маркеров в практике спортивной науки существенно повысило прогностические возможности спортивной ориентации и отбора и привело к формированию новой научной дисциплины – *молекулярной генетики спорта*. Ее центральная идея – представление о том, что индивидуальные отличия в степени развития тех или иных физических и психических качеств человека во многом обусловлены ДНК-полиморфизмами.

Результаты исследований в рамках этой дисциплины публикуются в десятках рейтинговых научных журналов по всему миру и широко обсуждаются на международных форумах, посвященных проблемам генетики человека и спортивной науки.

Возможности молекулярной генетики спорта позволяют оказывать помощь педагогам, тренерам и спортивным врачам в определении предрасположенности детей и подростков к конкретному виду двигательной деятельности, повышении роста спортивных показателей за счет оптимизации и коррекции тренировочного процесса и в профилактике различных заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью атлетов.

Сегодня мы становимся свидетелями зарождения принципиально новой системы медико-генетического обеспечения физической культуры и спорта, которая способна существенно поднять уровень многолетней подготовки спортсменов и, что немаловажно, сохранить их здоровье.

Молекулярная генетика спорта как научная дисциплина еще только формируется, поэтому неудивительно, что студенты, аспиранты, научные работники и преподаватели физкультурных вузов и НИИ, а также тренеры и спортивные врачи на момент издания данной монографии имеют о ней довольно скудные представления. Эта монография адресована тем, кто хочет получить общее представление о современном состоянии спортивной генетики и областях ее применения. Монография также может быть использована в качестве справочного и методического руководства при составлении специализированных учебных циклов по спортивной генетике.

В настоящем издании мы ограничились описанием лишь генетических маркеров, ассоциированных со спортивной деятельностью, число которых на данный момент

приближается к пятидесяти. Примерно столько же генетических маркеров взаимосвязано с тренируемостью физических качеств человека (эти и другие маркеры применительно к физической активности подробно описаны в коллективной монографии «Genetics and Sports», Basel, Karger, 2009 и обзоре M.S. Bray и соавт., 2009). Если же учесть, что в ДНК человека уже выявлено 13 миллионов полиморфизмов, то становится очевидным, что исследователям предстоит еще много работы по обнаружению генетических маркеров, значимых для спорта, и их включению (после проведения многократных независимых исследований) в диагностический комплекс.

В этот комплекс должны входить как «спортивные микрочипы», содержащие сотни генетических маркеров, так и значимые фенотипические маркеры, поскольку только они могут отражать влияние среды на генетически закрепленные признаки в онтогенезе.

Автор выражает благодарность всем, кто оказал неоценимую помощь в подготовке монографии, особенно проф. В.А. Рогозкину и редактору издательства «Советский спорт» Н.Б. Полосиной.

Замечания и пожелания можно отправлять автору по электронному адресу: [genoterra@mail.ru](mailto:genoterra@mail.ru).

---

## ПРИЛОЖЕНИЯ

---

### Приложение 1

#### АНКЕТА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ (шифр: \_\_\_\_\_)

Фамилия  Имя

Отчество  Пол М  Ж

Дата рождения  Национальность

Телефон:  e-mail:

Место рождения

Вид спорта   
Специализация / ампула / дистанции

Спортивный стаж  лет

Звание	КМС	МС	МСМК	ЗМС
Год присвоения				

Лучшее достижение (чемпион ОИ / мира / Европы / России; рекордсмен мира / Европы / России)

Рост  Вес

#### **Сведения о родных братьях/сестрах (если есть)**

указать, являются ли братья/сестры близнецами; указать их принадлежность к спорту, специализацию

#### **Сведения об отце**

Дата рождения  Национальность

Принадлежность к спорту (если да, указать вид спорта, специализацию/ампула/дист., звание)

**Сведения о родителях отца**

Принадлежность к спорту дедушки \_\_\_\_\_

Принадлежность к спорту бабушки \_\_\_\_\_

**Сведения о матери**

Дата рождения  Национальность

Принадлежность к спорту (если да, указать вид спорта, специализацию/амплуа, звание)

**Сведения о родителях матери**

Принадлежность к спорту дедушки \_\_\_\_\_

Принадлежность к спорту бабушки \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

--	--	--	--	--	--

ШИФР

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Я, \_\_\_\_\_, согласен (а) сдать биологический материал для выделения из него моей ДНК.

Мне была предоставлена информация о целях и методах исследования, о специалистах, проводящих исследование, о рисках и потенциальном дискомфорте. Я понимаю всю информацию, содержащуюся в данном документе, и подписываюсь под ней. Я имел возможность задать все интересующие меня вопросы и получил удовлетворившие меня ответы. У меня было достаточно времени для принятия решения.

Подписывая данный документ, я соглашаюсь:

- достоверно отвечать на заданные мне вопросы;
- пройти необходимые диагностические процедуры;
- предоставить материал для выделения ДНК;

Я понимаю и принимаю следующие положения:

- из предоставленного мной материала будет выделена ДНК;
- моя ДНК будет подвергнута всестороннему изучению;
- полученная информация будет храниться на протяжении 10 лет;
- полученная информация в анонимной форме может быть использована для научных исследований;
- результаты исследований могут быть опубликованы (с соблюдением личной анонимности).

**Испытуемый** \_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
дата

**Свидетель** \_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество)

\_\_\_\_\_  
(подпись)

\_\_\_\_\_  
дата

**ИНФОРМАЦИОННЫЙ ЛИСТОК УЧАСТНИКА ПРОЕКТА**

«Название проекта»

<b>Исследование проводит:</b>	<b>Название учреждения</b>
Цель исследования:	
Методы и порядок проведения исследования:	– забор венозной крови (другого биоматериала) – генетический анализ – другие виды тестирования
Возможные риски и потенциальный дискомфорт:	Учреждение гарантирует: – что риск возникновения неблагоприятных последствий участия в Исследовании минимален; – что забор крови осуществляют квалифицированные медицинские работники
Результаты Вашего обследования (с указанием ФИО) являются конфиденциальной информацией. Доступ к ним имеют только:	Сотрудники Учреждения, непосредственно участвующие в проведении исследования
Результаты Вашего обследования могут быть опубликованы и использованы при проведении других исследований:	Без указания ФИО
Вы имеете право:	Отказаться от участия в исследовании или в случае Вашего согласия изменить свое решение в любой момент без каких-либо неблагоприятных последствий для Вас
Контактные лица и телефоны:	

Подпись исследователя

Информационный листок получен:

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(подпись) (ФИО) (дата)

---

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

---

*Абрамова Т.Ф.* Пальцевая дерматоглифика и физические способности: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2003. – 292 с.

*Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Озолин Н.Н.* Возможности использования пальцевой дерматоглифики в спортивном отборе // Теория и практика физ. культуры. – 1995. – № 3. – С. 10–15.

*Алексеев Ж.Б., Серова Л.К.* Особенности интеллектуальной деятельности в спортивных играх // Теория и практика физической культуры. – 1998. – № 8. – С. 63.

*Астратенкова И.В.* Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и физическая активность: сб. научных трудов «Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов». – СПб., 2006. – С. 45–58.

*Астратенкова И.В., Комкова А.И.* Анализ полиморфизма гена ACE у спортсменов: сб. научных трудов «Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов». – СПб., 2006. – С. 33–45.

*Ахметов И.И.* Ассоциация полиморфизма гена АПФ с состоянием сердечно-сосудистой системы у спортсменов // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. – № 4(Прил.). – С.151.

*Ахметов И.И.* Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с физической деятельностью, адаптацией сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам и типом мышечных волокон человека: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 149 с.

*Ахметов И.И.* Использование ДНК-технологий для определения предрасположенности к оптимальной двигательной деятельности // Медицина труда и промышленной экологии. – 2009. (В печати.)

*Ахметов И.И.* Методологические подходы картирования генов, ассоциированных со спортивной деятельностью // Труды научно-практической конференции, посвященной 75-летию ВНИИФК «Проблемы и перспективы развития российской спортивной науки» – Москва, 15–16 декабря 2008 г. – М.: Советский спорт, 2008. – С.108–110.

*Ахметов И.И.* Молекулярная генетика спорта: состояние и перспективы // Эл. журнал КамГИФК «Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта». – 2007. – № 5 [www.document].

*Ахметов И.И.* Роль полиморфизма гена PPARG в энергетическом обеспечении мышечной деятельности спортсменов // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С. 81–90.

*Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Любаева Е.В., Таракин П.П., Шенкман Б.С., Rogozkin В.А.* Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 7. – С. 883–888.

*Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Любаева Е.В., Таракин П.П., Нетреба А.И., Попов Д.В., Вдовина А.Б., Виноградова О.Л., Шенкман Б.С., Rogozkin В.А.* Значение комплексного анализа факторов генетической

предрасположенности к мышечной деятельности человека // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок: сб. статей. – Вып. № 2. – М., 2006. – С. 23–38.

*Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Можайская И.А., Федотовская О.Н., Rogozкин В.А.* Анализ комбинаций генетических маркеров мышечной деятельности // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С. 95–102.

*Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Rogozкин В.А.* Ассоциация полиморфизма гена *PPARD* с физической деятельностью человека // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41. – № 5. – С. 852–857.

*Ахметов И.И., Вафин А.Д., Шарифутдинов И.И.* Генетические маркеры темперамента // Тезисы докладов 78-й Всероссийской студенческой научной конференции. – Казань, 2004. – Т.1. – С. 67–68.

*Ахметов И.И., Гаврилов Д.Н., Астратенкова И.В., Комкова А.И., Малинин А.В., Романова Е.Е., Rogozкин В.А., Бальсевич В.К., Лубышева Л.И.* Ассоциация полиморфизмов генов с уровнем двигательной подготовленности детей среднего школьного возраста // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2008. – № 2. – С. 54–57.

*Ахметов И.И., Готов А.С., Любаева Е.В., Готов О.С., Дружевская А.М., Асеев М.В., Федотовская О.Н.* Генетическая детерминация состава мышечных волокон: сб. трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция. 2006. – СПб., 2006. – С. 191–195.

*Ахметов И.И., Гориева Ш.Б., Попов Д.В., Миссина С.С., Сараев О.А., Виноградова О.Л.* Влияние полиморфизма гена разобщающего белка 3 (*UCP3*) на ремоделирование миокарда и аэробную работоспособность спортсменов // Вестник спортивной науки. – 2009. – № 2. (В печати.)

*Ахметов И.И., Дондуковская Р.Р., Рябинкова Е.К., Топанова А.А., Дружевская А.М., Можайская И.А., Хальчицкий С.Е., Шихова Ю.В., Назаренко А.Ю., Астратенкова И.В.* Генетические маркеры предрасположенности к занятиям бодибилдингом и фитнесом // Теория и практика физической культуры. – 2008. – № 1. – С. 74–80.

*Ахметов И.И., Дружевская А.М., Хакимуллина А.М., Можайская И.А., Rogozкин В.А.* Генетические маркеры предрасположенности к занятиям футболом // Ученые записки Университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2007. – №11(33). – С. 5–10.

*Ахметов И.И., Линде Е.В., Rogozкин В.А.* Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с типом адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам // Вестник спортивной науки. – 2008. – №1. – С. 38–41.

*Ахметов И.И., Линде Е.В., Шихова Ю.В., Попов Д.В., Миссина С.С., Виноградова О.Л., Rogozкин В.А.* Влияние полиморфизма гена кальциневрина на некоторые морфофункциональные характеристики сердечно-сосудистой системы спортсменов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 8. – С. 915–922.

*Ахметов И.И., Можайская И.А.* ДНК-полиморфизмы, ассоциированные с развитием длины тела спортсменов // Ученые записки Университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2008. – № 4(38). – С. 13–16.

*Ахметов И.И., Можайская И.А., Любаева Е.В., Астратенкова И.В., Виноградова О.Л., Rogozкин В.А.* Ассоциация полиморфизма гена *PPARG* с предрасположенностью к развитию скоростно-силовых качеств // Медико-биологические

технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок: сб. статей. – Вып. № 3. – М., 2007. – С. 22–28.

Ахметов И.И., Можайская И.А., Любаева Е.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Полиморфизм гена *PPARG* и двигательная деятельность человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.146 – №11. – С. 567–569.

Ахметов И.И., Можайская И.А., Петряев А.В., Шихова Ю.В., Rogozkin В.А. Молекулярно-генетические маркеры ранней диагностики предрасположенности к занятиям плаванием / Под ред. А.В. Петряева. – СПб.: «Плавин», 2007. – С. 110–115.

Ахметов И.И., Нетреба А.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В., Глотов А.С., Глотов О.С., Дружевская А.М., Асеев М.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Выявление генетических факторов, детерминирующих индивидуальные различия в приросте мышечной силы и массы в ответ на силовые упражнения // Медико-биологические технологии повышения работоспособности в условиях напряженных физических нагрузок: сб. статей. – Вып. № 3. – М., 2007. – С. 13–21.

Ахметов И.И., Попов Д.В., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Мисина С.С., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Использование молекулярно-генетических методов для прогноза аэробных и анаэробных возможностей у спортсменов // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 3. – С. 86–91.

Ахметов И.И., Попов Д.В., Можайская И.А., Мисина С.С., Астратенкова И.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с аэробной и анаэробной работоспособностью спортсменов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93 – № 8. – С. 837–843.

Ахметов И.И., Попов Д.В., Хакимуллина А.М., Можайская И.А., Rogozkin В.А. Полиморфизмы генов метаболических путей и их суммарное влияние на развитие аэробной выносливости // Материалы V Всероссийской с международным участием Школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». Москва, 2009. – М., 2009. – С. 109.

Ахметов И.И., Попов Д.В., Шихова Ю.В., Мисина С.С., Сараев О.А., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Полиморфизм гена *NFATC4* и аэробная выносливость у спортсменов // Технологии живых систем. – 2009. – Т 6. – № 2. – С. 23–29.

Ахметов И.И., Ребриков Д.В. Взаимосвязь полиморфизмов генов с успешностью соревновательной деятельности элитных гребцов // Вестник спортивной науки. – 2008. – № 4. – С. 70–72.

Ахметов И.И., Тоневицкий А.Г. Применение ДНК-технологий для повышения эффективности фармакологического обеспечения процесса подготовки спортсменов: методические рекомендации. – М.: Изд-во ВНИИФК, 2008. – 40 с.

Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Дружевская А.М., Можайская И.А., Шихова Ю.В., Хальчицкий С.Е., Астратенкова И.В., Комкова А.И., Rogozkin В.А. Оценка суммарного вклада аллелей генов в определение предрасположенности к спорту // Теория и практика физ. культуры. – 2008. – № 3. – С. 67–72.

Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Любаева Е.В., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Влияние полиморфизма гена *HIF1A* на мышечную деятельность человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.146. – № 9. – С. 327–329.

Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Попов Д.В., Мисина С.С., Виноградова О.Л., Rogozkin В.А. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и аэробная работоспособность спортсменов // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 4. – С. 97–101.

*Ахметов И.И., Хакимуллина А.М., Шихова Ю.В., Rogozkin В.А.* Полигенная модель наследования качества выносливости у спортсменов // Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы физической культуры и спорта». – СПб., 2008. – С. 220–222.

*Ахметов И.И., Яновский И.Ю.* Методика и организация занятий атлетической гимнастикой с учетом типа телосложения мужчин и их генетической предрасположенности // Теория и практика физической культуры. – 2007. – № 1. – С. 22–25.

*Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В.* Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.

*Баранов В.С., Горбунова В.Н.* Моногенные заболевания / В кн.: Геномика – медицине / Ред.: В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С. 14–27.

*Баранов В.С., Иващенко Т.Э.* Мутации. Классификация, номенклатура, механизмы возникновения, методы диагностики / В кн.: Геномика – медицине / Ред.: В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С. 40–73.

*Беликов В.Г., Пономарев В.Д., Коковкин-Щербак Н.И.* Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в формации. – М.: Медицина, 1973. – 232 с.

*Березовский В.А., Серебровская Т.В., Липский П.Ю.* О некоторых генетических предпосылках индивидуальных реакций человека на экстремальные воздействия // Оценка и прогнозирование функциональных состояний в физиологии: Тезисы докладов I Всесоюз. симпозиума. – Фрунзе: Илим, 1980. – С. 362–364.

*Бочков Н.П.* Генетика человека (наследственность и патология). – М.: Медицина, 1978. – 377 с.

*Волков В.М., Вербицкий Г.И., Луговцев В.П., Кузнецов П.П.* Индивидуальные различия в развитии двигательных качеств у подростков // Теория и практика физ. культуры. – 1972. – № 10. – С. 43–46.

*Волков В.М., Филин В.П.* Спортивный отбор. – М.: ФиС, 1983. – 175 с.

*Ворошин И.Н.* Предсоревновательная подготовка квалифицированных бегунов на 400 метров с учетом их генетической предрасположенности к развитию физических качеств: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – СПб., 2006. – 24 с.

*Ворошин И.Н., Астратенкова И.В.* Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена ACE у спортсменов // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 1. – С. 129–131.

*Гальтон Ф.* Наследственность таланта, ее законы и последствия: Пер. с англ. – СПб.: Ред. журн. «Знание», 1875. – 319 с.

*Гвоздев В.А.* Регуляция активности генов, обусловленная химической модификацией (метилированием) ДНК // Сорос. образов. журн. – 1999. – № 10. – С.11–17.

*Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р.* Питание юных спортсменов. – М.: Советский спорт, 2007. – 240 с.

*Горбунов Г.Д.* Психология и спорт // Теория и практика физической культуры. – 1996. – №12. – С.15–17.

*Горская И.Ю.* Морфогенетические основы индивидуальных различий и возможности их использования в физической культуре и спорте // Теория и практика физ. культуры. – 2005. – №10. – С. 54–56.

*Гумерова О.В.* Генетическая обусловленность показателей интеллектуальной деятельности человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2007. – 23 с.

*Дембо А.Г., Земцовский Э.В.* Спортивная кардиология. – М.: Медицина, 1989.

*Дондуковская Р.Р., Ахметов И.И., Топанова А.А.* Физическая работоспособность, фитнес и полиморфизм генов: сб. трудов СПбНИИФК. Итоговая научная конференция. 18–19 декабря 2006 г. – СПб., 2006. – С. 201–205.

*Дружевская А.М.* Полиморфизм гена *ACTN3* у спортсменов: сб. научных трудов «Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов». – СПб., 2006. – С. 58–73.

*Екимов А.Н., Шитулин Г.А., Бочкарев Е.Г., Рюмин Д.В.* Новейшие технологии в генодиагностике: полимеразная цепная реакция в реальном времени (Real-Time PCR) // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 3.

*Жимулев И.Ф.* Общая и молекулярная генетика: учебное пособие для вузов. – 3-е изд., испр. – Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2006. – 479 с.

*Ильин В.Н., Дроздовская С.Б.* Проблемы и перспективы развития молекулярной генетики физической активности // Спортивная медицина. – 2007. – № 2. – С. 10–19.

*Калинцева И.Г.* Природа изменчивости индивидуальных различий активной гибкости у детей 7–9 лет // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 1996. – № 1. – С. 59–62.

*Катохин А.В., Кузнецова Т.Н., Омелянчук Н.А.* миРНК – новые регуляторы активности генов у эукариот // Информ. вестник ВОГиС. – 2006. – Т.10. – № 2. – С. 241–272.

*Коновалов Г.Е.* Исследование индивидуальных различий в развитии физических качеств быстроты и общей выносливости у детей 8–9 лет // Теория и практика физ. культуры. – 1972. – № 9. – С. 47–48.

*Кофиади И.А., Ребриков Д.В.* Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // Генетика. – 2006. – Т. 42. – № 1. – С. 22–32.

*Кочергина А.А., Ахметов И.И.* Оптимизация тренировочного процесса юных лыжников с учетом их генетической предрасположенности // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 2006. – №1. – С. 35–36.

*Куликова М.А., Малюченко Н.В., Тимофеева М.А., Шлепцова В.А., Щеголькова Ю.А., Ведяков А.М., Тоневецкий А.Г.* Перспективы изучения полиморфизмов ключевых генов нейромедиаторных систем. Сообщение I. Дофаминергическая система // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – № 6. – С. 105–112.

*Куликова М.А., Малюченко Н.В., Тимофеева М.А., Шлепцова В.А., Щеголькова Ю.В., Сысоева О.В., Иваницкий А.М., Тоневецкий А.Г.* Влияние функционального полиморфизма Val158met катехол-О-метилтрансферазы на физическую агрессивность // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. – № 1. – С. 68–70.

*Леконцев Е.В.* Генетическая обусловленность некоторых показателей физических способностей человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук // ИБР им. Н.К. Кольцова. – М., 2007. – 22 с.

*Линде Е.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Федотова А.Г.* Роль наследственных факторов в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2007. – №13. – С. 56–62.

*Линде Е.В., Ахметов И.И., Виноградова О.Л., Астратенкова И.В., Простова А.Б.* «Спортивное сердце» и генетический полиморфизм // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2006. – Т. 4. – №19. – С. 18–25.

*Малых С.Б., Волкова Н.Ю., Надысева В.В.* Природа индивидуальных различий по экстраверсии и нейротизму в подростковом возрасте // Вопросы психологии. – 2007. – № 6. – С. 142–152.

*Малюченко Н.В., Сысоева О.В., Ведяков А.М., Тимофеева М.А., Портнова Г.В., Иваницкий А.М., Тоневский А.Г., Куртичников М.П.* Ассоциация генетического полиморфизма 5НТТ с агрессивностью у спортсменов // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2007. – Т. 57. – № 3. – С. 276–281.

*Мартыросов Э.Г.* Соматический статус и спортивная специализация: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1998. – 87 с.

*Масальгин Н.А., Головина Л.Л., Ушаков И.В., Наралиев А.М.* Индивидуальные различия спортсменов в электромиографических параметрах взрывной силы мышц // Теория и практика физ. культуры. – 1985. – №1. – С. 20–22.

*Моган Р., Глессон М., Гринхафф П.* Биохимия мышечной деятельности и физической тренировки – Киев: Олимпийская литература, 2001. – 296 с.

*Можайская И.А., Ахметов И.И.* Ассоциация Gly482Ser полиморфизма гена *PGC1A* с аэробной выносливостью у спортсменов // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов: сб. научных трудов. – СПб., 2006. – С. 91–94.

*Москатова А.К.* Отбор юных спортсменов: генетические и физиологические критерии. Методическая разработка. – М.: ГЦОЛИФК, 1992. – 59 с.

*Небылицын В.Д.; Акад. наук СССР [и др.].* Психофизиологические исследования индивидуальных различий. – М.: Наука, 1976. – 336 с.

*Немцова М.В., Залетаев Д.В.* Геномный импринтинг и наследственная патология у человека / В кн.: Геномика – медицине / Ред.: В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С.179–218.

*Никитин Ю.П., Лисиченко О.В., Коробкова Е.Н.* Клинико-генеалогический метод в медицинской генетике. – Новосибирск, 1983. – 81 с.

*Никитина Т.М.* Оценка двигательной одаренности с учетом особенностей пальцевой дерматоглифики спортсменов, специализирующихся в видах спорта, направленных на развитие выносливости, скоростно-силовых и координационных способностей: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 1998. – 24 с.

*Никитюк Б.А.* Близнецовый метод в морфофизиологии развития человека // Генетические исследования развития человека на основе изучения близнецовых пар. – М., 1974. – С. 5–20.

*Никитюк Б.А.* Факторы роста и морфофункционального состояния организма. – М.: Наука, 1978. – 143 с.

*Николаевич Л., Романовский Д.* Фармакогенетика в спорте высших достижений // Наука и инновации. – 2007. – № 10. – С. 25–31.

*Николаевич Л.Н., Морозова Е.В., Корначенко Е.М., Капелько И.В.* Экспрессия генов семейства PPAR у детей, занимающихся спортом // Материалы Международной конференции «Научно-практические проблемы спорта высших достижений». – Минск, 2008. – С. 209–213.

*Никонова Е.А., Родионов А.В.* Основы психогенетики для физической культуры и спорта // Спортивный психолог. – 2005. – № 2 (5). – С. 75–78.

*Петровский А.В.* Введение в психологию. – М.: Изд. центр «Академия», 1996. – 496 с.

*Платонов В.Н., Вайцеховский С.М.* Тренировка пловцов высокого класса. – М.: ФиС, 1985. – 256 с.

*Плугов А.Г.* Изучение полиморфизмов некоторых саркомерных белков человека и их значения для функционирования мышечных тканей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2006. – 17 с.

*Портнова Г.В., Сысоева О.В., Малюченко Н.В., Тимофеева М.А., Куликова М.А., Тоневицкий А.Г., Кирпичников М.П., Иваницкий А.М.* Генетические основы восприятия времени у спортсменов // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2007. – Т. 57. – № 4. – С. 450–460.

*Пузырев В.П., Степанов В.А.* Мультифакториальные заболевания / В кн.: Геномика – медицине / Ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С. 27–39.

*Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

*Рогозкин В.А.* Расшифровка генома человека и спорт // Теория и практика физ. культуры. – 2001. – № 6. – С. 60–63.

*Рогозкин В.А., Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Федотовская О.Н.* Гены – маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта // Теория и практика физической культуры. – 2005. – №1. – С. 2–4.

*Рогозкин В.А., Ахметов И.И., Астратенкова И.В.* Перспективы использования ДНК-технологий в спорте // Теория и практика физической культуры. – 2006. – №7. – С. 45–47.

*Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И.* Генетические маркеры физической работоспособности // Теория и практика физ. культуры. – 2000. – № 12. – С. 34–36.

*Рогозкин В.А., Назаров И.Б., Казаков В.И., Томилин Н.В.* Возможности генетического отбора спортсменов: реальность и перспективы // Вестник спортивной медицины. – 1999. – № 3. – С. 52.

*Рождественская В.И.* Индивидуальные различия работоспособности: (Психофизиол. исслед. работоспособности в условиях монотонной деятельности). – М.: Педагогика, 1980. – 151 с.

*Рокицкий П.Ф.* Биологическая статистика. – Минск: Вышэйш. шк., 1973. – 319 с.

*Саватеева Л.А.* Влияние наследственных задатков и некоторых факторов внешней среды на двигательную подготовленность детей младшего школьного возраста: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Минск, 1975. – 23 с.

*Сальников В.А.* Индивидуальные различия как основа оптимизации спортивной деятельности // Теория и практика физ. культуры. – 2003. – № 7. – С. 2–9.

*Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе З.Г., Рожкова Е.А., Дружинин А.Е.* Морально-этические, правовые и медицинские аспекты стендовых испытаний и практического внедрения биологически активных веществ в спорте высших достижений // Теория и практика физической культуры. – 2008. – №1. – С. 38–58.

*Сергиенко Л.П.* Близнецы в науке. – Киев: Вища шк., 1992. – 234 с.

*Сергиенко Л.П.* Генетика и спорт. – М.: ФиС, 1990. – 171 с.

*Сергиенко Л.П.* Исследование влияния наследственных и средовых факторов на развитие двигательных качеств человека: дис. ... канд. пед. наук. – М., 1975. – 208 с.

*Сергиенко Л.П.* Наследуемость спортивной одаренности // Наука в олимпийском спорте. – 1997. – № 2. – С. 64–70.

*Сергиенко Л.П.* Основы спортивной генетики: учеб. пособие. – Киев: Вища шк., 2004. – 631 с.

- Серов О.Л.* Генный и хромосомный уровни контроля развития // Информ. вестник ВОГиС. – 2003. – № 24–25. – С. 2–8.
- Сологуб Е.Б., Таймазов В.А.* Спортивная генетика: учеб. пособие. – М.: Терра-Спорт, 2000. – 127 с.
- Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г.* Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / Под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса и академика РАМН Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
- Тальзина Н.Ф., Кривцова С.В., Мухаматулина Е.А.* Природа индивидуальных различий: опыт исследования близнецовым методом. – М.: Изд-во МГУ, 1991. – 192 с.
- Тимофеева М.А., Малюченко Н.В., Куликова М.А., Шлепцова В.А., Щеголькова Ю.А., Ведяков А.М., Тоневицкий А.Г.* Перспективы изучения полиморфизмов ключевых генов нейромедиаторных систем. Сообщение II. Серотонинергическая система // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 3. – С. 114–124.
- Туманян Г.С., Мартыросов Э.Г.* Телосложение и спорт. – М.: ФиС, 1976. – 239 с.
- Федотовская О.Н.* Влияние С34Т полиморфизма в гене АМФ-дезаминазы (*AMPD1*) на физическую работоспособность человека: сб. научных трудов «Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов». – СПб., 2006. – С. 74–80.
- Хакимуллина А.М., Ахметов И.И., Попов Д.В., Мисина С.С., Виноградова О.Л.* Полиморфизм гена рецептора фактора роста эндотелия сосудов (*VEGFR2*) и физическая работоспособность спортсменов // V Всероссийская с международным участием Школа-конференция по физиологии мышц и мышечной деятельности «Системные и клеточные механизмы в физиологии двигательной системы и мышечной деятельности». Москва, 2–5 февраля 2009. – М., 2009. – С. 134.
- Холодная М.А.* Когнитивные стили как проявление своеобразия индивидуального интеллекта. – Киев, 1990. – 75 с.
- Хуснутдина Э.К., Лимборская С.А.* Этногеномика / В кн.: Геномика – медицине / Ред.: В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – С. 312–348.
- Чешихина В.В.* Теоретико-методические основы взаимосвязи физической и специализированной интеллектуальной подготовки в процессе спортивной тренировки (На материале спорт. ориентирования): дис. ... д-ра пед. наук. – М., 1996. – 360 с.
- Шварц В.Б.* Медико-биологические критерии спортивной ориентации и отбора детей по данным близнецовых и лонгитудинальных исследований: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1991. – 54 с.
- Шварц В.Б., Хрущев С.В.* Медико-биологические аспекты спортивной ориентации и отбора. – М.: ФиС, 1984. – 151 с.
- Шихова Ю.В., Ахметов И.И., Астратенкова И.В.* Анализ полиморфизма гена рецептора андрогена у спортсменов // Инновации в науке, образовании и производстве. Практика инновационной деятельности и информация об инновационных проектах и организациях: Труды СПбГТУ № 497 / Под ред. проф. И.Л. Туккеля. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2006. – С. 138–142.
- Шлепцова В.А., Малюченко Н.В., Куликова М.А., Тимофеева М.А., Щеголькова Ю.В., Ведяков А.М., Сысоева О.В., Тоневицкий А.Г.* Участие ренин-ангиотензиновой системы в формировании эмоционального состояния человека // Бюлл. exper. биол. мед. – 2008. – Т.145. – № 4. – С. 368–371.
- Шнейдер О.В.* Генетическая детерминация структуры и функции сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью и спортсменов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 21 с.

*Шнейдер О.В., Обрезан А.Г., Макеева Е.Д., Ступницкий А.А., Сивак И.М., Михельсон В.М.* Влияние структурных полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, эндотелиальной синтетазы оксида азота и рецептора брадикинина 2-го типа на состояние миокарда у спортсменов и больных гипертонической болезнью // *Цитология*. – 2004. – Т. 46. – №1. – С. 69–78.

*Эфроимсон В.П.* Генетика гениальности. – 3-е изд. – М.: Тайдекс Ко, 2004. – 376 с.

*Adamo K.B., Sigal R.J., Williams K., Kenny G., Prud'homme D., Tesson F.* Influence of Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 polymorphism on glucose response to exercise training in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1503–1509.

*Adayev T., Ranasinghe B., Banerjee P.* Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion // *Biosci. Rep.* – 2005. – Vol. 25. – P. 363–385.

*Aguilera A., Selgas R., Codoceo R., Bajo A.* Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis // *Perit. Dial. Int.* – 2000. – Vol. 20. – P. 810–816.

*Ahmetov I., Dondukovskaya R., Ryabinkova E., Topanova A., Druzhevskaya A., Mozhayskaya I., Khalchitskiy S., Shikhova J., Nazarenko A., Astratenkova I.* Association of gene variants with power performance and muscle size in bodybuilders and fitness athletes // The 5th International Conference on Strength Training, October 2006, Odense, Denmark. – Book Abs., 2006. – E. 07.

*Ahmetov I., Mozhayskaya I., Astratenkova I., Komkova A., Rogozkin V.* PPAR- $\delta$ +294T/C polymorphism and endurance performance // 10th Ann. Congress ECSS, 2005, Belgrade, Serbia. – Book Abs., 2005. – P. 54.

*Ahmetov I., Mozhayskaya I., Rogozkin V.* Genetic risk assessment for metabolic disorders in athletes // XX International Congress of Genetics, Berlin, Germany, 2008. – Book Abs., 2008. – P. 150.

*Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Druzhevskaya A.M., Rogozkin V.A.* Combinatorial genetic analysis of physical performance in athletes // *Eur. J. Hum. Genet. Suppl.* 1. – 2007. – Vol. 15. – P. 301.

*Ahmetov I.I., Druzhevskaya A.M., Astratenkova I.V., Popov D.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A.* The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes // *Brit. J. Sports Med.* – 2008. – DOI:10.1136 / bjsm.2008.051540.

*Ahmetov I.I., Glotov A.S., Lyubaeva E.V., Glotov O.S., Astratenkova I.V., Druzhevskaya A.M., Fedotovskaya O.N., Rogozkin V.A.* Regulation of muscle fiber type composition by gene polymorphisms // 11th Ann. Congress ECSS, 2006, Lausanne, Switzerland. – Book Abs., 2006. – P. 253.

*Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Popov D.V., Lyubaeva E.V., Missina S.S., Vinogradova O.L., Williams A.G., Rogozkin V.A.* Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2009. (В печати).

*Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Shikhova J.V., Rogozkin V.A.* The ability to become an elite endurance athlete depends on the carriage of high number of endurance-related alleles // *Eur. J. Hum. Genet. Suppl.* 2. – 2008. – Vol. 16. – P. 341.

*Ahmetov I.I., Linde E.V., Hakimullina A.M., Shikhova J.V., Astratenkova I.V.* Gene variations and left ventricular hypertrophy in athletes / in J. Kallio, P. Komi, J. Komulainen, J. Avela (eds.): *Book Abs. 12th Ann Cong ECSS, Jyvaskyla. 2007.* – P. 680.

Ahmetov I.I., Mozhayskaya I.A., Flavell D.M., Astratenkova I.V., Komkova A.I., Lyubaeva E.V., Tarakin P.P., Shenkman B.S., Vdovina A.B., Natreba A.I., Popov D.V., Vinogradova O.L., Montgomery H.E., Rogozkin V.A. PPAR $\alpha$  gene variation and physical performance in Russian athletes // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 103–108.

Ahmetov I.I., Popov D.V., Astratenkova I.V., Mozhayskaya I.A., Hakimullina A.M., Shikhova J.V., Missina S.S., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A. The role of gene variants in determination of individual differences in aerobic performance / in J. Kallio, P. Komi, J. Komulainen, J. Avela (eds.): *Book Abs. 12th Ann Cong ECSS, Jyvaskyla, 2007.* – P. 357.

Ahmetov I.I., Rogozkin V.A. Genes, athlete status and training – An overview / In: *Genetics and Sports* / Edited by M. Collins. – Basel, Karger, 2009.

Ahmetov I.I., Williams A.G., Popov D.V., Lyubaeva E.V., Hakimullina A.M., Mozhayskaya I.A., Vinogradova O.L., Montgomery H.E., Rogozkin V.A. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes // *Hum Genet.* – 2009. (В печати).

Ahsan A., Norboo T., Baig M.A., Qadar Pasha M.A. Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation // *Ann. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 69. – P. 260–267.

Airley R.E., Mobasher A. Hypoxic regulation of glucose transport, anaerobic metabolism and angiogenesis in cancer: novel pathways and targets for anticancer therapeutics // *Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 53. – P. 233–256.

Akita Y., Otani H., Matsuhisa S., Kyoj S., Enoki C., Hattori R., Imamura H., Kamihata H., Kimura Y., Iwasaka T. Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 2051–2059.

Allard M.F., Schonekess B.O., Henning S.L., English D.R., Lopaschuk G.D. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 742–750.

Allen D.L., Sartorius C.A., Sycuro L.K., Leinwand L.A. Different Pathways Regulate Expression of the Skeletal Myosin Heavy Chain // *Genes.* – 2001. – Vol. 276 (47). – P. 43524–43533.

Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M., Lindgren C.M., Vohl M-C., Nemesh J., Lane C.D., Schaffner S.F., Bolk A., Brewer C., Tuomi T., Gaudet D., Hudson T.J., Daly M., Groop L., Lander E.S. The common PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // *Nat. Gen.* – 2000. – Vol. 26. – P. 76–80.

Alvarez R., Terrados N., Ortolano R., Iglesias-Cubero G., Reguero J.R., Batalla A., Cortina A., Fernández-García B., Rodríguez C., Braga S., Alvarez V., Coto E. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 82. – P. 117–120.

Alvarez V., Corao A.I., Alonso-Montes C., Sánchez-Ferrero E., De Mena L., Morales B., García-Castro M., Coto E. Mitochondrial Transcription Factor A (TFAM) Gene Variation and Risk of Late-Onset Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* – 2008. – Vol. 13. – P. 275–280.

Amir O., Amir R., Yamin C., Attias E., Eynon N., Sagiv M., Sagiv M., Meckel Y. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes // *Exp. Physiol.* – 2007. – Vol. 92. – P. 881–886.

An P., Pérusse L., Rankinen T., Borecki I.B., Gagnon J., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Bouchard C., Rao D.C. Familial aggregation of exercise heart rate and blood pres-

sure in response to 20 weeks of endurance training: the HERITAGE family study // *Int. J. Sports Med.* – 2003. – Vol. 24. – P. 57–62.

*Anagnostou A., Liu Z., Steiner M., Chin K., Lee E.S., Kessimian N., Noguchi C.T.* Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 3974–3978.

*Andersen G., Wegner L., Yanagisawa K., Rose C.S., Lin J., Glümer C., Drivsholm T., Borch-Johnsen K., Jorgensen T., Hansen T., Spiegelman B.M., Pedersen O.* Evidence of an association between genetic variation of the coactivator PGC-1 $\beta$  and obesity // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42. – P. 402–407.

*Andersen J.L., Schjerling P., Saltin B.* Muscle, genes and athletic performance // *Scientific American.* – 2000. – Vol. 283. – P. 48–55.

*Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G.* Sequence and organization of the human mitochondrial genome // *Nature.* – 1981. – Vol. 290. – P. 457–465.

*Ando J., Ono Y., Wright M.J.* Genetic structure of spatial and verbal working memory // *Behav. Genet.* – 2001. – Vol. 31. – P. 615–624.

*Annunziato R.A., Lowe M.R.* Taking action to lose weight: toward an understanding of individual differences // *Eat. Behav.* – 2007. – Vol. 8. – P. 185–194.

*Anokhin A.P., Heath A.C., Myers E.* Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry: a twin study // *Biol. Psychol.* – 2006. – Vol. 71. – P. 289–295.

*Arany Z.* PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2008. – Vol. 18. – P. 426–434.

*Arany Z., He H., Lin J., Hoyer K., Handschin C., Toka O., Ahmad F., Matsui T., Chin S., Wu P.H., Rybkin I.I., Shelton J.M., Manieri M., Cinti S., Schoen F.J., Bassel-Duby R., Rosenzweig A., Ingwall J.S., Spiegelman B.M.* Transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  controls the energy state and contractile function of cardiac muscle // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 1. – P. 259–271.

*Arany Z., Lebrasseur N., Morris C., Smith E., Yang W., Ma Y., Chin S., Spiegelman B.M.* The Transcriptional Coactivator PGC-1 $\beta$  Drives the Formation of Oxidative Type IIX Fibers in Skeletal Muscle // *Cell Metab.* – 2007. – Vol. 5. – P. 35–46.

*Arcasoy M.O.* The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol. 141. – P. 14–31.

*Arden N.K., Spector T.D.* Genetic influences on muscle strength, lean body mass and bone mineral density: a twin study // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12. – P. 2076–2081.

*Arinami T., Li L., Mitsushio H., Itokawa M., Hamaguchi H., Toru M.* An insertion / deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders // *Biol. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 40. – P. 1122–1127.

*Ariza M., Pueyo R., Matarin Mdel M., Junqué C., Mataró M., Clemente I., Moral P., Poca M.A., Garnacho A., Sahuquillo J.* Influence of APOE polymorphism on cognitive and behavioural outcome in moderate and severe traumatic brain injury // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 77. – P. 1191–1193.

*Arkinstall M.J., Tunstall R.J., Cameron-Smith D., Hawley J.A.* Regulation of metabolic genes in human skeletal muscle by short-term exercise and diet manipulation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 287. – E. 25–31.

*Arnett D.K., de las Fuentes L., Broeckel U.* Genes for left ventricular hypertrophy // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2004. – Vol. 6. – P. 36–41.

*Arsic N., Zacchigna S., Zentilin L., Ramirez-Correa G., Pattarini L., Salvi A., Sinagra G., Giacca M.* Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration in vivo // *Mol. Ther.* – 2004. – Vol. 10. – P. 844–854.

*Assal F., Alarcon M., Solomon E.C., Masterman D., Geschwind D.H., Cummings J.L.* Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 1249–1253.

*Astrup A., Toubro S., Dalgaard L.T., Urhammer S.A., Sorensen T.I., Pedersen O.* Impact of the v/v 55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on 24-h energy expenditure and substrate oxidation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23. – P. 1030–1034.

*Atlas S.A.* The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // *J. Manag. Care Pharm.* – 2007. – Vol. 13 (8 Suppl. B). – P. 9–20.

*Aydin J., Andersson D.C., Hänninen S.L., Wredenberg A., Tavi P., Park C.B., Larsson N.G., Bruton J.D., Westerblad H.* Increased mitochondrial Ca<sup>2+</sup> and decreased sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> in mitochondrial myopathy // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 278–288.

*Baar K., Wende A.R., Jones T.E., Marison M., Nolte L.A., Chen M., Kelly D.P., Holloszy J.O.* Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1 // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1879–1886.

*Bachner-Melman R., Dina C., Zohar A.H., Constantini N., Lerer E., Hoch S., Sella S., Nemanov L., Gritsenko I., Lichtenberg P., Granot R., Ebstein R.P.* AVPR1a and SLC6A4 Gene Polymorphisms Are Associated with Creative Dance Performance // *PLoS Genet.* – 2005. – Vol. 1. – P. 42.

*Bachner-Melman R., Zohar A.H., Bacon-Shnoor N., Elizur Y., Nemanov L. et al.* Linkage between vasopressin receptor AVPR1A promoter region microsatellites and measures of social behavior in humans // *J. Individ. Differ.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2–10.

*Baker L.A., Raine A., Liu J., Jacobson K.C.* Differential genetic and environmental influences on reactive and proactive aggression in children // *J. Abnorm. Child. Psychol.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1265–1278.

*Baldwin K.M., Haddad F.* Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 90. – P. 345–357.

*Barger P. M., Brandt J.M., Leone T.C., Weinheimer C.J., Kelly D.P.* Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  during cardiac hypertrophic growth // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1723–1730.

*Barish G.D., Narkar V.A., Evans R.M.* PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 590–597.

*Barroso I., Luan J., Sandhu M.S., Franks P. W., Crowley V., Schafer A.J., O'Rahilly S., Wareham N.J.* Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 501–505.

*Bartel D.* MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell.* – 2004. – Vol. 116. – P. 281–297.

*Battié M.C., Levalahti E., Videman T., Burton K., Kaprio J.* Heritability of lumbar flexibility and the role of disc degeneration and body weight // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 104. – P. 379–385.

*Bauer C.* Erythropoietin – from gene structure to therapeutic applications // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 77–81.

*Beaudet A.L., Tsui L.C.* A suggested nomenclature for designating mutations // *Hum Mutat.* – 1993. – Vol. 2. – P. 245–248.

*Benedito A.B., Lehtinen M., Massol R., Lopes U.G., Kirchhausen T., Rao A., Bonni A.* The Transcription Factor NFAT3 Mediates Neuronal Survival // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 2818–2825.

*Bengtsson J., Gustafsson T., Widegren U., Jansson E., Sundberg C.J.* Mitochondrial transcription factor A and respiratory complex IV increase in response to exercise training in humans // *Pflugers Arch.* – 2001. – Vol. 443. – P. 61–66.

*Beninger R.J., Banasikowski T.J.* Dopaminergic mechanism of reward-related incentive learning: focus on the dopamine D(3) receptor // *Neurotox. Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 57–70.

*Beninger R.J., Gerdjikov T.* The role of signaling molecules in reward-related incentive learning // *Neurotox. Res.* – 2004. – Vol. 6. – P. 91–104.

*Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z., Wensley F., Dahlin A., Ahlbom A., Keavney B., Collins R., Wiman B., de Faire U., Danesh J.* Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298. – P. 1300–1311.

*Bernatchez P.N., Soker S., Sirois M.G.* Vascular endothelial growth factor effect on endothelial cell proliferation, migration, and platelet activating factor synthesis is Flk-1-dependent // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 31047–31054.

*Beunen G., Thomis M.* Genetic determinants of sports participation and daily physical activity // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23(Suppl. 3). – P. 55–63.

*Bhasin S., Woodhouse L., Storer T.W.* Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 170. – P. 27–38.

*Bigham A.W., Kiyamu M., León-Velarde F., Parra E.J., Shriver M.D., Brutsaert T.D.* Angiotensin-converting enzyme genotype and arterial oxygen saturation at high altitude in Peruvian Quechua // *High Alt. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 167–178.

*Bloise S.M., Johnson M.K.* Memory for emotional and neutral information: gender and individual differences in emotional sensitivity // *Memory.* – 2007. – Vol. 15. – P. 192–204.

*Bochdanovits Z., Gosso F.M., van den Berg L., Rizzu P., Polderman T.J., Pardo L.M., Houlihan L.M., Luciano M., Starr J.M., Harris S.E., Deary I.J., de Geus E.J., Boomsma D.I., Heutink P., Posthuma D.* A Functional polymorphism under positive evolutionary selection in ADRB2 is associated with human intelligence with opposite effects in the young and the elderly // *Behav. Genet.* – 2009. – Vol. 39. – P. 15–23.

*Boden G.* Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 3–10.

*Bodine S.C., Latres E., Baumhueter S., Lai V.K., Nunez L., Clarke B.A., Poueymirou W.T., Panaro F.J., Na E., Kharmarajan K., Pan Z.Q., Valenzuela D.M., DeChiara T.M., Stitt T.N., Yancopoulos G.D., Glass D.J.* Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy // *Science.* – 2001. – Vol. 294. – P. 1704–1708.

*Bogaert V., Taes Y., Konings P., Van Steen K., De Bacquer D., Goemaere S., Zmierzak H., Crabbe P., Kaufman J.M.* Heritability of blood concentrations of sex-steroids in relation to body composition in young adult male siblings // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2008. – Vol. 69. – P. 129–135.

*Booth F.W., Chakravarthy M.V., Spangenburg E.E.* Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity // *J. Physiol (Lond.).* – 2002. – Vol. 543. – P. 399–411.

*Boss O., Bobbioni-Harsch E., Assimakopoulos-Jeannet F., Muzzin P., Munger R., Giacobino J.P., Golay A.* Uncoupling protein-3 expression in skeletal muscle and free fatty acids in obesity // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1933.

*Bosy-Westphal A., Wolf A., Bührens F., Hitze B., Czech N., Mönig H., Selberg O., Settler U., Pfeuffer M., Schrezenmeir J., Krawczak M., Müller M.J.* Familial influences and obesity-associated metabolic risk factors contribute to the variation in resting energy expenditure: the Kiel Obesity Prevention Study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 1695–1701.

*Bouchard C., An P., Rice T., Skinner J.S., Wilmore J.H., Gagnon J., Pérusse L., Leon A.S., Rao D.C.* Familial aggregation of VO (2max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87. – P. 1003–1008.

*Bouchard C., Daw E.W., Rice T., Pérusse L., Gagnon J., Province M.A., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H.* Familial resemblance for VO (2max) in the sedentary state: the HERITAGE family study // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 252–258.

*Bouchard C., Demirjian A., Malina R.M.* Heritability estimates of somatotype components based upon familial data // *Hum. Hered.* – 1980. – Vol. 30(2). – P. 112–118.

*Bouchard C., Malina R.M.* Genetics for the sport scientist: selected methodological considerations // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 1983. – Vol. 11. – P. 275–305.

*Bouchard C., Malina R.M.* Genetics of physiological fitness and motor performance // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 1983. – Vol. 11. – P. 306–339.

*Bouchard C., Malina R.M., Pérusse L.* Genetics of Fitness and Physical Performance. – Champaign, IL: Human Kinetics, 1997. – 408 p.

*Bouchard C., Rankinen T.* Individual differences in response to regular physical activity // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2001. – Vol. 33. – P. 446–451.

*Bouchard C., Rankinen T., Chagnon Y.C., Rice T., Pérusse L., Gagnon J., Borecki I., An P., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Province M., Rao D.C.* Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 551–559.

*Bouillaud F., Coulpan E., Pecqueur C., Ricquier D.* Homologues of the uncoupling protein from brown adipose tissue (UCP1): UCP2, UCP3, BMCP1 and UCP4 // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1504. – P. 107–119.

*Braissant O., Fougelle F., Scotto C., Dauca M., Wahli W.* Differential expression of peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat // *Endocrinology.* – 1996. – Vol. 137. – P. 354–366.

*Brand M.D., Esteves T.C.* Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3 // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 2. – P. 85–93.

*Braun A., Kammerer S., Maier E., Böhme E., Roscher A.A.* Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor. New tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases // *Immunopharmacology.* – 1996. – Vol. 33. – P. 32–35.

*Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., Rankinen T., Roth S.M., Wolfarth B., Bouchard C.* The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 35–73.

*Brodal P., Ingjer F., Hermansen L.* Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1977. – Vol. 232. – P. 705–712.

*Brooks G.A., Mercier J.* Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the crossover concept // *J. Appl. Physiol.* – 1994. – Vol. 76. – P. 2253–2261.

*Brown N.J., Blais C., Gandhi S.K., Adam A.* ACE Insertion/Deletion Genotype Affects Bradykinin Metabolism // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 373–377.

Brull D., Dhamrait S., Myerson S., Erdmann J., Woods D., World M., Pennell D., Humphries S., Regitz-Zagrosek V., Montgomery H. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1155–1156.

Brunner H.G. MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association // *Ciba Found. Symp.* – 1996. – Vol. 194. – P. 155–164.

Budarf M., Huebner K., Emanuel B., Croce C.M., Copeland N.G., Jenkins N.A., D'Andrea A.D. Assignment of the erythropoietin receptor (*EPOR*) gene to mouse chromosome 9 and human chromosome 19 // *Genomics*. – 1990. – Vol. 8. – P. 575–578.

Buemann B., Schierning B., Toubro S., Bibby B.M., Sorensen T., Dalgaard L., Pedersen O., Astrup A. The association between the val/ala-55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene and exercise efficiency // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 467–471.

Buemi M., Nostro L., Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 299–311.

Bushdid P.B., Osinska H., Waclaw R.R., Molkentin J.D., Yutzey K.E. NFATc3 and NFATc4 Are Required for Cardiac Development and Mitochondrial Function // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1305–1313.

Butcher L.M., Davis O.S., Craig I.W., Plomin R. Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays // *Genes Brain Behav.* – 2008. – Vol. 7. – P. 435–446.

Cai H., Levine M. Modulation of enhancer-promoter interactions by insulators in the *Drosophila* embryo // *Nature*. – 1995. – Vol. 376. – P. 533–536.

Calvo M., Rodas G., Vallejo M., Estruch A., Arcas A., Javierre C., Viscor G., Ventura J.L. Heritability of explosive power and anaerobic capacity in humans // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 218–225.

Cam S., Colakoglu M., Colakoglu S., Sekuri C., Berdeli A. ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2007. – Vol. 47. – P. 234–238.

Cantó C., Gerhart-Hines Z., Feige J.N., Lagouge M., Noriega L., Milne J.C., Elliott P.J., Puigserver P., Auwerx J. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD (+) metabolism and SIRT1 activity // *Nature*. – 2009. – Vol. 458. – P. 1056–1060.

Capon F., Allen M.H., Ameen M., Burden A.D., Tillman D., Barker J.N., Trembath R.C. A synonymous SNP of the corneodesmosin gene leads to increased mRNA stability and demonstrates association with psoriasis across diverse ethnic groups // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 2361–2368.

Carey G., DiLalla D.L. Personality and psychopathology: genetic perspectives // *J. Abnorm. Psychol.* – 1994. – Vol. 103. – P. 32–43.

Carmelli D., Kelly-Hayes M., Wolf P. A., Swan G.E., Jack L.M., Reed T., Guralnik J.M. The contribution of genetic influences to measures of lower-extremity function in older male twins // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 55. – P. 49–53.

Carmelli D., Rosenman R., Chesney M., Fabsitz R., Lee M., Borhani N. Genetic heritability and shared environmental influences of type A measures in the NHLBI Twin Study // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 127. – P. 1041–1052.

Carmen G.Y., Victor S.M. Signaling mechanisms regulating lipolysis // *Cell Signal.* – 2006. – Vol. 18. – P. 401–408.

Carru C., Pes G.M., Deiana L., Baggio G., Franceschi C., Lio D., Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Caruso C. Association between the HFE mutations

and longevity: a study in Sardinian population // *Mech. Ageing Dev.* – 2003. – Vol. 124. – P. 529–532.

*Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D.* Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365.

*Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Taylor A., Poulton R.* Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science.* – 2002. – Vol. 297. – P. 851–854.

*Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 386–389.

*Castorena-Torres F., Mendoza-Cantu A., de León M.B., Cisneros B., Zapata-Pérez O., López-Carrillo L., Salinas J.E., Albores A.* CYP1A2 phenotype and genotype in a population from Carboniferous Region of Coahuila, Mexico // *Toxicol. Lett.* – 2005. – Vol. 156. – P. 331–339.

*Castro M.G., Terrados N., Reguero J.R., Alvarez V., Coto E.* Mitochondrial haplogroup T is negatively associated with the status of elite endurance athlete // *Mitochondrion.* – 2007. – Vol. 7. – P. 354–357.

*Cha B.S., Ciaraldi T.P., Carter L., Nikoulina S.E., Mudaliar S., Mukherjee R., Paterniti J.R. Jr., Henry R.R.* Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) gamma and retinoid X receptor (RXR) agonists have complementary effects on glucose and lipid metabolism in human skeletal muscle // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 444–452.

*Chamberlain N.L., Driver E.D., Miesfeld R.L.* The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function // *Nucleic Acids Res.* – 1994. – Vol. 22. – P. 3181–3186.

*Chan K.Y., Drasgow F.* Toward a theory of individual differences and leadership: understanding the motivation to lead // *J. Appl. Psychol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 481–498.

*Chaouloff F., Laude D., Elghozi J.L.* Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals // *J. Neural. Transm.* – 1989. – Vol. 78. – P. 121–130.

*Charbonneau D.E., Hanson E.D., Ludlow A.T., Delmonico M.J., Hurley B.F., Roth S.M.* ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2008. – Vol. 40. – P. 677–683.

*Chatterjee S., Das N.* Physical and motor fitness in twins // *Jpn. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 45. – P. 519–534.

*Chatterjee S., Das N., Chatterjee P.* The estimation of the heritability of anthropometric measurements // *Appl. Human Sci.* – 1999. – Vol. 18. – P. 1–7.

*Chen C.J., Yu M.W., Wang C.J., Tong S.L., Tien M., Lee T.Y., Lue H.C., Huang F.Y., Lan C.C., Yang K.H.* Chronological changes in genetic variance and heritability of anthropometric characteristics among Chinese twin infants // *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma).* – 1990. – Vol. 39. – P. 479–484.

*Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R.* Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 75. – P. 807–821.

*Cheng S., Volgyi E., Tylavsky F.A., Lyytikainen A., Tormakangas T., Xu L., Cheng S.M., Kroger H., Alen M., Kujala U.M.* Trait-specific tracking and determinants of body

composition: a 7-year follow-up study of pubertal growth in girls // *BMC Med.* – 2009. – Vol. 7. – P. 5.

*Chew C.H., Samian M.R., Najimudin N., Tengku-Muhammad T.S.* Molecular characterisation of six alternatively spliced variants and a novel promoter in human peroxisome proliferator-activated receptor alpha // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 305. – P. 235–243.

*Chicharro J.L., Hoyos J., Gómez-Gallego F., Villa J.G., Bandrés F., Celaya P., Jiménez F., Alonso J.M., Córdova A., Lucia A.* Mutations in the hereditary haemochromatosis gene HFE in professional endurance athletes // *Br. J. Sports Med.* – 2004. – Vol. 38. – P. 418–421.

*Chin E.R.* The role of calcium and calcium / calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity and mitochondrial biogenesis // *Proc. Nutr. Soc.* – 2004. – Vol. 63. – P. 279–286.

*Chin E.R., Olson E.N., Richardson J.A., Yang Q., Humphries C., Shelton J.M., Wu H., Zhu W., Bassel-Duby R., Williams R.S.* A calcineurin-dependent pathway controls skeletal muscle fiber type // *Genes Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 2499–2509.

*Choong C.S., Kempainen J.A., Zhou Z.X., Wilson E.M.* Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion // *Mol. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1527–1535.

*Chow L.S., Greenlund L.J., Asmann Y.W., Short K.R., McCrady S.K., Levine J.A., Nair K.S.* Impact of endurance training on murine spontaneous activity, muscle mitochondrial DNA abundance, gene transcripts, and function // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1078–1089.

*Clapham J.C., Arch J.R., Chapman H., Haynes A., Lister C., Moore G.B., Piercy V., Carter S.A., Lehner I., Smith S.A. et al.* Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean // *Nature.* – 2000. – Vol. 406. – P. 415–418.

*Clarkson P.M., Devaney J.M., Gordish-Dressman H., Thompson P.D., Huba M.J., Urso M., Price T.B. et al.* *ACTN3* genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 154–163.

*Clifford S.C., Astuti D., Hooper L., Maxwell P.H., Ratcliffe P.J., Maher E.R.* The pVHL-associated SCF ubiquitin ligase complex: molecular genetic analysis of elongin B and C, Rbx1 and HIF-1alpha in renal cell carcinoma // *Oncogene.* – 2001. – Vol. 20 (36). – P. 5067–5074.

*Cloninger C.R.* A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 44. – P. 573–588.

*Cloninger C.R., Svrakic D.M.* Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment // *Psychiatry.* – 1997. – Vol. 60. – P. 120–141.

*Coccaro E.F., Bergeman C.S., Kavoussi R.J., Seroczynski A.D.* Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects // *Biol. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 41. – P. 273–284.

*Collin R.W., de Heer A.M., Oostrik J., Pauw R.J., Plantinga R.F., Huygen P.L., Admiraal R., de Brouwer A.P., Strom T.M., Cremers C.W., Kremer H.* Mid-frequency DFNA8/12 hearing loss caused by a synonymous TECTA mutation that affects an exonic splice enhancer // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1430–1436.

*Collins M., Posthumus M., Schwellnus M.P.* The *COL1A1* gene and acute soft tissue ruptures // *Br. J. Sports Med.* – 2009. – DOI:10.1136/bjism.2008.056184.

*Collins M., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Mokone G.G., Hudson D.E., Anastasiades L., Noakes T.D.* The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2004. – Vol. 36. – P. 1314–1320.

- Conway E.M., Collen D., Carmeliet P.* Molecular mechanisms of blood vessel growth // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 507–521.
- Cook E., Leventhal B.* The serotonin system in autism // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1996. – Vol. 8. – P. 348–354.
- Cornelis M.C., El-Sohemy A., Kabagambe E.K., Campos H.* Coffee, CYP1A2 Genotype, and Risk of Myocardial Infarction // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1135–1141.
- Coultas D.B., Hanis C.L., Howard C.A., Skipper B.J., Samet J.M.* Heritability of ventilatory function in smoking and nonsmoking New Mexico Hispanics // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol. 144. – P. 770–775.
- Crabtree G.R.* Calcium, calcineurin, and the control of transcription // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 2313–2316.
- Crabtree G.R.* Generic signals and specific outcomes: signaling through Ca<sup>2+</sup>, calcineurin, and NF-AT // *Cell.* – 1999. – Vol. 96. – P. 611–614.
- Crofts F., Taioli E., Cosma G.N., Currie D., Toniolo P., Garte S.J.* Functional Significance of different human CYP1A1 gene // *Carcinogenesis.* – 1994. – V.15. – P. 2961–2963.
- Dalgaard L.T., Pedersen O.* Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 946–965.
- Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A., van den Brink A.M., Saxena P.R., Riegger G.A., Schunkert H.* Angiotensin converting enzyme in the human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1387–1388.
- Davis M.E., Cai H., McCann L., Fukai T., Harrison D.G.* Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P.1449–1453.
- De Diego C., Opazo S., Murga M.J., Martínez-Castro P.* H63D homozygotes with hyperferritinaemia: Is this genotype, the primary cause of iron overload? // *Eur. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 66–71.
- De Garay A.L., Levine L., Carter J.E.L.* Genetic and anthropological studies of Olympic athletes. – New York: Acad. Press, 1974. – 257 p.
- De Gennaro L., Marzano C., Fratello F., Moroni F., Pellicciari M.C., Ferlazzo F., Costa S., Couyoumdjian A., Curcio G., Sforza E., Malafosse A., Finelli L.A., Pasqualetti P., Ferrara M., Bertini M., Rossini P.M.* The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study // *Ann. Neurol.* – 2008. – Vol. 64. – P. 455–460.
- De la Chapelle A., Sistonen P., Lehtväslaiho H., Ikkala E., Juvonen E.* Familial erythrocytosis genetically linked to erythropoietin receptor gene // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 82–84.
- De Mars G., Windelinckx A., Huygens W., Peeters M.W., Beunen G.P., Aerssens J., Vlietinck R., Thomis M.A.* Genome-wide linkage scan for contraction velocity characteristics of knee musculature in the Leuven Genes for Muscular Strength Study // *Physiol. Genomics.* – 2008. – Vol. 35. – P. 36–44.
- De Mars G., Windelinckx A., Huygens W., Peeters M.W., Beunen G.P., Aerssens J., Vlietinck R., Thomis M.A.* Genome-wide linkage scan for maximum and length-dependent knee muscle strength in young men: significant evidence for linkage at chromosome 14q24.3 // *J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 45. – P. 275–283.
- De Moor M.H., Posthuma D., Hottenga J.J., Willemsen G., Boomsma D.I., De Geus E.J.* Genome-wide linkage scan for exercise participation in Dutch sibling pairs // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1252–1259.

*De Moor M.H., Spector T.D., Cherkas L.F., Falchi M., Hottenga J.J., Boomsma D.I., De Geus E.J.* Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 10. – P. 812–820.

*Deary I.J., Johnson W., Houlihan L.M.* Genetic foundations of human intelligence // *Hum. Genet.* – 2009. – DOI:10.1007/s00439-009-0655-4.

*Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamaki J., Mykkanen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J.* A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 20. – P. 284–287.

*Defoor J., Vanhees L., Martens K., Matthijs G., Van Vlerken A., Zielinska D., Schepers D., Vlietinck R., Fagard R.* The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 527–528.

*Dékány M., Harbula I., Berkes I., Györe I., Falus A., Pucsok J.* The role of insertion allele of angiotensin converting enzyme gene in higher endurance efficiency and some aspects of pathophysiological and drug effects // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13. – P. 2119–2126.

*Delmonico M.J., Kostek M.C., Doldo N.A., Hand B.D., Walsh S., Conway J.M., Carignan C.R., Roth S.M., Hurley B.F.* Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 62. – P. 206–212.

*Delmonico M.J., Zmuda J.M., Taylor B.C., Cauley J.A., Harris T.B., Manini T.M., Schwartz A., Li R., Roth S.M., Hurley B.F., Bauer D.C., Ferrell R.E., Newman A.B.* Health ABC and MrOS Research Groups. Association of the ACTN3 genotype and physical functioning with age in older adults // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 63. – P. 1227–1234.

*Desvergne B., Wahli W.* Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev.* – 1999. – Vol. 20. – P. 649–688.

*Deugnier Y., Loréal O., Carré F., Duvallet A., Zoulim F., Vinel J.P., Paris J.C., Blaison D., Moirand R., Turlin B., Gandon Y., David V., Mégret A., Guinot M.* Increased body iron stores in elite road cyclists // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2002. – Vol. 34. – P. 876–880.

*Devlin B., Daniels M., Roeder K.* The heritability of IQ // *Nature.* – 1997. – Vol. 388. – P. 468–471.

*Dhamrait S.S., Payne J.R., Li P., Jones A., Toor I.S., Cooper J.A., Hawe E., Palmieri J.M., Wootton P. T., Miller G.J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* Variation in bradykinin receptor genes increases the cardiovascular risk associated with hypertension // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1672–1680.

*Dick D.M., Aliev F., Kramer J., Wang J.C., Hinrichs A., Bertelsen S. et al.* Association of CHRM2 with IQ: converging evidence for a gene influencing intelligence // *Behav. Genet.* – 2007. – Vol. 37. – P. 265–272.

*Diet F., Graf C., Mahnke N., Wassmer G., Predel H.G., Palma-Hohmann I., Rost R., Böhm M.* ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 836–842.

*Dionne F.T., Turcotte L., Thibault M.C., Boulay M.R., Skinner J.S., Bouchard C.* Mitochondrial DNA sequence polymorphism, VO<sub>2</sub>(max), and response to endurance training // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1991. – Vol. 23. – P. 177–185.

*Dorsett D.* Distant liaisons: long range enhancer-promoter interactions in Drosophila // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 1999. – Vol. 9. – P. 505–514.

- Douglas S.C., Martinko M.J.* Exploring the role of individual differences in the prediction of workplace aggression // *J. Appl. Psychol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 547–559.
- Druzhevskaya A.M., Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Rogozkin V.A.* Association of the *ACTN3* R577X polymorphism with power athlete status in Russians // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 631–634.
- Duncan G.E., Goldberg J., Noonan C., Moudon A.V., Hurvitz P., Buchwald D.* Unique environmental effects on physical activity participation: a twin study // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3(4). – P. 2019.
- Ebert B.L., Bunn H.F.* Regulation of the erythropoietin gene // *Blood.* – 1999. – Vol. 94. – P. 1864–1877.
- Echegaray M., Rivera I., Wolfarth B., Rankinen T., Pérusse L., Rauramaa R., Bouchard C., Rivera M.A.* Uncoupling protein 3 gene polymorphism and elite endurance athlete status: the Genathlete study // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 378.
- Edwards A., Hammond H.A., Jin L., Caskey C.T., Chakroborty R.* Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups // *Genomics.* – 1992. – Vol. 12. – P. 241–253.
- Eichner J.E., Dunn S.T., Perveen G., Thompson D.M., Stewart K.E., Stroehla B.C.* Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – P. 487–495.
- Ek J., Andersen G., Urhammer S.A., Carstensen B., Borch-Johnsen K., Drivsholm T., Berglund L., Hansen T., Lithell H., Pedersen O.* Studies of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferators-activated receptor-g2 (*PPAR-g2*) gene in relation to insulin sensitivity among glucose tolerant Caucasians // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1170–1176.
- El Haber N., Hill K.D., Cassano A.M., Paton L.M., Macinnis R.J., Cui J.S., Hopper J.L., Wark J.D.* Genetic and environmental influences on variation in balance performance among female twin pairs aged 21–82 years // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 164. – P. 246–256.
- Elsakka N.E., Webster N.R., Galley H.F.* Polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene // *Free Radic. Res.* – 2007. – Vol. 41. – P. 770–778.
- Eto Y., Yonekura K., Sonoda M., Arai N., Sata M., Sugiura S., Takenaka K., Gualberto A., Hixon M.L., Wagner M.W., Aoyagi T.* Calcineurin is activated in rat hearts with physiological left ventricular hypertrophy induced by voluntary exercise training // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 2134–2137.
- Evans D.M., Frazer I.H., Martin N.G.* Genetic and environmental causes of variation in basal levels of blood cells // *Twin Res.* – 1999. – Vol. 2. – P. 250–257.
- Eynon N., Oliveira J., Meckel Y., Sagiv M., Yamin C., Sagiv M., Amir R., Duarte J.A.* The guanine nucleotide binding protein  $\beta$  polypeptide 3 gene C825T polymorphism is associated with elite endurance athletes // *Exp. Physiol.* – 2009. – Vol. 94. – P. 344–349.
- Eynon N., Meckel Y., Sagiv M., Yamin C., Amir R., Sagiv M., Goldhammer E., Duarte J.A., Oliveira J.* Do *PPARGC1A* and *PPARAlpha* polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2009. – DOI:10.1111/j.1600-0838.2009.00930.x.
- Fagard R., Bielen E., Amery A.* Heritability of aerobic power and anaerobic energy generation during exercise // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 70. – P. 357–362.
- Fairbanks L.A., Melega W.P., Jorgensen M.J., Kaplan J.R., McGuire M.T.* Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys // *Neuropsychopharmacology.* – 2001. – Vol. 24. – P. 370–378.

*Fan J., Fossella J., Sommer T., Wu Y., Posner M.* Executive attention: imaging and genetic analysis // *Science*. – 2002. – Vol. 297. – P. 851–854.

*Fanelli M., Filippi E., Sentinelli F., Romeo S., Fallarino M., Buzzetti R., Leonetti F., Baroni M.G.* The Gly482Ser missense mutation of the Peroxisome Proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) gene associates with reduced insulin sensitivity in normal and glucose-intolerant obese subjects // *Dis. Markers*. – 2005. – Vol. 21. – P. 175–180.

*Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A.* Carbamylated erythropoietin ameliorates the metabolic stress induced in vivo by severe chronic hypoxia // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103. – P. 17531–17536.

*Fatini C., Guazzelli R., Manetti P., Battaglini B., Gensini F., Vono R., Toncelli L., Zilli P., Capalbo A., Abbate R., Gensini G.F., Galanti G.* RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 2000. – Vol. 32. – P. 1868–1872.

*Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchihashi Z., Ruddy D.A., Basava A., Dormishian F., Domingo R. Jr., Ellis M.C., Fullan A., Hinton L.M., Jones N.L., Kimmel B.E., Kronmal G.S., Lauer P., Lee V.K., Loeb D.B., Mapa F.A., McClelland E., Meyer N.C. et al.* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis // *Nat. Genet*. – 1996. – Vol. 13. – P. 399–408.

*Ferrara N.* Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor // *J. Mol. Med*. – 1999. – Vol. 77. – P. 527–543.

*Finck B.N., Bernal-Mizrachi C., Han D.H., Coleman T., Sambandam N., LaRiviere L.L., Holloszy J.O., Semenkovich C.F., Kelly D.P.* A potential link between muscle peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$  signaling and obesity-related diabetes // *Cell Metab*. – 2005. – Vol. 1. – P. 133–144.

*Finck B.N., Han X., Courtois M., Amond F., Nerbonne J.M., Kovacs A., Gross R.W., Kelly D.P.* A critical role for PPAR $\alpha$ -mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 2003. – Vol. 100. – P. 1226–1231.

*Finck B.N., Kelly D.P.* PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease // *J. Clin. Invest*. – 2006. – Vol. 116. – P. 615–622.

*Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C., Welch M.J., Bennett M.J., Kovacs A., Han X., Gross R.W., Kozak R., Lopaschuk G.D., Kelly D.P.* The cardiac phenotype induced by PPAR $\alpha$  overexpression mimics that caused by diabetes mellitus // *J. Clin. Invest*. – 2002. – Vol. 109. – P. 121–130.

*Finkel D., McGue M.* Genetic and environmental influences on intraindividual variability in reaction time // *Exp. Aging Res*. – 2007. – Vol. 33. – P. 13–35.

*Finley J.C. Jr., O'Leary M., Wester D., MacKenzie S., Shepard N., Farrow S., Lockette W.* A genetic polymorphism of the alpha2-adrenergic receptor increases autonomic responses to stress // *J. Appl. Physiol*. – 2004. – Vol. 96. – P. 2231–2239.

*Fischer H., Esbjörnsson M., Sabina R.L., Strömberg A., Peyrard-Janvid M., Norman B.* AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects // *J. Appl. Physiol*. – 2007. – Vol. 103. – P. 315–322.

*Fiskerstrand C.E., Lovejoy E.A., Quinn J.P.* An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells // *FEBS Lett*. – 1999. – Vol. 458. – P. 171–174.

*Fisler J.S., Warden C.H.* Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome // *Nutr. Metab. (Lond)*. – 2006. – Vol. 3. – P. 38.

Flavell D.M., Ireland H., Stephens J.W., Hawe E., Acharya J., Mather H., Hurel S.J., Humphries S.E. Peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 582–586.

Flavell D.M., Jamshidi Y., Hawe E., Torra I.P., Taskinen M.R., Frick M.H., Nieminen M.S., Kesaniemi Y.A., Pasternack A., Staels B., Miller G., Humphries S.E., Talmud P.J., S yvanne M. Peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1440–1445.

Floderus-Myrhed B., Pedersen N., Rasmuson I. Assessment of heritability for personality, based on a short-form of the Eysenck Personality Inventory: a study of 12,898 twin pairs // *Behav. Genet.* – 1980. – Vol. 10. – P. 153–162.

Fluck M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli // *J. Exp. Biol.* – 2006. – Vol. 209. – P. 2239–2248.

Fluck M., Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 146. – P. 159–216.

Folland J., Leach B., Little T., Hawker K., Myerson S., Montgomery H., Jones D. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload // *Exp. Physiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 575–579.

Försti A., Jin Q., Altieri A., Johansson R., Wagner K., Enquist K., Grzybowska E., Pamula J., Pekala W., Hallmans G., Lenner P., Hemminki K. Polymorphisms in the KDR and POSTN genes: association with breast cancer susceptibility and prognosis // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 101. – P. 83–93.

Foucher C., Rattier S., Flavell D.M., Talmud P.J., Humphries S.E., Kastelein J.J., Ayyobi A., Pimstone S., Frohlich J., Ansquer J.C., Steiner G. DAIS investigators Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome-proliferator-activated receptors alpha G/C intron 7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes // *Pharmacogenetics*. – 2004. – Vol. 14. – P. 823–829.

Francks C., Fisher S.E., Marlow A.J., MacPhie I.L., Taylor K.E., Richardson A.J., Stein J.F., Monaco A.P. Familial and genetic effects on motor coordination, laterality, and reading-related cognition // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1970–1977.

Franke L., van Bakel H., Fokkens L., de Jong E.D., Egmont-Petersen M., Wijmenga C. Reconstruction of a functional human gene network, with an application for prioritizing positional candidate genes // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 78. – P. 1011–1025.

Frederiksen H., Gaist D., Petersen H.C., Hjelmberg J., McGue M., Vaupel J.W., Christensen K. Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning // *Genet. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 110–122.

Freedman M.L., Reich D., Penney K.L. *et al.* Assessing the impact of population stratification on genetic association studies // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 388–393.

Friend A., DeFries J.C., Wadsworth S.J., Olson R.K. Genetic and environmental influences on word recognition and spelling deficits as a function of age // *Behav. Genet.* – 2007. – Vol. 37. – P. 477–486.

Furnsinn C., Willson T.M., Brunmair B. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$ , a regulator of oxidative capacity, fuel switching and cholesterol transport // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 8–17.

Garner C., Tatu T., Reittie J.E., Littlewood T., Darley J., Cervino S., Farrall M., Kelly P., Spector T.D., Thein S.L. Genetic influences on F cells and other hematologic variables: a twin heritability study // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 342–346.

*Gattullo D., Pagliaro P., Marsh N.A., Losano G.* New insights into nitric oxide and coronary circulation // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 65. – P. 2167–2174.

*Gavin T.P., Drew J.L., Kubik C.J., Pofahl W.E., Hickner R.C.* Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression // *Acta Physiol. (Oxf.)*. – 2007. – Vol. 191. – P. 139–146.

*Gavin T.P., Robinson C.B., Yeager R.C., England J.A., Nifong L.W., Hickner R.C.* Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 19–24.

*Gayagay G., Yu B., Hambly B., Boston T., Hahn A., Celermajer D.S., Trent R.J.* Elite endurance athletes and the ACE I allele – the role of genes in athletic performance // *Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 103. – P. 48–50.

*Gedda L.* Sports and genetics. A study on twins (351 pairs) // *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma)*. – 1960. – Vol. 9. – P. 387–406.

*Gehrke S.G., Herrmann T., Kulaksiz H., Merle U., Bents K., Kaiser I., Riedel H.D., Stremmel W.* Iron stores modulate hepatic hepcidin expression by an HFE-independent pathway // *Digestion*. – 2005. – Vol. 72. – P. 25–32.

*Gelhorn H., Stallings M., Young S., Corley R., Rhee S.H., Christian H., Hewitt J.* Common and specific genetic influences on aggressive and nonaggressive conduct disorder domains // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45. – P. 570–577.

*Gerstein M.B., Bruce C., Rozowsky J.S., Zheng D., Du J., Korbel J.O., Emanuelsson O., Zhang Z.D., Weissman S., Snyder M.* What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition // *Genome Res.* – 2007. – Vol. 17. – P. 669–681.

*Giacaglia V., Nicklas B., Kritchevsky S., Mychalecky J., Messier S., Bleecker E., Pahor M.* Interaction between Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Genotype and Exercise Training on Knee Extensor Strength in Older Individuals // *Int. J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 29. – P. 40–44.

*Gilde A.J., Van Bilsen M.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): regulators of gene expression in heart and skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand.* – 2003. – Vol. 178. – P. 425–434.

*Gille H., Kowalski J., Li B., LeCouter J., Moffat B., Zioncheck T.F., Pelletier N., Ferrara N.* Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor specific vascular endothelial growth factor mutants // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 3222–3230.

*Gillespie N.A., Cloninger C.R., Heath A.C., Martin N.G.* The genetic and environmental relationship between Cloninger's dimensions of temperament and character // *Pers. Individ. Differ.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1931–1946.

*Ginevičienė V., Kasnauskienė J., Kučinskas V.* The ACE I/D polymorphism in Lithuanian professional athletes // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. 363.

*Giovannucci E., Stampfer M.J., Krithivas K., Brown M., Brufsky A., Talcott J., Hennekens C.H., Kantoff P.W.* The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 3320–3323.

*Gomes M.D., Lecker S.H., Jagoe R.T., Navon A., Goldberg A.L.* Atrigin-1, a muscle specific gene F-box protein highly expressed during muscle atrophy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 14440–14445.

*Gómez-Gallego F., Santiago C., González-Freire M., Muniesa C.A., Fernández Del Valle M., Pérez M., Foster C., Lucia A.* Endurance performance: genes or gene combinations? // *Int. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 30. – P. 66–72.

Gonzalez C., Padro C.A., Wolfarth B., Rankinen T., Perusse L., Rauramaa R., Bouchard C., Rivera M.A. *KCNJ11* gene polymorphism and elite endurance athlete status: The Genathlete study // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 378.

Gonzalez-Freire M., Santiago C., Verde Z., Lao J.I., Oivan J., Gómez-Gallego F., Lucia A. Unique among unique. Is it genetically determined? // *Br. J. Sports Med.* – 2008. – DOI:10.1136/bjism.2008.049809.

Gopinathan L., Hannon D.B., Peters J.M., Vanden Heuvel J.P. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha by MDM2 // *Toxicol. Sci.* – 2009. – Vol. 108. – P. 48–58.

Goriyeva S.B., Ahmetov I.I., Vinogradova O.L. *UCP3* gene polymorphism and cardiac growth in response to 1 year of endurance training // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16 (Suppl. 2). – P. 357.

Goswami T., Andrews N.C. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 28494–28498.

Graef I.A., Chen F., Crabtree G.R. NFAT signaling in vertebrate development // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2001. – Vol. 11. – P. 505–512.

Grebe H. Families of athletes // *Acta Gerontol. (Milano)*. – 1956. – Vol. 5. – P. 318–326.

Grebe H. Sport and hereditary constitution // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1955. – Vol. 80. – P. 185–186.

Gregory S.G., Barlow K.F., McLay K.E., Kaul R., Swarbreck D., Dunham A., Scott C.E., Howe K.L., Woodfine K., Spencer C.C., Jones M.C., Gillson C., Searle S., Zhou Y., Koko-cinski F., McDonald L., Evans R., Phillips K., Atkinson A., Cooper R. *et al.* The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1 // *Nature*. – 2006. – Vol. 441. – P. 315–321.

Grimsby J., Lan N.C., Neve R., Chen K., Shih J.C. Tissue distribution of human monoamine oxidase A and B mRNA // *J. Neurochem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 1166–1169.

Gross M. Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1997. – Vol. 20. – P. 186–192.

Gu C., Borecki I., Gagnon J., Bouchard C., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study // *Hum. Biol.* – 1998. – Vol. 70. – P. 77–90.

Guinotte C.L., Burns M.G., Axume J.A., Hata H., Urrutia T.F., Alamilla A., McCabe D., Singgih A., Cogger E.A., Caudill M.A. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – P. 1272–1280.

Günther C., von Hadeln K., Müller-Thomsen T., Alberici A., Binetti G., Hock C., Nitsch R.M., Stoppe G., Reiss J., Gal A., Finckh U. Possible association of mitochondrial transcription factor A (TFAM) genotype with sporadic Alzheimer disease // *Neurosci. Lett.* – 2004. – Vol. 369. – P. 219–223.

Gustafsson T., Puntschart A., Kaijser L., Jansson E., Sundberg C.J. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. 679–685.

Gustafsson T., Rundqvist H., Norrbom J., Rullman E., Jansson E., Sundberg C.J. The influence of physical training on the angiotensin and VEGF-A systems in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 1012–1020.

Hagberg J.M., Ferrell R.E., McCole S.D., Wilund K.R., Moore G.E. VO (2 max) is associated with ACE genotype in postmenopausal women // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 85. – P. 1842–1846.

Hagberg J.M., McCole S.D., Brown M.D., Ferrell R.E., Wilund K.R., Huberty A., Douglass L.W., Moore G.E. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. – P. 1083–1088.

Hallikas O., Palin K., Sinjushina N., Rautiainen R., Partanen J., Ukkonen E., Taipale J. Genome-wide prediction of mammalian enhancers based on analysis of transcription-factor binding affinity // *Cell.* – 2006. – Vol. 124. – P. 47–59.

Hallsall D.J., Luan J., Saker P., Huxtable S., Farooqi I.S., Keogh J., Wareham N.J., O'Rahilly S. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2001. – Vol. 25. – P. 472–477.

Hamada T., Kotani K., Fujiwara S., Sano Y., Domichi M., Tsuzaki K., Sakane N. The common -55 C/T polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57. – P. 410–415.

Hamm H.E. The many faces of G protein signaling // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 669–672.

Hand B.D., McCole S.D., Brown M.D., Park J.J., Ferrell R.E., Huberty A., Douglass L.W., Hagberg J.M. NOS3 gene polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women // *Int. J. Sports Med.* – 2006. – Vol. 27. – P. 951–958.

Handschin C., Rhee J., Lin J., Tarr P.T., Spiegelman B.M. An autoregulatory loop controls peroxisome-proliferators activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  expression in muscle // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100. – P. 7111–7116.

Haq S., Choukroun G., Lim H., Tymitz K.M., del Monte F., Gwathmey J., Grazette L., Michael A., Hajjar R., Force T., Molkentin J.D. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 670–677.

Harlaar N., Butcher L.M., Meaburn E., Sham P., Craig I.W., Plomin R. A behavioural genomic analysis of DNA markers associated with general cognitive ability in 7-year-olds // *J. Child Psychol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1097–1107.

Hauner H., Meier M., Jöckel K.H., Frey U.H., Siffert W. Prediction of successful weight reduction under sibutramine therapy through genotyping of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) C825T polymorphism // *Pharmacogenetics.* – 2003. – Vol. 13. – P. 453–459.

Hawley J.A. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 218–22.

Hayashi Y., Yoshida M., Yamato M., Ide T., Wu Z., Ochi-Shindou M., Kanki T., Kang D., Sunagawa K., Tsutsui H., Nakanishi H. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 8624–8634.

Hayden E.C. Genome sequencing: the third generation // *Nature.* – 2009. – Vol. 457. – P. 768–769.

He Z., Hu Y., Feng L., Bao D., Xi Y., Wen L., Lucia A. Relationship between TFAM gene polymorphisms and endurance capacity in response to training // *Int. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1059–1064.

Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blauw G.J., Susser E.S., Slagboom P. E., Lumey L.H. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 17046–17049.

Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // J. Neurochem. – 1996. – Vol. 66. – P. 2621–2624.

Heintzman N.D., Hon G.C., Hawkins R.D., Kheradpour P., Stark A., Harp L.F., Ye Z., Lee L.K., Stuart R.K., Ching C.W. et al. Histone modifications at human enhancers reflect global cell-type-specific gene expression // Nature. – 2009. – DOI:10.1038/nature07829.

Heinzen E.L., Ge D., Cronin K.D., Maia J.M., Shianna K.V., Gabriel W.N., Welsh-Bohmer K.A., Hulette C.M., Denny T.N., Goldstein D.B. Tissue-Specific Genetic Control of Splicing: Implications for the Study of Complex Traits // PLoS Biol. – 2008. – Vol. 6. – E. 1.

Henderson J., Withford-Cave J.M., Duffy D.L., Cole S.J., Sawyer N.A., Gulbin J.P., Hahn A., Trent R.J., Yu B. The *EPAS1* gene influences the aerobic-anaerobic contribution in elite endurance athletes // Hum. Genet. – 2005. – Vol. 118. – P. 416–423.

Hermansen L., Wachtlova M. Capillary density of skeletal muscle in well-trained and untrained men // J. Appl. Physiol. – 1971. – Vol. 30. – P. 860–863.

Hesselink M.K., Mensink M., Schrauwen P. Human uncoupling protein-3 and obesity: an update // Obes. Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 1429–1443.

Higasa S., Tsujimura M., Hiraoka M., Nakayama K., Yanagisawa Y., Iwamoto S., Kagawa Y. Polymorphism of glutathione S-transferase P1 gene affects human vitamin C metabolism // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – Vol. 364. – P. 708–713.

Hitomi Y., Kizaki T., Katsumura T., Mizuno M., Itoh C.E., Esaki K., Fujioka Y., Takemasa T., Haga S., Ohno H. Effect of moderate acute exercise on expression of mRNA involved in the calcineurin signaling pathway in human skeletal muscle // IUBMB Life. – 2003. – Vol. 55. – P. 409–413.

Hittel D.S., Kraus W.E., Tanner C.J., Houmard J.A., Hoffman E.P. Exercise training increases electron and substrate shuttling proteins in muscle of overweight men and women with the metabolic syndrome // J. Appl. Physiol. – 2005. – Vol. 98. – P. 168–179.

Ho H.P., Olsson M., Westberg L., Melke J., Eriksson E. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol. 24. – P. 502–510.

Ho I.C., Kim J.H., Rooney J.W., Spiegelman B.M., Glimcher L.H. A potential role for the nuclear factor of activated T cells family of transcriptional regulatory proteins in adipogenesis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 15537–15541.

Hoekstra R.A., Bartels M., Boomsma D.I. Heritability of testosterone levels in 12-year-old twins and its relation to pubertal development // Twin Res. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 9. – P. 558–565.

Hoey T., Sun Y.L., Williamson K., Xu X. Isolation of two new members of the NF-AT gene family and functional characterization of the NF-AT proteins // Immunity. – 1995. – Vol. 2. – P. 461–472.

Hogan P. G., Chen L., Nardone J., Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin and NF-AT // Genes Dev. – 2003. – V. 17. – P. 2205–2232.

Holst D., Luquet S., Nogueira V., Kristiansen K., Leverve X., Grimaldi P.A. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferators-activated receptor delta in fatty acid catabolism in skeletal muscle // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – Vol. 1633. – P. 43–50.

Hong Y., Gagnon J., Rice T., Pérusse L., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Bouchard C., Rao D.C. Familial resemblance for free androgens and androgen glucuronides in sedentary black and white individuals: the HERITAGE Family Study. *Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics // J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 170. – P. 485–492.

Hood D.A., Irrcher I., Ljubicic V., Joseph A.M. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle // *J. Exp. Biol.* – 2006. – Vol. 209. – P. 2265–2275.

Hopkinson N.S., Eleftheriou K.I., Payne J., Nickol A.H., Hawe E., Moxham J., Montgomery H., Polkey M.I. +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 912–917.

Hopkinson N.S., Nickol A.H., Payne J., Hawe E., Man W.D., Moxham J., Montgomery H., Polkey M.I. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 395–399.

Hoppeler H., Klossner S., Flück M. Gene Expression in Working Skeletal Muscle // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 618. – P. 245–254.

Horowitz J.F., Leone T.C., Feng W., Kelly D.P., Klein S. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPAR $\alpha$  in the metabolic response to training // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 279. – P. 348–355.

Hottenga J.J., Whitfield J.B., de Geus E.J., Boomsma D.I., Martin N.G. Heritability and stability of resting blood pressure in Australian twins // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 9. – P. 205–209.

Houck K.A., Leung D.W., Rowland A.M., Winer J., Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol. 267. – P. 26031–26037.

Hruskovicová H., Dzurenková D., Selingerová M., Bohus B., Timkanicová B., Kovács L. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2006. – Vol. 46. – P. 509–513.

Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is mediated by an O<sub>2</sub>-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 7987–7992.

Hudson D.E., Mokone G.G., Noakes T.D., Collins M. The -55 C/T polymorphism within the UCP3 gene and performance during the South African Ironman Triathlon // *Int. J. Sports Med.* – 2004. – Vol. 25. – P. 427–432.

Hudziak J.J., van Beijsterveldt C.E., Bartels M., Rietveld M.J., Rettew D.C., Derks E.M., Boomsma D.I. Individual differences in aggression: genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins // *Behav. Genet.* – 2003. – Vol. 33. – P. 575–589.

Huentelman M.J., Papassotiropoulos A., Craig D.W., Hoernkli F.J., Pearson J.V., Huynh K.D., Corneveaux J., Hänggi J., Mondadori C.R., Buchmann A., Reiman E.M., Henke K., de Quervain D.J., Stephan D.A. Calmodulin-binding transcription activator 1 (CAMTA1) alleles predispose human episodic memory performance // *Hum. Mol. Genet.* – 2007. – Vol. 16. – P. 1469–1477.

Hulver M.W., Berggren J.R., Carper M.J., Miyazaki M., Ntambi J.M., Hoffman E.P., Thyfault J.P., Stevens R., Dohm G.L., Houmard J.A., Muoio D.M. Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 2. – P. 251–261.

Hunt M.S., Katzmarzyk P. T., Pérusse L., Rice T., Rao D.C., Bouchard C. Familial resemblance of 7-year changes in body mass and adiposity // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 507–517.

Huygens W., Thomis M.A., Peeters M.W., Vlietinck R.F., Beunen G.P. Determinants and upper-limit heritabilities of skeletal muscle mass and strength // *Can. J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 186–200.

Ingelsson E., Larson M.G., Vasan R.S., O'Donnell C.J., Yin X., Hirschhorn J.N., Newton-Cheh C., Drake J.A., Musone S.L., Heard-Costa N.L., Benjamin E.J., Levy D., Atwood L.D., Wang T.J., Kathiresan S. Heritability, linkage and genetic associations of exercise treadmill test responses // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2917–2924.

Ingjer F. Capillary supply and mitochondrial content of different skeletal muscle fiber types in untrained and endurance-trained men. A histochemical and ultrastructural study // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1979. – Vol. 40. – P. 197–209.

International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome // *Nature.* – 2005. – Vol. 437. – P. 1299–1320.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // *Nature.* – 2004. – Vol. 431. – P. 931–945.

Irrcher I., Ljubcic V., Kirwan A.F., Hood D.A. AMP-activated protein kinase-regulated activation of the PGC-1 $\alpha$  promoter in skeletal muscle cells // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3. – P. 3614.

Isen J.D., Baker L.A., Raine A., Bezdjian S. Genetic and environmental influences on the junior temperament and character inventory in a preadolescent twin sample // *Behav. Genet.* – 2009. – Vol. 39. – P. 36–47.

Ishii K.A., Fumoto T., Iwai K., Takeshita S., Ito M., Shimohata N., Aburatani H., Taketani S., Lelliott C.J., Vidal-Puig A., Ikeda K. Coordination of PGC-1 $\beta$  and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 259–266.

Iyer N.V., Kotch L.E., Agani F., Leung S.W., Laughner E., Wenger R.H., Gassmann M., Gearhart J.D., Lawler A.M., Yu A.Y., Semenza G.L. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  // *Genes Dev.* – 1998. – Vol. 12. – P. 149–162.

Jacob S., Stumvoll M., Becker R., Koch M., Nielsen M., Loblein K., Maerker E., Volk A., Renn W., Balletshofer B., Machicao F., Ret K., Haring H.U. The PPAR $\gamma$ 2 polymorphism Pro12Ala is associated with better insulin sensitivity in the offspring of type 2 diabetic patients // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 413–416.

Jamshidi Y., Montgomery H.E., Hense H-W., Myerson S.G., Torra I.P., Staels B., World M.J., Doering A., Erdmann J., Hengstenberg C., Humphries S.E., Schunkert H., Flavell D.M. Peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 950–955.

Jang K.L., Livesley W.J., Vernon P.A. Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study // *J. Pers.* – 1996. – Vol. 64. – P. 577–591.

Jelakovic B., Kuzmanic D., Milicic D., Laganovic M., Roncevic T., Sertic J., Stavljenic-Rukavina A. Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and circadian blood pressure (BP) changes on left ventricle (LV) mass in competitive oarsmen // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – P. 182A.

Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 104. – P. 139–217.

*Jobling M.A., Tyler-Smith C.* The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age // *Nat. Rev. Genet.* – 2003. – Vol. 4. – P. 598–612.

*John O.P., Gross J.J.* Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development // *J. Pers.* – 2004. – Vol. 72. – P. 1301–1333.

*Jones E.S., Vinh A., McCarthy C.A., Gaspari T.A., Widdop R.E.* AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 120. – P. 292–316.

*Jordan B.D., Relkin N.R., Ravdin L.D., Jacobs A.R., Bennett A., Gandy S.* Apolipoprotein E epsilon4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 136–140.

*Juwonen E., Ikkala E., Fyhrquist F., Ruutu T.* Autosomal dominant erythrocytosis caused by increased sensitivity to erythropoietin // *Blood.* – 1991. – Vol. 78. – P. 3066–3069.

*Kabbaj M.* Neurobiological bases of individual differences in emotional and stress responsiveness: high responders-low responders model // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 1009–1012.

*Kagaya Y., Kanno Y., Takeyama D., Ishide N., Maruyama Y., Takahashi T., Ido T., Takishima T.* Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. A quantitative autoradiographic study // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 1353–1361.

*Kahara T., Takamura T., Hayakawa T., Nagai Y., Yamaguchi H., Katsuki T., Katsuki K., Katsuki M., Kobayashi K.* PPARgamma gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52. – P. 209–212.

*Kaminsky Z.A., Tang T., Wang S.C., Ptak C., Oh G.H., Wong A.H., Feldcamp L.A., Virtanen C., Halfvarson J., Tijsk C., McRae A.F., Visscher P.M., Montgomery G.W., Gottesman I.I., Martin N.G., Petronis A.* DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins // *Nat. Genetics.* – 2009. – Vol. 41. – P. 240–245.

*Kanazawa H., Otsuka T., Hirata K., Yoshikawa J.* Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD // *Chest.* – 2002. – Vol. 121. – P. 697–701.

*Kanki T., Ohgaki K., Gaspari M., Gustafsson C.M., Fukuoh A., Sasaki N., Hamasaki N., Kang D.* Architectural role of mitochondrial transcription factor A in maintenance of human mitochondrial DNA // *Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 9823–3498.

*Kasickioglu E., Kayserilioglu A., Ciloglu F., Akhan H., Oflaz H., Yildiz S., Peker I.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, left ventricular remodeling, and exercise capacity in strength-trained athletes // *Heart Vessels.* – 2004. – Vol. 19. – P. 287–293.

*Katzmarzyk P.T., Malina R.M., Pérusse L., Rice T., Province M.A., Rao D.C., Bouchard C.* Familial resemblance in fatness and fat distribution // *Am. J. Hum. Biol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 395–404.

*Kazemi-Esfarjani P., Trifiro M.A., Pinsky L.* Evidence for a recessive function of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor: possible pathogenetic relevance for the (CAG) n-expanded neuronopathies // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol. 4. – P. 523–527.

*Keller M.C., Coventry W.L., Heath A.C., Martin N.G.* Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design // *Behav. Genet.* – 2005. – Vol. 35. – P. 707–721.

*Kerkel K., Spadola A., Yuan E., Kosek J., Jiang L., Hod E., Li K., Murty V. V., Schupf N., Vilain E., Morris M., Haghighi F., Tycko B.* Genomic surveys by methylation-sensitive SNP

analysis identify sequence-dependent allele-specific DNA methylation // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 904–908.

*Khoschnau S., Melhus H., Jacobson A., Rahme H., Bengtsson H., Ribom E., Grundberg E., Mallmin H., Michaëlsson K.* Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations // *Am. J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 2432–2436.

*Kidd J.M., Cooper G.M., Donahue W.F., Hayden H.S., Sampas N., Graves T., Hansen N., Teague B., Alkan C., Antonacci F., Haugen E., Zerr T., Yamada N.A., Tsang P., Newman T.L., Tüzün E., Cheng Z., Ebling H.M., Tusneem N., David R. et al.* Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 56–64.

*Kim S.J., Young L.J., Gonen D., Veenstra-VanderWeele J., Courchesne R., Courchesne E., Lord C., Leventhal B.L., Cook E.H. Jr., Insel T.R.* Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 7. – P. 503–507.

*Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W., Sauna Z.E., Calcagno A.M., Ambudkar S.V., Gottesman M.M.* A «silent» polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity // *Science.* – 2007. – Vol. 315. – P. 525–528.

*Kimura T., Yokoyama T., Matsumura Y., Yoshiike N., Date C., Muramatsu M., Tanaka H.* NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 355–360.

*Klee C.B., Draetta G.F., Hubbard M.J.* Calcineurin // *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* – 1988. – Vol. 61. – P. 149–200.

*Komi P.V., Klissouras V., Karvonen E.* Genetic variation in neuromuscular performance // *Int. Ztschr. Angew. Physiol.* – 1973. – Vol. 31 – P. 289–304.

*Komi P. V., Viitasalo J.H., Havu M., Thorstensson A., Sjödín B., Karlsson J.* Skeletal muscle fibres and muscle enzyme activities in monozygous and dizygous twins of both sexes // *Acta Physiol. Scand.* – 1977. – Vol. 100. – P. 385–392.

*Kovar R.* Pohilova, vykonnost a deditnost // *Sbornik Vedecke rady u GSTY Olimpia.* – Praha, 1979. – P.104–126.

*Kovar R.* Prispevek ke studiu geneticke, podmienenost: lidske motoriky. – Autoreferat disertace k ziskani vedecke hodnosti kandidata biologickych ved. – Praha, 1974. – 19 s.

*Kovar R.* The conception, structure and frequency of the sports talent in a population // *Sport Kinetics '97. Theories of Human Motor Performance and their Reflections in Practice.* – Germany, Magdeburg, 1997. – P. 96–97.

*Krämer D.K., Ahlsén M., Norrbom J., Jansson E., Hjeltnes N., Gustafsson T., Krook A.* Human skeletal muscle fibre type variations correlate with PPAR alpha, PPAR delta and PGC-1 alpha mRNA // *Acta Physiol. (Oxf.).* – 2006. – Vol. 188. – P. 207–216.

*Krawczak M., Cooper D.N.* Mutational processes in pathology and evolution. In: «Human genome evolution»/Ed. by M. Jackson, T. Strachan, G. Dover // *BIOS Sci. Publ.* – 1996. – P. 1–34.

*Kremen W.S., Jacobsen K.C., Xian H., Eisen S.A., Eaves L.J., Tsuang M.T., Lyons M.J.* Genetics of verbal working memory processes: a twin study of middle-aged men // *Neuropsychology.* – 2007. – Vol. 21. – P. 569–580.

*Krithivas K., Yurgalvitch S.M., Mohr B.A., Wilcox C.J., Batter S.J., Brown M., Longcope C., McKinlay J.B., Kantoff P.W.* Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men // *J. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 137–142.

*Kuijper E.A., Lambalk C.B., Boomsma D.I., van der Sluis S., Blankenstein M.A., de Geus E.J., Posthuma D.* Heritability of reproductive hormones in adult male twins // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2153–2159.

*Kukuwitis A., Georgiou I., Bouba I., Tsirka A., Giannouli C.H., Yapijakis C., Tarlatzis B., Bontis J., Lolis D., Sofikitis N., Papadimas J.* Association of oestrogen receptor alpha polymorphisms and androgen receptor CAG trinucleotide repeats with male infertility: a study in 109 Greek infertile men // *Int. J. Androl.* – 2002. – Vol. 25. – P. 149–152.

*Kuntsi J., Rogers H., Swinard G., Börger N., van der Meere J., Rijdsdijk F., Asherson P.* Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation // *Psychol. Med.* – 2006. – Vol. 36. – P. 1613–1624.

*Kupper N., Willemsen G., Riese H., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.* Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 80–85.

*Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M., FitzHugh W., Funke R., Gage D., Harris K. et al. International Human Genome Sequencing Consortium.* Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 860–921.

*Lanfear D.E., McLeod H.L.* Pharmacogenetics: using DNA to optimize drug therapy // *Am. Fam. Physician.* – 2007. – Vol. 76. – P. 1179–1182.

*Laukkanen O., Pihlajamaki J., Lindstrom J., Eriksson J., Valle T.T., Hämäläinen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Tuomilehto J., Uusitupa M., Laakso M.* Finnish Diabetes Prevention Study Group. Polymorphisms of the SUR1 (*ABCC8*) and Kir6.2 (*KCNJ11*) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 6286–6290.

*Lebrón J.A., Bennett M.J., Vaughn D.E., Chirino A.J., Snow P.M., Mintier G.A., Feder J.N., Bjorkman P.J.* Crystal structure of the hemochromatosis protein HFE and characterization of its interaction with transferrin receptor // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 111–123.

*Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B.* Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 571–580.

*Lehman J.J., Barger P. M., Kovacs A., Saffitz J.E., Medeiros D.M., Kelly D.P.* PPAR $\gamma$  coactivator-1 (PGC-1) promotes cardiac mitochondrial biogenesis // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 847–856.

*Lehman J.J., Boudina S., Banke N.H., Sambandam N., Han X., Young D.M., Leone T.C., Gross R.W., Lewandowski E.D., Abel E.D., Kelly D.P.* The transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  is essential for maximal and efficient cardiac mitochondrial fatty acid oxidation and lipid homeostasis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 185–196.

*Leone T.C., Lehman J.J., Finck B.N., Schaeffer P.J., Wende A.R., Boudina S., Courtois M., Wozniak D.F., Sambandam N., Bernal-Mizrachi C., Chen Z., Holloszy J.O., Medeiros D.M., Schmidt R.E., Saffitz J.E., Abel E.D., Semenkovich C.F., Kelly D.P.* PGC-1 $\alpha$  deficient mice exhibit multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis // *PLoS Biol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 672–687.

*Lesage R., Simoneau J.A., Jobin J., Leblanc J., Bouchard C.* Familial resemblance in maximal heart rate, blood lactate and aerobic power // *Hum. Hered.* – 1985. – Vol. 35. – P. 182–189.

Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S., Benjamin J., Müller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. – 1996. – Vol. 274. – P. 1527–1531.

Lesch K.P., Wolozin B.L., Estler H.C. Murphy D.L., Riederer P. Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter // *J. Neurol. Trans.* – 1993. – Vol. 91. – P. 67–72.

Lettre G., Jackson A.U., Gieger C., Schumacher F.R., Berndt S.I., Sanna S., Eyheramendy S., Voight B.F., Butler J.L., Guiducci C. et al. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 584–591.

Li X., Quiñones M.J., Wang D., Bulnes-Enriquez I., Jimenez X., De La Rosa R., Aurea G.L., Taylor K.D., Hsueh W.A., Rotter J.I., Yang H. Genetic effects on obesity assessed by bivariate genome scan: the Mexican-American coronary artery disease study // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14. – P. 1192–1200.

Liesa M., Borda-d'Agua B., Medina-Gómez G., Lelliott C.J., Paz J.C., Rojo M., Palacín M., Vidal-Puig A., Zorzano A. Mitochondrial fusion is increased by the nuclear coactivator PGC-1beta // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3. – P. 3613.

Lin J., Wu H., Tarr P. T., Zhang C.Y., Wu Z., Boss O., Michael L.F., Puigserver P., Isotani E., Olson E.N., Lowell B.B., Bassel-Duby R., Spiegelman B.M. Transcriptional coactivator PGC-1 drives the formation of slow-twitch muscle fibres // *Nature*. – 2002. – Vol. 418. – P. 797–801.

Ling C., Poulsen P., Carlsson E., Ridderstrale M., Almgren P., Wojtaszewski J., Beck-Nielsen H., Groop L., Vaag A. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  gene expression in twins // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1518–1526.

Ling C., Wegner L., Andersen G., Almgren P., Hansen T., Pedersen O., Groop L., Vaag A., Poulsen P. Impact of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator-1beta (PGC-1beta) Ala203Pro polymorphism on in vivo metabolism, PGC-1beta expression and fibre type composition in human skeletal muscle // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 1615–1620.

Linkenkaer-Hansen K., Smit D.J., Barkil A., van Beijsterveldt T.E., Brussaard A.B., Boomsma D.I., van Ooyen A., de Geus E.J. Genetic contributions to long-range temporal correlations in ongoing oscillations // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27. – P. 13882–13889.

Lippi G., Favaloro E.J., Guidi G.C. The genetic basis of human athletic performance. Why are psychological components so often overlooked? // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586 (Pt. 12). – P. 3017.

Lippi G., Longo U.G., Maffulli N. *Genetics and sports* // *Br. Med. Bull.* – 2009. – DOI:10.1093/bmb/ldp007.

Little J., Higgins J.P., Ioannidis J.P., Moher D., Gagnon F., von Elm E., Khoury M.J., Cohen B., Davey-Smith G., Grimshaw J., Scheet P., Gwinn M., Williamson R.E. et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement // *Eur. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 37–55.

Liu L.X., Lu H., Luo Y., Date T., Belanger A.J., Vincent K.A., Akita G.Y., Goldberg M., Cheng S.H., Gregory R.J., Jiang C. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia-inducible factor 1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 291. – P. 908–914.

Liu Y., Leri A., Li B., Wang X., Cheng W., Kajstura J., Anversa P. Angiotensin II stimulation in vitro induces hypertrophy of normal and postinfarcted ventricular myocytes // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1145–1159.

Liu Y.J., Liu P. Y., Long J., Lu Y., Elze L., Recker R.R., Deng H.W. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families // *Physiol. Genomics.* – 2005. – Vol. 22. – P. 197–203.

Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C., Ulmanen I., Melen K., Julkunen I., Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34. – P. 4202–4210.

Loviscach M., Rehman N., Carter L., Mudaliar S., Mohadeen P., Ciaraldi T.P., Veerkamp J.H., Henry R.R. Distribution of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43. – P. 304–311.

Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 227–237.

Lubahn D.B., Brown T.R., Simental J.A., Higgs H.N., Migeon C.J., Wilson E.M., French F.S. Sequence of the intron / exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 9534–9538.

Lucia A., Gómez-Gallego F., Barroso I., Rabadan M., Bandres F., San Juan A.F., Chicharro J.L., Ekelund U., Brage S., Earnest C.P., Wareham N.J., Franks P. W. *PPARGC1A* genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 344–348.

Lucia A., Gómez-Gallego F., Chicharro J.L., Hoyos J., Celaya K., Córdova A., Villa G., Alonso J.M., Barriopedro M., Pérez M., Earnest C.P. Is there an association between *ACE* and *CKMM* polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? // *Int. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 26. – P. 442–447.

Lucia A., Gómez-Gallego F., Santiago C. *ACTN3* genotype in professional endurance cyclists // *Int. J. Sports Med.* – 2006. – Vol. 27. – P. 880–884.

Lucia A., Oliván J., Gómez-Gallego F., Santiago C., Montil M., Foster C. Citius and longius (faster and longer) with no alpha-actinin-3 in skeletal muscles? // *Br. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 41. – P. 616–617.

Lung C.C., Chan E.K., Zuraw B.L. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 99. – P. 134–146.

Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D., Fredenrich A., Melki J., Rassoulzadegan M., Grimaldi P.A. Peroxisome proliferators-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2299–2301.

MacArthur D.G., North K.N. A gene for speed? The evolution and function of  $\alpha$ -actinin-3 // *BioEssays.* – 2004. – Vol. 26. – P. 786–795.

Maes H.H., Beunen G.P., Vlietinck R.F., Neale M.C., Thomis M., Vanden Eynde B., Lysens R., Simons J., Derom C., Derom R. Inheritance of physical fitness in 10-yr-old twins and their parents // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1479–1491.

Maes H.H., Neale M.C., Eaves L.J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity // *Behav. Genet.* – 1997. – Vol. 27. – P. 325–351.

*Mahley R.W., Ji Z.S.* Remnant lipoprotein metabolism: Key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // *J. Lipid Res.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1–16.

*Mahoney D.J., Parise G., Melov S., Safdar A., Tarnopolsky M.A.* Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1498–1500.

*Malina R.M., Mueller W.H.* Genetic and environmental influences on the strength and motor performance of Philadelphia school children // *Hum. Biol.* – 1981. – Vol. 53. – P. 163–179.

*Maquat L.E.* Nonsense-mediated mRNA decay: splicing, translation and mRNP dynamics // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 89–99.

*Marban E., Kitakaze M., Kusuoka H., Porterfield J.K., Yue D.T., Chacko V.P.* Intracellular free calcium concentration measured with <sup>19</sup>F NMR spectroscopy in intact ferret hearts // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1987. – Vol. 84. – P. 6005–6009.

*Maridaki M.* Heritability of neuromuscular performance and anaerobic power in pre-adolescent and adolescent girls // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2006. – Vol. 46. – P. 540–547.

*Markan S., Sachdeva M., Sehrawat B.S., Kumari S., Jain S., Khullar M.* MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians // *Mol. Cell. Biochem.* – 2007. – Vol. 302. – P. 125–131.

*Marx N., Sukhova G.K., Collins T., Libby P., Plutzky J.* PPAR $\alpha$  activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3125–3131.

*Mason S., Johnson R.S.* The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 618. – P. 229–244.

*Masud S., Ye S.* Effect of the peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  gene Pro-12Ala variant on body mass index: a meta-analysis // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 773–780.

*Masugi J., Tamori Y., Mori H., Koike T., Kasuga M.* Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferators activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 268. – P. 178–182.

*Masuo K., Katsuya T., Kawaguchi H., Fu Y., Rakugi H., Ogihara T., Tuck M.L.* Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1084–1091.

*Mathai A.S., Bonen A., Benton C.R., Robinson D.L., Graham T.E.* Rapid exercise-induced changes in PGC-1 $\alpha$  mRNA and protein in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1098–1105.

*Mayfield R.K., Shimojo N., Jaffa A.A.* Skeletal muscle kallikrein: potential role in metabolic regulation // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45 (Suppl. 1). – P. 20–23.

*McCarroll S.A., Hadnott T.N., Perry G.H., Sabeti P.C., Zody M.C., Barrett J.C., Dallaire S., Gabriel S.B., Lee C., Daly M.J., Altshuler D.M.; International HapMap Consortium.* Common deletion polymorphisms in the human genome // *Nat. Genetics.* – 2006. – Vol. 38. – P. 86–92.

*McClearn G.E., Svartengren M., Pedersen N.L., Heller D.A., Plomin R.* Genetic and environmental influences on pulmonary function in aging Swedish twins // *J. Gerontol.* – 1994. – Vol. 49. – P. 264–268.

*McComas A.J.* Skeletal Muscle: Form and Function. – Champaign, IL: Human Kinetics, 1996.

*McConnell G.K., Kingwell B.A.* Does nitric oxide regulate skeletal muscle glucose uptake during exercise? // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2006. – Vol. 34. – P. 36–41.

*McLoughlin G., Ronald A., Kuntsi J., Asherson P., Plomin R.* Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components // *J. Abnorm. Child. Psychol.* – 2007. – Vol. 35. – P. 999–1008.

*Meirhaeghe A., Crowley V., Lenaghan C., Lelliott C., Green K., Stewart A., Hart K., Schinner S., Sethi J.K., Yeo G., Brand M.D., Cortright R.N., O'Rahilly S., Montague C., Vidal-Puig A.J.* Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 373. – P. 155–165.

*Mifsud A., Choon A.T., Fang D., Yong E.L.* Prostate-specific antigen, testosterone, sex-hormone binding globulin and androgen receptor CAG repeat polymorphisms in subfertile and normal men // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – Vol. 7. – P. 1007–1013.

*Milkiewicz M., Hudlicka O., Verhaeg J., Egginton S. Brown M.D.* Differential expression of Flk-1 and Flt-1 in rat skeletal muscle in response to chronic ischaemia: favourable effect of muscle activity // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 2003. – Vol. 105. – P. 473–482.

*Mills M., Yang N., Weinberger R., Vander Woude D.L., Beggs A.H., Easteal S., North K.* Differential expression of the actin-binding proteins,  $\alpha$ -actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol. 10. – P. 1335–1346.

*Mills R.E., Luttig C.T., Larkins C.E., Beauchamp A., Tsui C., Pittard W.S., Devine S.E.* An initial map of insertion and deletion (INDEL) variation in the human genome // *Genome Res.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1182–1190.

*Missitzi J., Geladas N., Klissouras V.* Heritability in neuromuscular coordination: implications for motor control strategies // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 2004. – Vol. 36. – P. 233–240.

*Mitsumori K., Terai A., Oka H., Segawa T., Ogura K., Yoshida O., Ogawa O.* Androgen receptor CAG repeat length polymorphisms in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth // *Prostate.* – 1999. – Vol. 41. – P. 253–257.

*Moazed D.* Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence // *Nature.* – 2009. – Vol. 457. – P. 413–420.

*Mokone G.G., Gajjar M., September A.V., Schwellnus M.P., Greenberg J., Noakes T.D., Collins M.* The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achilles tendon injuries // *Am. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 1016–1021.

*Mokone G.G., Schwellnus M.P., Noakes T.D., Collins M.* The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2006. – Vol. 16. – P. 19–26.

*Molkentin J.D., Lu J.R., Antos C.L., Markham B., Richardson J., Robbins J., Grant S.R., Olson E.N.* A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy // *Cell.* – 1998. – Vol. 93. – P. 215–228.

*Molkentin J.D.* Calcineurin and beyond: cardiac hypertrophic signaling // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 731–738.

*Montgomery H.E., Clarkson P., Dollery C.M., Prasad K., Losi M.A., Hemingway H., Statters D., Jubb M., Girvain M., Varnava A., World M., Deanfield J., Talmud P., McEwan J.R., McKenna W.J., Humphries S.* Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 741–747.

Montgomery H.E., Marshall R., Hemingway H., Myerson S., Clarkson P., Dollery C., Hayward M., Holliman D.E., Jubb M., World M., Thomas E.L., Brynes A.E., Saeed N., Barnard M., Bell J.D., Prasad K., Rayson M., Talmud P.J., Humphries S.E. Human gene for physical performance // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 221–222.

Moore M.L., Wang G.L., Belaguli N.S., Schwartz R.J., McMillin J.B. GATA-4 and serum response factor regulate transcription of the muscle-specific carnitine palmitoyltransferase I beta in rat heart // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 1026–1033.

Mootha V.K., Lindgren C.M., Eriksson K.F., Subramanian A., Sihag S., Lehar J., Puigserver P., Carlsson E., Ridderstråle M., Laurila E., Houtis N., Daly M.J., Patterson N., Mesirov J.P., Golub T.R., Tamayo P., Spiegelman B., Lander E.S., Hirschhorn J.N., Altshuler D., Groop L.C. PGC-1 $\alpha$ -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 34. – P. 267–273.

Moran C.N., Scott R.A., Adams S.M., Warrington S.J., Jobling M.A., Wilson R.H., Goodwin W.H., Georgiades E., Wolde B., Pitsiladis Y.P. Y chromosome haplogroups of elite Ethiopian endurance runners // *Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 115. – P. 492–497.

Moran C.N., Yang N., Bailey M.E., Tsiokanos A., Jamurtas A., MacArthur D.G., North K., Pitsiladis Y.P., Wilson R.H. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 15. – P. 88–93.

Morrison T.B., Weis J.J., Wittwer C.T. Quantification of Low-Copy Transcripts by Continuous SYBR Green I Monitoring during Amplification // *BioTechniques*. – 1998. – Vol. 24. – P. 954–962.

Mortensen O.H., Frandsen L., Schjerling P., Nishimura E., Grunnet N. PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$  have both similar and distinct effects on myofiber switching toward an oxidative phenotype // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291. – P. 807–816.

Mosser H. Über die Vererbung der Sportlichen Fähigkeiten: inaugural // *Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin*. – München, 1960. – 129 s.

Mudaliar S., Chang A.R., Henry R.R. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications // *Endocr. Pract.* – 2003. – Vol. 9. – P. 406–416.

Mullis K.B. The unusual origin of the polymerase chain reaction // *Sci. Am.* – 1990. – Vol. 262. – P. 56–65.

Muniesa C.A., González-Freire M., Santiago C., Lao J.I., Buxens A., Rubio J.C., Martín M.A., Arenas J., Gomez-Gallego F., Lucia A. World-class performance in lightweight rowing: Is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes // *Br. J. Sports Med.* – 2008. – DOI:10.1136/bjism.2008.051680.

Muoio D.M., Koves T.R. Skeletal muscle adaptation to fatty acid depends on coordinated actions of the PPARs and PGC1  $\alpha$ : implications for metabolic disease // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32. – P. 874–883.

Murakami H., Ota A., Simojo H., Okada M., Ajisaka R., Kuno S. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability // *Jpn. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 52. – P. 247–256.

Murphey L.J., Gainer J.V., Vaughan D.E., Brown N.J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 829–832.

Mustelin L., Silventoinen K., Pietiläinen K., Rissanen A., Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2009. – Vol. 33. – P. 29–36.

*Mutch D.M., Wahli W., Williamson G.* Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1602–1616.

*Myerson S., Hemingway H., Budget R., Martin J., Humphries S., Montgomery H.* Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87. – P. 1313–1316.

*Nagai Y., Yonemitsu S., Erion D.M., Iwasaki T., Stark R., Weismann D., Dong J., Zhang D., Jurczak M.J., Löffler M.G., Cresswell J., Yu X.X., Murray S.F., Bhanot S., Monia B.P., Bogan J.S., Samuel V., Shulman G.I.* The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 beta in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance // *Cell Metab.* – 2009. – Vol. 9. – P. 252–264.

*Nathan C., Xie Q.* Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // *Cell.* – 1994. – Vol. 79. – P. 915–918.

*Nazarov I.B., Woods D.R., Montgomery H.E., Shneider O.V., Kazakov V.I., Tomilin N.V., Rogozkin V.A.* The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 9. – P. 797–801.

*Newsholme E.A., Acworth I.N., Blomstrand E.* Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise // *Advances in Myochemistry*/Ed. G. Benzi London: John Libbey Eurotext, 1987. – P. 127–133.

*Newton-Cheh C., Eijgelsheim M., Rice K.M., de Bakker P. I., Yin X., Estrada K., Bis J.C., Marcianti K., Rivadeneira F., Noseworthy P. A., Sotoodehnia N., Smith N.L., Rotter J.I., Kors J.A., Witteman J.C., Hofman A., Heckbert S.R., O'Donnell C.J., Uitterlinden A.G., Psaty B.M., Lumley T., Larson M.G., Stricker B.H.* Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 399–406.

*Nguyen T.V., Howard G.M., Kelly P.J., Eisman J.A.* Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? // *Am. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147. – P. 3–16.

*Nicklas B.J., van Rossum E.F., Berman D.M., Ryan A.S., Dennis K.E., Shuldiner A.R.* Genetic variation in the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2172–2176.

*Nielsen E.M., Hansen L., Carstensen B., Echwald S.M., Drievholm T., Glümer C., Thorsteinsson B., Borch-Johnsen K., Hansen T., Pedersen O.* The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 573–577.

*Niemi A.K., Majamaa K.* Mitochondrial DNA and *ACTN3* genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 13. – P. 965–969.

*Norman B., Mahnke-Zizelman D.K., Vallis A., Sabina R.L.* Genetic and other determinants of AMP deaminase activity in healthy adult skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol. 85. – P. 1273–1278.

*Norman B., Sabina R.L., Jansson E.* Regulation of skeletal muscle ATP catabolism by *AMPD1* genotype during sprint exercise in asymptomatic subjects // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91. – P. 258–264.

*North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D., Mills M., Easteal S., Beggs A.H.* A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21. – P. 353–354.

*Oberkofler H., Hafner M., Felder T., Krempler F., Patsch W.* Transcriptional co-activator peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1beta is involved

in the regulation of glucose-stimulated insulin secretion in INS-1E cells // *J. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 87. – P. 299–306.

*O'Connor R.S., Mills S.T., Jones K.A., Ho S.N., Pavlath G.K.* A combinatorial role for NFAT5 in both myoblast migration and differentiation during skeletal muscle myogenesis // *J. Cell Sci.* – 2007. – Vol. 120 (Pt. 1). – P. 149–159.

*Ogilvie M., Yu X., Nicolas-Metral V., Pulido S.M., Liu C., Ruegg U.T., Noguchi C.T.* Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 39754–39761.

*Ohneda O., Yanai N., Obinata M.* Erythropoietin as a mitogen for fetal liver stromal cells which support erythropoiesis // *Exp. Cell. Res.* – 1993. – Vol. 208. – P. 327–331.

*Ojaimi C., Li W., Kinugawa S., Post H., Csiszar A., Pacher P., Kaley G., Hintze T.H.* Transcriptional basis for exercise limitation in male eNOS-knockout mice with age: heart failure and the fetal phenotype // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 1399–1407.

*Oliverio M.I., Coffman T.M.* Angiotensin-II-receptors: new targets for antihypertensive therapy // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 3–6.

*Ookawara T., Suzuk K., Haga S., Ha S., Chung K.S., Toshinai K., Hamaoka T., Katsumura T., Takemasa T., Mizuno M., Hitomi Y., Kizaki T., Suzuki K., Ohno H.* Transcription regulation of gene expression in human skeletal muscle in response to endurance training // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 111. – P. 41–54.

*Ortiz V.R., Padro C.A., Lopez-Taylor J., Martinez J.L., Martin J.A., Bouchard C., Rivera M.A.* *KCNJ11* Gene Polymorphism And Endurance Performance Status In Hispanics // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2005. – Vol. 37(Suppl. 1). – P.165.

*Osterweil N.* Full Court Press on Hoop Star Curry to Get DNA Testing // *MedPage Today.* – 29 September, 2005. [[http:// www.medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/1843](http://www.medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/1843)].

*Pain S.* When men were gods // *New Scientist.* – 2007. – Vol. 193. – P. 46–47.

*Palli D., Vineis P., Russo A., Berrino F., Krogh V., Masala G., Munnia A., Panico S., Taioli E., Tumino R., Garte S., Peluso M.* Diet, metabolic polymorphisms and dna adducts: the EPIC-Italy cross-sectional study // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 87. – P. 444–451.

*Pan Q., Shai O., Lee L.J., Frey B.J., Blencowe B.J.* Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 1413–1415.

*Papadimitriou I.D., Papadopoulos C., Kouvatzi A., Triantaphyllidis C.* The *ACTN3* Gene in Elite Greek Track and Field Athletes // *Int. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 29. – P. 352–355.

*Paparini A., Ripani M., Giordano G.D., Santoni D., Pigozzi F., Romano-Spica V.* *ACTN3* genotyping by real-time PCR in the Italian population and athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 810–815.

*Papassotiropoulos A., Stephan D.A., Huentelman M.J., Hoerdli F.J., Craig D.W., Pearson J.V., Huynh K.D., Brunner F., Corneveaux J., Osborne D. et al.* Common Kibra alleles are associated with human memory performance // *Science.* – 2006. – Vol. 314. – P. 475–478.

*Park K.S., Shin H.D., Park B.L., Cheong H.S., Cho Y.M., Lee H.K., Lee J.Y., Lee J.K., Kim H.T., Park C.S., Han B.G., Kimm K., Oh B.* Putative association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1beta (*PPARGC1B*) polymorphism with Type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* – 2006. – Vol. 23. – P. 635–642.

Park S.Y., Lee K.H., Kang D., Lee K.H., Ha E.H., Hong Y.C. Effect of genetic polymorphisms of MnSOD and MPO on the relationship between PAH exposure and oxidative DNA damage // *Mutat. Res.* – 2006. – Vol. 29. – P. 108–115.

Pastinen T., Sladek R., Gurd S., Sammak A., Ge B., Lepage P., Lavergne K., Ville-neuve A., Gaudin T., Brändström H., Beck A., Verner A., Kingsley J., Harmsen E., Labuda D., Morgan K., Vohl M.C., Naumova A.K., Sinnott D., Hudson T.J. A survey of genetic and epigenetic variation affecting human gene expression // *Physiol. Genomics.* – 2004. – Vol. 16. – P. 184–193.

Patel S., Woods D.R., Macleod N.J., Brown A., Patel K.R., Montgomery H.E., Peacock A.J. Angiotensin-converting enzyme genotype and the ventilatory response to exertional hypoxia // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 755–760.

Patti M.E., Butte A.J., Crunkhorn S., Cusi K., Berria R., Kashyap S., Miyazaki Y., Kohane I., Costello M., Saccone R., Landaker E.J., Goldfine A.B., Mun E., DeFronzo R., Finlayson J., Kahn C.R., Mandarino L.J. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 8466–8471.

Peeters M.W., Thomis M.A., Claessens A.L., Loos R.J., Maes H.H., Lysens R., Vanden Eynde B., Vlietinck R., Beunen G. Heritability of somatotype components from early adolescence into young adulthood: a multivariate analysis on a longitudinal twin study // *Ann. Hum. Biol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 402–418.

Peeters M.W., Thomis M.A., Loos R.J., Derom C.A., Fagard R., Claessens A.L., Vlietinck R.F., Beunen G.P. Heritability of somatotype components: a multivariate analysis // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2007. – Vol. 31. – P. 1295–1301.

Peeters M.W., Thomis M.A., Maes H.H., Loos R.J., Claessens A.L., Vlietinck R., Beunen G.P. Genetic and environmental causes of tracking in explosive strength during adolescence // *Behav. Genet.* – 2005. – Vol. 35. – P. 551–563.

Pelliccia A., Maron B., De Luca R., Di Paolo F.M., Spataro A., Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 944–949.

Pelliccia A., Maron B. Athlete's heart electrocardiogram mimicking hypertrophic cardiomyopathy // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2001. – Vol. 3. – P. 147–151.

Pescatello L.S., Kostek M.A., Gordish-Dressman H., Thompson P.D., Seip R.L., Price T.B., Angelopoulos T.J., Clarkson P.M. *et al.* ACE ID genotype and the muscle strength and size response to unilateral resistance training // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1074–1081.

Petersen D.D., McKinney C.E., Ikeya K., Smith H.H., Bale A.E., McBride O.W., Nebert D.W. Human CYP1A1 gene: cosegregation of the enzyme inducibility phenotype and an RLFP // *Am. J. Hum. Genet.* – 1991. – Vol. 48. – P. 720–725.

Pike D.A. Phylogenetic Networks for the Human mtDNA Haplogroup T // *J. Genet. Geneal.* – 2006. – Vol. 2. – P. 1–11.

Pilegaard H., Ordway G.A., Saltin B., Neufer P.D. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 279. – P. 806–814.

Pincombe J.L., Luciano M., Martin N.G., Wright M.J. Heritability of NEO PI-R extraversion facets and their relationship with IQ // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 10. – P. 462–469.

Pisani D.F., Dechesne C.A. Skeletal muscle HIF-1alpha expression is dependent on muscle fiber type // *J. Gen. Physiol.* – 2005. – Vol. 126. – P. 173–178.

Poirier O., Nicaud V., McDonagh T., Dargie H.J., Desnos M., Dorent R., Roizés G., Schwartz K., Tiret L., Komajda M., Cambien F. Polymorphisms of genes of the cardiac calcineurin pathway and cardiac hypertrophy // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 11. – P. 659–664.

Polderman T.J., Gosso M.F., Posthuma D., Van Beijsterveldt T.C., Heutink P., Verhulst F.C., Boomsma D.I. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence // *Acta Neurol. Belg.* – 2006. – Vol. 106. – P. 191–207.

Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the 'C' and 'T' alleles of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67. – P. 812–822.

Pool-Zobel B.L., Bub A., Liegibel U.M., Treptow-van Lishaut S., Rechkemmer G. Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1998. – Vol. 7. – P. 891–899.

Posthuma D., de Geus E.J., Boomsma D.I. Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors // *Behav. Genet.* – 2001. – Vol. 31. – P. 593–602.

Posthumus M., September A.V., Keegan M., O'Cuinneagain D., van der Merwe W., Schwellnus M.P., Collins M. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant // *Br. J. Sports Med.* – 2009. – DOI:10.1136/bjism.2008.056150.

Posthumus M., September A.V., Schwellnus M.P., Collins M. Investigation of the Sp1-binding site polymorphism within the COL1A1 gene in participants with Achilles tendon injuries and controls // *J. Sci. Med. Sport.* – 2009. – Vol. 12. – P. 184–189.

Prior S.J., Hagberg J.M., Phares D.A., Brown M.D., Fairfull L., Ferrell R.E., Roth S.M. Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF1A): association with maximal oxygen consumption // *Physiol. Genomics.* – 2003. – Vol. 15. – P. 20–26.

Prior S.J., Hagberg J.M., Paton C.M., Douglass L.W., Brown M.D., McLenithan J.C., Roth S.M. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 1848–1855.

Pritchard J.K., Rosenberg N.A. Use of unlinked genetic markers to detect population stratification in association studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 65. – P. 220–228.

Pritchard J.K., Stephens M., Donnelly P.J. Inference of population structure using multilocus genotype data // *Genetics.* – 2000. – Vol. 155. – P. 945–959.

Radom-Aizik S., Hayek S., Shahar I., Rechavi G., Kaminski N., Ben-Dov I. Effects of aerobic training on gene expression in skeletal muscle of elderly men // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2005. – Vol. 37. – P. 1680–1696.

Radom-Aizik S., Kaminski N., Hayek S., Halkin H., Cooper D.M., Ben-Dov I. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Appl. Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1976–1984.

Rankin E.B., Biju M.P., Liu Q., Unger T.L., Rha J., Johnson R.S., Simon M.C., Keith B., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1068–1077.

Rankinen T., Pérusse L., Rauramaa R., Rivera M.A., Wolfarth B., Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2001. – Vol. 33. – P. 855–867.

*Rankinen T., Rice T., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.* G protein beta 3 polymorphism and hemodynamic and body composition phenotypes in the HERITAGE Family Study // *Physiol. Genomics.* – 2002. – Vol. 8. – P. 151–157.

*Rankinen T., Rice T., Pérusse L., Chagnon Y.C., Gagnon J., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.* NOS3 Glu298Asp genotype and blood pressure response to endurance training: the HERITAGE family study // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 885–889.

*Rankinen T., Wolfarth B., Simoneau J.A., Maier-Lenz D., Rauramaa R., Rivera M.A., Boulay M.R., Chagnon Y.C., Pérusse L., Keul J., Bouchard C.* No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1571–1575.

*Rebato E., Jelenkovic A., Salces I.* Heritability of the somatotype components in Biscay families // *Homo.* – 2007. – Vol. 58. – P. 199–210.

*Reed T., Fabsitz R.R., Selby J.V., Carmelli D.* Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59–69 // *Ann. Hum. Biol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 425–432.

*Reis V.M., Machado J.V., Fortes M.S., Fernandes P.R., Silva A.J., Dantas P.S., Filho J.F.* Evidence for higher heritability of somatotype compared to body mass index in female twins // *J. Physiol. Anthropol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 9–14.

*Rettew D.C., Rebollo-Mesa I., Hudziak J.J., Willemsen G., Boomsma D.I.* Non-additive and additive genetic effects on extraversion in 3314 Dutch adolescent twins and their parents // *Behav. Genet.* – 2008. – Vol. 38. – P. 223–233.

*Reznick R.M., Shulman G.I.* The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 574 (Pt. 1). – P. 33–39.

*Rice T., Daw E.W., Gagnon J., Bouchard C., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C.* Familial resemblance for body composition measures: the HERITAGE Family Study // *Obes. Res.* – 1997. – Vol. 5. – P. 557–562.

*Richardson R.S., Wagner H., Mudaliar S.R., Saucedo E., Henry R., Wagner P.D.* Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 772–778.

*Rico-Sanz J., Rankinen T., Joannise D.R., Leon A.S., Skinner J.S., Wilmore J.H., Rao D.C., Bouchard C.* HERITAGE Family study: Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T *AMPD1* gene polymorphism in the HERITAGE Family Study // *Physiol. Genomics.* – 2003. – Vol. 14. – P. 161–166.

*Ridderstrale M., Johansson L.E., Rastam L., Lindblad U.* Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 496–500.

*Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* – 1990. – Vol. 86. – P. 1343–1346.

*Rijsdijk F.V., Riese H., Tops M., Snieder H., Brouwer W.H., Smid H.G., Ormel J.* Neuroticism, recall bias and attention bias for valenced probes: a twin study // *Psychol. Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 45–54.

*Ritter O., Hack S., Schuh K., Röthlein N., Perrot A., Osterziel K.J., Schulte H.D., Neyses L.* Calcineurin in human heart hypertrophy // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2265–2269.

*Rivera M.A., Wolfarth B., Dionne F.T., Chagnon M., Simoneau J.A., Boulay M.R., Song T.M., Perusse L., Gagnon J., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Keul J.,*

- Bouchard C.* Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – Vol. 30. – P. 687–690.
- Rizzo M., Gensini F., Fatini C., Manetti P., Pucci N., Capalbo A., Vono M.C., Galanti G.* ACE I/D polymorphism and cardiac adaptations in adolescent athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1986–1990.
- Rodas G., Calvo M., Estruch A., Garrido E., Ercilla G., Arcas A., Segura R., Ventura J.L.* Heritability of running economy: a study made on twin brothers // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1998. – Vol. 77. – P. 511–516.
- Rose K.M., Newman B., Mayer-Davis E.J., Selby J.V.* Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins // *Obes. Res.* – 1998. – Vol. 6. – P. 383–392.
- Rosen E., Spiegelman B.* PPAR $\gamma$ : a Nuclear Regulator of Metabolism, Differentiation, and Cell Growth // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 41. – P. 37731–37734.
- Roth M.J., Dawsey S.M., Wang G.Q., Tangrea J.A., Zhou B., Ratnasinghe D., Woodson K.G., Olivero O.A., Poirier M.C., Frye B.L., Taylor P. R., Weston A.* Association between GSTM1\*0 and squamous dysplasia of the esophagus in the high risk region of Linxian, China // *Cancer Lett.* – 2000. – Vol. 156. – P. 73–81.
- Roth S.* Genetics primer for exercise science and health. – Champaign, IL: Human Kinetics, 2007. – 192 P.
- Roth S.M., Ferrell R.E., Peters D.G., Metter E.J., Hurley B.F., Rogers M.A.* Influence of age, sex, and strength training on human muscle gene expression determined by microarray // *Physiol. Genomics.* – 2002. – Vol. 10. – P. 181–190.
- Roth S.M., Walsh S., Liu D., Metter E.J., Ferrucci L., Hurley B.F.* The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16. – P. 391–394.
- Rubio J.C., Martin M.A., Rabadan M., Gomez-Gallego F., San Juan A.F., Alonso J.M., Chicharro J.L., Perez M., Arenas J., Lucia A.* Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 2108–2112.
- Rubio J.C., Pérez M., Maté-Muñoz J.L., García-Consuegra I., Chamorro-Viña C., Fernández del Valle M., Andreu A.L., Martín M.A., Arenas J., Lucia A.* AMPD1 genotypes and exercise capacity in McArdle patients // *Int. J. Sports Med.* – 2008. – Vol. 29. – P. 331–335.
- Russell A.P., Feilchenfeldt J., Schreiber S., Praz M., Crettenand A., Gobelet C., Meier C.A., Bell D.R., Kralli A., Giacobino J.P., Deriaz O.* Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 and peroxisome proliferators-activated receptor- $\alpha$  in skeletal muscle // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 2874–2881.
- Sabol S.Z., Hu S., Hamer D.* A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 103. – P. 273–279.
- Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I.* Functional significance of a C to A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene tested with caffeine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47. – P. 445–449.
- Sadoshima J., Izumo S.* Signal transduction pathways of angiotensin II-induced c-fos gene expression in cardiac myocytes in vitro. Roles of phospholipid-derived second messengers // *Circ. Res.* – 1993. – Vol. 73. – P. 424–438.
- Sadoshima J.-I., Izumo S.* Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism // *EMBO J.* – 1993. – Vol. 12. – P. 1681–1692.

*Saltin B., Gollnick P. D.* Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance // In: L.D. Peachy, R.H. Adrian, S.R. Geiger, editors. Handbook of physiology, skeletal muscle. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983. – P. 555–631.

*Saltin B., Rowell L.B.* Functional adaptations to physical activity and inactivity // Federation Proceedings. – 1980. – Vol. 39. – P. 1506–1513.

*Santiago C., González-Freire M., Serratos L., Morate F.J., Meyer T., Gómez-Gallego F., Lucia A.* ACTN3 genotype in professional soccer players // Br. J. Sports Med. – 2008. – Vol. 42. – P. 71–73.

*Santos R.L., Zillikens M.C., Rivadeneira F.R., Pols H.A., Oostra B.A., van Duijn C.M., Aulchenko Y.S.* Heritability of fasting glucose levels in a young genetically isolated population // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 667–672.

*Saranga S.P., Prista A., Nhantumbo L., Beunen G., Rocha J., Williams-Blangero S., Maia J.A.* Heritabilities of somatotype components in a population from rural Mozambique // Am. J. Hum. Biol. – 2008. – Vol. 20. – P. 642–646.

*Saudino K.J.* Behavioral genetics and child temperament // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2005. – Vol. 26. – P. 214–223.

*Saunders C.J., September A.V., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M.* No association of the ACTN3 gene R577X polymorphism with endurance performance in Ironman Triathlons // Ann. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 71. – P. 777–781.

*Saunders C.J., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Anastassiades L.C., Noakes T.D., Collins M.* The bradykinin b2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons // Hum. Mol. Genet. – 2006. – V.15. – P. 979–987.

*Scanavini D., Bernardi F., Castoldi E., Conconi F., Mazzoni G.* Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes // Eur. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 10. – P. 576–577.

*Schmiedel J., Jackson S., Schafer J., Reichmann H.* Mitochondrial cytopathies // J. Neurol. – 2003. – Vol. 250. – P. 267–277.

*Schmutz S., Dapp C., Wittwer M., Vogt M., Hoppeler H., Fluck M.* Endurance training modulates the muscular transcriptome response to acute exercise // Pflugers Arch. – 2006. – Vol. 451. – P. 678–687.

*Schott J.J., Benson D.W., Basson C.T., Pease W., Silberbach G.M., Moak J.P., Maron B.J., Seidman C.E., Seidman J.G.* Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5 // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 108–111.

*Schousboe K., Visscher P. M., Erbas B., Kyvik K.O., Hopper J.L., Henriksen J.E., Heitmann B.L., Sorensen T.I.* Twin study of genetic and environmental influences on adult body size, shape, and composition // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004. – Vol. 28. – P. 39–48.

*Schrauwen P., Hesselink M.K., Vaartjes I., Kornips E., Saris W.H., Giacobino J.P., Russell A.* Effect of acute exercise on uncoupling protein 3 is a fat metabolism mediated effect // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 282. – P. 11–17.

*Schrauwen P., Xia J., Walder K., Snitker S., Ravussin E.* A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non-diabetic Pima Indians // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1999. – Vol. 23. – P. 1242–1245.

*Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E., Hübner C., Riebel T., Kömen W., Braun T., Tobin J.F., Lee S.J.* Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2682–2688.

*Schwahn B., Rozen R.* Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences // *Am. J. Pharmacogenomics.* – 2001. – Vol. 1. – P. 189–201.

*Scott R.A., Fuku N., Onywera V.O., Boit M., Wilson R.H., Tanaka M., Goodwin W.H., Pitsiladis Y.P.* Mitochondrial Haplogroups Associated with Elite Kenyan Athlete Status // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 123–128.

*Scott R.A., Moran C., Wilson R.H., Onywera V., Boit M.K., Goodwin W.H., Gohlke P., Payne J., Montgomery H., Pitsiladis Y.P.* No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* – 2005. – Vol. 141. – P. 169–175.

*Scott R.A., Wilson R.H., Goodwin W.H., Moran C.N., Georgiades E., Wolde B., Pitsiladis Y.P.* Mitochondrial DNA lineages of elite Ethiopian athletes // *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 497–503.

*Semenza G.L.* HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – P. 1474–1480.

*Semenza G.L., Jiang B.H., Leung S.W., Passantino R., Concordet J.P., Maire P., Giallongo A.* Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1 // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 32529–32537.

*Semple R.K., Chatterjee V.K., O’Rahilly S.* PPAR gamma and human metabolic disease // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 581–589.

*Seshadri S., DeStefano A.L., Au R., Massaro J.M., Beiser A.S., Kelly-Hayes M., Kase C.S., D’Agostino R.B. Sr., Decarli C., Atwood L.D., Wolf P.A.* Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: a genome-wide association and linkage analysis in the Framingham Study // *BMC Med. Genet.* – 2007. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P.15.

*Shalaby F., Rossant J., Yamaguchi T.P., Gertsenstein M., Wu X.F., Breitman M.L., Schuh A.C.* Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice // *Nature.* – 1995. – Vol. 376. – P. 62–66.

*Sharma P., Middelberg R.P., Andrew T., Johnson M.R., Christley H., Brown M.J.* Heritability of left ventricular mass in a large cohort of twins // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 321–324.

*Sharp A.J., Locke D.P., McGrath S.D., Cheng Z., Bailey J.A., Vallente R.U., Pertz L.M., Clark R.A., Schwartz S., Segraves R., Oseroff V.V., Albertson D.G., Pinkel D., Eichler E.E.* Segmental duplications and copy-number variation in the human genome // *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 77. – P. 78–88.

*Sheffield-Moore M.* Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32. – P. 181–186.

*Shen B.Q., Lee D.Y., Zioncheck T.F.* Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/ Flk-1 receptor and a protein kinase C signaling pathway // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 33057–33063.

*Shi X., Burkart A., Nicoloso S.M., Czech M.P., Straubhaar J., Corvera S.* Paradoxical effect of mitochondrial respiratory chain impairment on insulin signaling and glucose transport in adipose cells // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283. – P. 30658–30667.

*Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor receptor-2: its unique signaling and specific ligand, VEGF-E // *Cancer Sci.* – 2003. – Vol. 94. – P. 751–756.

- Shield A.J., Thomae B.A., Eckloff B.W., Wieben E.D., Weinshilboum R.M.* Human catechol-O-methyltransferase genetic variation: gene resequencing and functional characterization of variant allozymes // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9. – P. 151–160.
- Shih J.C., Grimsby J., Chen K.* The expression of human MAO-A and B genes // *J. Neural. Transm. Suppl.* – 1990. – Vol. 32. – P. 41–47.
- Shikhova J.V., Ahmetov I.I., Lyubaeva E.V., Astratenkova I.V., Vinogradova O.L., Rogozkin V.A.* NFATC4 gene variation is associated with muscle fiber composition of athletes // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 264–265.
- Shimizu E., Hashimoto K., Ohgake S., Koizumi H., Okamura N., Koike K., Fujisaki M., Iyo M.* Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30. – P. 99–103.
- Shin H.W., Rose-Gottron C.M., Cooper D.M., Hill M., George S.C.* Impact of high-intensity exercise on nitric oxide exchange in healthy adults // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2003. – Vol. 35. – P. 995–1003.
- Shono N., Urata H., Saltin B., Mizuno M., Harada T., Shindo M., Tanaka H.* Effects of low intensity aerobic training on skeletal muscle capillary and blood lipoprotein profiles // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2002. – Vol. 9. – P. 78–85.
- Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Rizza R.A., Coenen-Schimke J.M., Nair K.S.* Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1888–1896.
- Siffert W.* G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes // *Ann. Rev. Med.* – 2005. – Vol. 56. – P. 17–28.
- Siffert W., Roskopf D., Moritz A., Wieland T., Kaldenberg-Stasch S., Kettler N., Hartung K., Beckmann S., Jakobs K.H.* Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 759–766.
- Siffert W., Roskopf D., Siffert G., Busch S., Moritz A., Erbel R., Sharma A.M., Ritz E., Wichmann H.E., Jakobs K.H., Horsthemke B.* Association of the human G-protein b3 subunit variant with hypertension // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 18. – P. 45–48.
- Silventoinen K., Magnusson P. K., Tynelius P., Kaprio J., Rasmussen F.* Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men // *Genet. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 341–349.
- Silventoinen K., Posthuma D., van Beijsterveldt T., Bartels M., Boomsma D.I.* Genetic contributions to the association between height and intelligence: Evidence from Dutch twin data from childhood to middle age // *Genes Brain Behav.* – 2006. – Vol. 5. – P. 585–595.
- Silventoinen K., Sammalisto S., Perola M., Boomsma D.I., Cornes B.K., Davis C., Dunkel L., De Lange M., Harris J.R., Hjelmborg J.V., Luciano M., Martin N.G., Mortensen J., Nisticò L., Pedersen N.L., Skytthe A., Spector T.D., Stazi M.A., Willemsen G., Kaprio J.* Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries // *Twin Res.* – 2003. – Vol. 6. – P. 399–408.
- Simoneau J.-A., Bouchard C.* Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle // *FASEB J.* – 1995. – Vol. 9. – P. 1091–1095.
- Simonis-Bik A.M., Eekhoff E.M., Diamant M., Boomsma D.I., Heine R.J., Dekker J.M., Willemsen G., van Leeuwen M., de Geus E.J.* The heritability of HbA1c and fasting blood glucose in different measurement settings // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 11. – P. 597–602.

*Singer J.J., Falchi M., Macgregor A.J., Cherkas L.F., Spector T.D.* Genome-wide scan for prospective memory suggests linkage to chromosome 12q22 // *Behav. Genet.* – 2006. – Vol. 36. – P. 18–28.

*Singer J.J., MacGregor A.J., Cherkas L.F., Spector T.D.* Where did I leave my keys? A twin study of self-reported memory ratings using the multifactorial memory questionnaire // *Twin Res. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 8. – P. 108–112.

*Sisson S.B., Katzmarzyk P. T., Earnest C.P., Bouchard C., Blair S.N., Church T.S.* Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 539–545.

*Skogsberg J., Kannisto K., Cassel T.N., Hamsten A., Eriksson P., Ehrenborg E.* Evidence that peroxisome proliferators-activated receptor delta influences cholesterol metabolism in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 637–643.

*Skogsberg J., McMahon A.D., Karpe F., Hamsten A., Packard C.J., Ehrenborg E.* Peroxisome proliferators activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 254. – P. 597–604.

*Smeets P.J., Willemsen P. H., Stassen A.P., Ayoubi T., van der Vusse G.J., van Bilsen M.* Transcriptomic analysis of PPARalpha-dependent alterations during cardiac hypertrophy // *Physiol. Genomics.* – 2008. – Vol. 36. – P. 15–23.

*Smit C.M., Wright M.J., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G.* Genetic variation of individual alpha frequency (IAF) and alpha power in a large adolescent twin sample // *Int. J. Psychophysiol.* – 2006. – Vol. 61. – P. 235–243.

*Smit M., de Knijff P., Rosseneu M., Bury J., Klasen E., Frants R., Havekes L.* Apolipoprotein E polymorphism in The Netherlands and its effect on plasma lipid and apolipoprotein levels // *Hum. Genet.* – 1988. – Vol. 80. – P. 287–292.

*Smith A.J., Taneja T.K., Mankouri J., Sivaprasadarao A.* Molecular cell biology of KATP channels: implications for neonatal diabetes // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 9. – P. 1–17.

*Smith I.J., Huffman K.M., Durheim M.T., Duscha B.D., Kraus W.E.* Gender-specific alterations in mRNA level of key lipid metabolism enzymes in skeletal muscle of overweight and obese subjects following endurance exercise // *Physiol. Genomics.* – 2009. – Vol. 36. – P. 149–157.

*Snieder H., Dong Y., Barbeau P., Harshfield G.A., Dalageogou C., Zhu H., Carter N.D., Treiber F.A.* Beta2-adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 973–979.

*Snieder H., Harshfield G.A., Treiber F.A.* Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1196–1201.

*Snyder E.M., Beck K.C., Dietz N.M., Joyner M.J., Turner S.T., Johnson B.D.* Influence of beta2-adrenergic receptor genotype on airway function during exercise in healthy adults // *Chest.* – 2006. – Vol. 129. – P. 762–770.

*Snyder E.M., Hulsebus M.L., Turner S.T., Joyner M.J., Johnson B.D.* Genotype related differences in beta2 adrenergic receptor density and cardiac function // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2006. – Vol. 38. – P. 882–886.

*Solanes G., Vidal-Puig A., Grujic D., Flier J.S., Lowell B.B.* The human uncoupling protein-3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 25433–25436.

*Souren N.Y., Paulussen A.D., Loos R.J., Gielen M., Beunen G., Fagard R., Derom C., Vlietinck R., Zeegers M.P.* Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2107–2116.

*Souter V.L., Parisi M.A., Nyholt D.R., Kapur R.P., Henders A.K., Opheim K.E., Gunther D.F., Mitchell M.E., Glass I.A., Montgomery G.W.* A case of true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning // *Hum Genet*. – 2007. – Vol. 121. – P. 179–185.

*Spivak J.L.* Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // *J. Perinat. Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 13–17.

*Squire J.M.* Architecture and function in the muscle sarcomere // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 247–257.

*Staiger H., Haas C., Machann J., Werner R., Weisser M., Schick F., Machicao F., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U.* Muscle-derived angiopoietin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic relevance in humans // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 579–589.

*Staiger H., Staiger K., Haas C., Weisser M., Machicao F., Häring H.U.* Fatty acid-induced differential regulation of the genes encoding peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha and -1beta in human skeletal muscle cells that have been differentiated in vitro // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 2115–2118.

*Stefan N., Thamer C., Staiger H., Machicao F., Machann J., Schick F., Venter C., Niess A., Laakso M., Fritsche A., Häring H.U.* Genetic variations in *PPARD* and *PPARGC1A* determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1827–1833.

*Stepto N.K., Coffey Vol. G., Carey A.L., Ponnampalam A.P., Canny B.J., Powell D., Hawley J.A.* Global Gene Expression in Skeletal Muscle from Well-Trained Strength and Endurance Athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2009. – Vol. 41. – P. 546–565.

*Stewart C.E.H., Rittweger J.* Adaptive processes in skeletal muscle: Molecular regulators and genetic influences // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* – 2006. – Vol. 6. – P. 73–86.

*Stins J.F., de Sonneville L.M., Groot A.S., Polderman T.C., van Baal C.G., Boomsma D.I.* Heritability of selective attention and working memory in preschoolers // *Behav. Genet.* – 2005. – Vol. 35. – P. 407–416.

*Stins J.F., van Baal G.C., Polderman T.J., Verhulst F.C., Boomsma D.I.* Heritability of Stroop and flanker performance in 12-year old children // *BMC Neurosci.* – 2004. – Vol. 3. – P. 5–49.

*Stranger B.E., Forrest M.S., Clark A.G., Minichiello M.J., Deutsch S., Lyle R., Hunt S., Kahl B., Antonarakis S.E., Tavaré S., Deloukas P., Dermitzakis E.T.* Genome-wide associations of gene expression variation in humans // *PLoS Genet.* – 2005. – Vol. 1. – P. 78.

*Stumvoll M., Häring H.* The peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2341–2347.

*Suarez J., Hu Y., Makino A, Fricovsky E., Wang H., Dillmann W.H.* Alterations in mitochondrial function and cytosolic calcium induced by hyperglycemia are restored by mitochondrial transcription factor A in cardiomyocytes // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – C.1561–1568.

*Sutter C.H., Laughner E., Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factor 1alpha protein expression is controlled by oxygen-regulated ubiquitination that is disrupted by deletions and missense mutations // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2000. – V. 97. – P. 4748–4753.

Swan L., Birnie D.H., Padmanabhan S., Inglis G., Connell J.M., Hillis W.S. The genetic determination of left ventricular mass in healthy adults // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 577–582.

Sysoeva O.V., Maluchenko N.V., Timofeeva M.A., Portnova G.V., Kulikova M.A., Tonevitsky A.G., Ivanitsky A.M. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups // *Int. J. Psychophysiol.* – 2008. – DOI:10.1016/j.ijpsycho.2008.12.005.

Szalai J.P., Eagle M.N. The relationship between individual differences in defensive style and concept formation // *Br. J. Med. Psychol.* – 1992. – Vol. 65 (Pt. 1). – P. 47–57.

Tabib A., Miras A., Taniere P., Loire R. Undetected cardiac lesions cause unexpected sudden cardiac death during occasional sport activity. A report of cases // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 900–903.

Tabor H.K., Risch N.J., Myers R.M. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations // *Nat. Rev. Genet.* – 2002. – Vol. 3. – P. 391–397.

Tang W., Arnett D.K., Devereux R.B., Panagiotou D., Province M.A., Miller M.B., de Simone G., Gu C., Ferrell R.E. Identification of a novel 5-base pair deletion in calcineurin B (PPP3R1) promoter region and its association with left ventricular hypertrophy // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 845–851.

Tangney J.P., Hill-Barlow D., Wagner P. E., Marschall D.E., Borenstein J.K., Sanftner J., Mohr T., Gramzow R. Assessing individual differences in constructive versus destructive responses to anger across the lifespan // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1996. – Vol. 70. – P. 780–796.

Tanimoto K., Yoshiga K., Eguchi H., Kaneyasu M., Ukon K., Kumazaki T., Oue N., Yasui W., Imai K., Nakachi K., Poellinger L., Nishiyama M. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance // *Carcinogenesis.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1779–1783.

Tanriverdi H., Evrengul H., Tanriverdi S., Turgut S., Akdag B., Kaftan H.A., Semiz E. Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism // *Circ. J.* – 2005. – Vol. 69. – P. 1105–1110.

Tanriverdi H., Kaftan H.A., Evrengul H., Dursunoglu D., Turgut G., Kiliç M. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in athletes: relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism // *Acta Cardiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 387–393.

Tateishi K., Okada Y., Kallin E.M., Zhang Y. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance // *Nature.* – 2009. – DOI:10.1038/nature07777.

Taylor R.R., Mamotte C.D.S., Fallon K., Bockxmeer F.M. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme // *J. Appl. Physiol.* – 1999. – Vol. 87. – P. 1035–1037.

Terwilliger J.D., Ott J. Handbook of human genetic linkage. – Baltimore: John Hopkins University Press, 1994.

Tesouro M., Thompson W.C., Rogliani P., Qi L., Chaudhary P.P., Moss J. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary disease: cleavage of proteins with aspartate vs. Glutamate at position 298 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 2832–2835.

The ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project // *Nature.* – 2007. – Vol. 447. – P. 799–816.

Thomis M.A., Beunen G.P., Van Leemputte M., Maes H.H., Blimkie C.J., Claessens A.L., Marchal G., Willems E., Vlietinck R.F. Inheritance of static and dynamic arm strength and some of its determinants // *Acta Physiol. Scand.* – 1998. – Vol. 163. – P. 59–71.

*Tiainen K., Sipilä S., Kauppinen M., Kaprio J., Rantanen T.* Genetic and environmental effects on isometric muscle strength and leg extensor power followed up for three years among older female twins // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – DOI: 10.1152/jappphysiol.91056.2008.

*Tiainen K., Sipilä S., Alen M., Heikkinen E., Kaprio J., Koskenvuo M., Tolvanen A., Pajala S., Rantanen T.* Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 173–180.

*Tian H., McKnight S.L., Russell D.W.* Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells // *Genes Dev.* – 1997. – Vol. 11(1). – P. 72–82.

*Tijhuis M.J., Wark P.A., Aarts J.M., Visser M.H., Nagengast F.M., Kok F.J., Kampman E.* GSTP1 and GSTA1 polymorphisms interact with cruciferous vegetable intake in colo-rectal adenoma risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14. – P. 2943–2951.

*Tilley W.D., Marcelli M., Wilson J.D., McPhaul M.J.* Characterization and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 327–331.

*Timmons J.A., Jansson E., Fischer H., Gustafsson T., Greenhaff P.L., Ridgen J., Rachman J., Sundberg C.J.* Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans // *BMC Biol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 19.

*Timmons J.A., Larsson O., Jansson E., Fischer H., Gustafsson T., Greenhaff P.L., Ridgen J., Rachman J., Peyrard-Janvid M., Wahlestedt C., Sundberg C.J.* Human muscle gene expression responses to endurance training provide a novel perspective on Duchenne muscular dystrophy // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 750–760.

*Tischer E., Mitchell R., Hartman T., Siloa M., Gospodarowicz D., Fiddes J.C., Abraham J.A.* The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 11947–11954.

*Tomita M., Reinhold M.I., Molkentin J.D., Naski M.C.* Calcineurin and NFAT4 Induce Chondrogenesis // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 42214–42218.

*Tsianos G., Sanders J., Dhamrait S., Humphries S., Grant S., Montgomery H.* The ACE gene insertion / deletion polymorphism and elite endurance swimming // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 92. – P. 360–362.

*Turanov A.A., Lobanov A.V., Fomenko D.E., Morrison H.G., Sogin M.L., Klobutcher L.A., Hatfield D.L., Gladyshev V.N.* Genetic code supports targeted insertion of two amino acids by one codon // *Science.* – 2009. – Vol. 323. – P. 259–261.

*Turgut G., Turgut S., Genc O., Atalay A., Atalay E.O.* The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls // *Acta Medica (Hradec Kralove).* – 2004. – Vol. 47. – P. 133–136.

*Utermann G., Pruin N., Steinmetz A.* Polymorphism of apolipoprotein E. III. Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man // *Clin. Genet.* – 1979. – Vol. 15. – P. 63–72.

*Vagin V.V., Sigova A., Li C., Seitz H., Gvozdev V., Zamore P.D.* A distinct small RNA pathway silences selfish genetic elements in the germline // *Science.* – 2006. – Vol. 313. – P. 320–324.

*Valenti L., Valenti G., Como G., Santorelli G., Dongiovanni P., Rametta R., Fracanzani A.L., Tavazzi D., Messa P. G., Fargion S.* HFE genotype influences erythropoiesis support requirement in hemodialysis patients: a prospective study // *Am. J. Nephrol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 311–316.

*Van Dam R.M., Hoebee B., Seidell J.C., Schaap M.M., de Bruin T.W., Feskens E.J.* Common variants in the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes *KCNJ11* (Kir6.2) and *ABCC8* (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses // *Diabet. Med.* – 2005. – Vol. 22. – P. 590–598.

*Vänttinen M., Nuutila P., Kuulasmaa T., Pihlajamäki J., Hällsten K., Virtanen K.A., Lautamäki R., Peltoniemi P., Takala T., Viljanen A.P., Knuuti J., Laakso M.* Single nucleotide polymorphisms in the peroxisome proliferators-activated receptor delta gene are associated with skeletal muscle glucose uptake // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 3587–3591.

*Vänttinen M., Nuutila P., Pihlajamäki J., Hällsten K., Virtanen K.A., Lautamäki R., Peltoniemi P., Kemppainen J., Takala T., Viljanen A.P., Knuuti J., Laakso M.* The effect of the Ala12 allele of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene on skeletal muscle glucose uptake depends on obesity: a positron emission tomography study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 4249–4254.

*Vasan R.S., Larson M.G., Aragam J., Wang T.J., Mitchell G.F., Kathiresan S., Newton-Cheh C., Vita J.A., Keyes M.J., O'Donnell C.J., Levy D., Benjamin E.J.* Genome-wide association of echocardiographic dimensions, brachial artery endothelial function and treadmill exercise responses in the Framingham Heart Study // *BMC Med. Genet.* – 2007. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 2.

*Veldman B.A., Spiering W., Doevendans P.A., Vervoort G., Kroon A.A., de Leeuw P. W., Smits P.* The Glu298Asp polymorphism of the *NOS3* gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2023–2027.

*Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P. W., Mural R.J., Sutton G.G., Smith H.O., Yandell M., Evans C.A., Holt R.A., Gocayne J.D., Amanatides P., Ballew R.M., Huson D.H., Wortman J.R., Zhang Q., Kodira C.D., Zheng X.H., Chen L. et al.* The sequence of the human genome // *Science.* – 2001. – Vol. 291. – P. 1304–1351.

*Videman T., Levälähti E., Battié M.C., Simonen R., Vanninen E., Kaprio J.* Heritability of BMD of femoral neck and lumbar spine: a multivariate twin study of Finnish men // *J. Bone Miner. Res.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1455–1462.

*Vimaleswaran K.S., Luan J., Andersen G., Muller Y.L., Wheeler E., Brito E.C., O'Rahilly S., Pedersen O., Baier L.J., Knowler W.C., Barroso I., Wareham N.J., Loos R.J., Franks P.W.* The Gly482Ser genotype at the *PPARGC1A* gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1352–1358.

*Vincent B., de Bock K., Ramaekers M., Van den Eede E., Van Leemputte M., Hespel P., Thomis M.A.* *ACTN3* (R577X) genotype is associated with fiber type distribution // *Physiol. Genomics.* – 2007. – Vol. 32. – P. 58–63.

*Van Bohlen und Halbach O., Albrecht D.* The CNS renin-angiotensin system // *Cell Tissue Res.* – 2006. – Vol. 326. – P. 599–616.

*Wagner H., Thaller S., Dahse R., Sust M.* Biomechanical muscle properties and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: a model-based study // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 507–515.

*Wagoner L.E., Craft L.L., Singh B., Suresh D.P., Zengel P.W., McGuire N., Abraham W.T., Chenier T.C., Dorn G.W.* 2nd. Liggett S.B. Polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 834–840.

*Waheed A., Grubb J.H., Zhou X.Y., Tomatsu S., Fleming R.E., Costaldi M.E., Britton R.S., Bacon B.R., Sly W.S.* Regulation of transferrin-mediated iron uptake by HFE,

the protein defective in hereditary hemochromatosis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 3117–3122.

*Wahlstrom D., White T., Hooper C.J., Vrshek-Schallhorn S., Oetting W.S., Brott M.J., Luciana M.* Variations in the catechol O-methyltransferase polymorphism and prefrontally guided behaviors in adolescents // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 61. – P. 626–632.

*Walker N.J.* A Technique Whose Time Has Come // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – P. 557–559.

*Walsh S., Liu D., Metter E.J., Ferrucci L., Roth S.M.* ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1486–1491.

*Walsh S., Zmuda J.M., Cauley J.A., Shea P. R., Metter E.J., Hurley B.F., Ferrell R.E., Roth S.M.* Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat free mass in men // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 132–137.

*Waltenberger J., Claesson-Welsh L., Siegbahn A., Shibuya M., Heldin C.H.* Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 26988–26995.

*Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 5510–5514.

*Wang T.N., Huang M.C., Lin H.L., Hsiang C.H., Ko A.M., Chang W.T., Ko Y.C.* UCP2 A55V variant is associated with obesity and related phenotypes in an aboriginal community in Taiwan // *Int. J. Obes. (Lond.).* – 2007. – Vol. 31. – P. 1746–1752.

*Wang X.L., Mahaney M.C., Sim A.S., Wang J., Wang J., Blangero J., Almasy L., Badenhop R.B., Wilcken D.E.* Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 3147–3153.

*Wang Y.X., Lee C.H., Tjep S., Yu R.T., Ham J., Kang H., Evans R.M.* Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity // *Cell.* – 2003. – Vol. 113. – P. 159–170.

*Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T., Cho H.K., Nelson M.C., Bayuga-Ocampo C.R., Ham J., Kang H., Evans R.M.* Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPAR $\delta$  // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 294.

*Wardle J., Carnell S., Haworth C.M., Plomin R.* Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P. 398–404.

*Wassink T.H., Piven J., Vieland V.J., Pietila J., Goedken R.J., Folstein S.E., Sheffield V.C.* Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9. – P. 968–972.

*Watanabe T., Totoki Y., Toyoda A., Kaneda M., Kuramochi-Miyagawa S., Obata Y., Chiba H., Kohara Y., Kono T., Nakano T., Surani M.A., Sakaki Y., Sasaki H.* Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes // *Nature.* – 2008. – Vol. 453. – P. 539–543.

*Watson C.J., Webb N.J., Bottomley M.J., Brenchley P.E.* Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // *Cytokine.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1232–1235.

*Weedon M.N., Frayling T.M.* Reaching new heights: insights into the genetics of human stature // *Trends Genet.* – 2008. – Vol. 24. – P. 595–603.

- Weedon M.N., Lango H., Lindgren C.M., Wallace C., Evans D.M., Mangino M., Freathy R.M., Perry J.R., Stevens S., Hall A.S. et al.* Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 575–583.
- Weicker H., Struder H.K.* Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain // *Amino Acids.* – 2001. – V.20. – P. 35–47.
- Weisgraber K.H., Rall S.C. Jr., Mahley R.W.* Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms // *J. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 256. – P. 9077–9083.
- Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., Paushkin S., Patel M., Trotta C.R., Hwang S., Wilde R.G., Karp G., Takasugi J., Chen G., Jones S., Ren H., Moon Y.C., Corson D., Turpoff A.A. Campbell J.A., et al.* PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations // *Nature.* – 2007. – Vol. 447. – P. 87–91.
- Weyand P.G., Davis A.J.* Running performance has a structural basis // *J. Exp. Biol.* – 2005. – Vol. 208. – P. 2625–2631.
- White J.R., Harris R.A., Lee S.R., Craigon M.H., Binley K., Price T., Beard G.L., Mundy C.R., Naylor S.* Genetic amplification of the transcriptional response to hypoxia as a novel means of identifying regulators of angiogenesis // *Genomics.* – 2004. – Vol. 83. – P. 1–8.
- Wiener C.M., Booth G., Semenza G.L.* In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – V.225. – P. 485–488.
- Wilkins B.J., Molkentin J.D.* Calcineurin and cardiac hypertrophy: where have we been? Where are we going? // *J. Physiol.* – 2002. – Vol. 541. – P. 1–8.
- Williams A.G., Day S.H., Folland J.P., Gohlke P., Dhamrait S., Montgomery H.E.* Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2005. – Vol. 37. – P. 944–948.
- Williams A.G., Dhamrait S.S., Wootton P. T.E., Day S.H., Hawe E., Payne J.R., Myerson S.G., World M., Budgett R., Humphries S.E., Montgomery H.E.* Bradykinin receptor gene variant and human physical performance // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 938–942.
- Williams A.G., Folland J.P.* Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 113–121.
- Williams A.G., Rayson M.P., Jubb M., World M., Woods D.R., Hayward M., Martin J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* The ACE gene and muscle performance // *Nature.* – 2000. – Vol. 403. – P. 614.
- Williams A.G., Wackerhage H., Miah A., Harris R.C., Montgomery H.* Genetic Research and Testing in Sport and Exercise Science // *British Association of Sport and Exercise Sciences Position Stand, 2007.* – 26 p.
- Williams L.R., Gross J.B.* Heritability of motor skill // *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma).* – 1980. – Vol. 29. – P. 127–136.
- Williams L.R., Hearfield V.* Heritability of a gross motor balance task // *Res. Q.* – 1973. – Vol. 44 (1). – P. 109–112.
- Wilting J., Christ B., Bokeloh M., Weich H.A.* In vivo effects of vascular endothelial growth factor on the chicken chorioallantoic membrane // *Cell Tissue Res.* – 1993. – Vol. 274. – P. 163–172.
- Winder W.W., Taylor E.B., Thomson D.M.* Role of AMP-activated protein kinase in the molecular adaptation to endurance exercise // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1945–1949.

Wittwer M., Billeter R., Hoppeler H., Flück M. Regulatory gene expression in skeletal muscle of highly endurance-trained humans // *Acta Physiol. Scand.* – 2004. – Vol. 180. – P. 217–227.

Wolfarth B. Genetic polymorphisms in endurance trained athletes – the Genathlete study // *Dtsch. Z. Sportmed.* – 2002. – Vol. 53. – P. 338–344.

Wolfarth B., Fischer A., Döring F., Rankinen T., Rauramaa R., Boulay M.R., Perusse L., Bouchard C. Zusammenhang zwischen Polymorphismen in den PPARgamma Co-Faktoren Genen und der Ausdauerleistungsfähigkeit // *Dtsch. Z. Sportmed.* – 2007. – Vol. 58. – P. 202.

Wolfarth B., Fischer A., Döring F., Rankinen T., Rauramaa R., Boulay M.R., Perusse L., Bouchard C. Assoziation zwischen dem funktionellen P582S HIF-1 alpha Polymorphismus und der Ausdauerleistungsfähigkeit // *Dtsch. Z. Sportmed.* – 2007. – Vol. 58. – P. 216.

Wolfarth B., Rankinen T., Mühlbauer S., Ducke M., Rauramaa R., Boulay M.R., Pérusse L., Bouchard C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and elite endurance athlete status: the Genathlete study // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* – 2008. – Vol. 18. – P. 485–490.

Wolfarth B., Rankinen T., Mühlbauer S., Scherr J., Boulay M.R., Pérusse L., Rauramaa R., Bouchard C. Association between a beta2-adrenergic receptor polymorphism and elite endurance performance // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1649–1651.

Wolfarth B., Rivera M.A., Oppert J.M., Boulay M.R., Dionne F.T., Chagnon M., Gagnon J., Chagnon Y., Pérusse L., Keul J., Bouchard C. A polymorphism in the alpha2-adrenoceptor gene and endurance athlete status // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2000. – Vol. 32. – P. 1709–1712.

Wolfarth B., Simoneau J.A., Jakob E., Boulay M.R., Chagnon Y.C., Perusse L., Dionne F.T., Gagnon J., Keul J., Bouchard C. Association between a tetranucleotide (GGAA) n repeat in the erythropoietin receptor gene and endurance performance // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1997. – Vol. 29 (Suppl.). – P. 51.

Woods D., Hickman M., Jamshidi Y., Brull D., Vassiliou V., Jones A., Humphries S., Montgomery H. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism // *Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 108. – P. 230–232.

Woods D.R., Pollard A.J., Collier D.J., Jamshidi Y., Vassiliou V., Hawe E., Humphries S.E., Montgomery H.E. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 362–366.

Wright M., De Geus E., Ando J., Luciano M., Posthuma D., Ono Y., Hansell N., Van Baal C., Hiraishi K., Hasegawa T., Smith G., Geffen G., Geffen L., Kanba S., Miyake A., Martin N., Boomsma D. Genetics of cognition: outline of a collaborative twin study // *Twin Res.* – 2001. – Vol. 4. – P. 48–56.

Wu H., Lee S.H., Gao J., Liu X., Iruela-Arispe M.L. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis // *Development.* – 1999. – Vol. 126. – P. 3597–3605.

Wu L.W., Mayo L.D., Dunbar J.D., Kessler K.M., Baerwald M.R., Jaffe E.A., Wang D., Warren R.S., Donner D.B. Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 5096–5103.

Wu X., Luke A., Cooper R.S., Zhu X., Kan D., Tayo B.O., Adeyemo A. A genome scan among Nigerians linking resting energy expenditure to chromosome 16 // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 577–581.

Xia Y., McMillin J.B., Lewis A., Moore M., Zhu W.G., Williams R.S., Kellems R.E. Electrical stimulation of neonatal cardiac myocytes activates the NFAT3 and GATA4 pathways

and up-regulates the adenylysuccinate synthetase 1 gene // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 1855–1863.

*Xu W.M., Liu L.Z.* Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. Recent progress in nitric oxide research // *Cell Res.* – 1998. – Vol. 8. – P. 251–258.

*YChromosome Consortium.* A nomenclature system for the tree of human Y-chromosomal binary haplogroups // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 12. – P. 339–348.

*Yamada Y., Ando F., Niino N., Shimokata H.* Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women // *J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 83. – P. 50–57.

*Yamamoto K., Ohki R., Lee R., Ikeda U., Shimada K.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Activators Inhibit Cardiac Hypertrophy in Cardiac Myocytes // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1670–1682.

*Yan Z.C., Shen C.Y., Zhong J., Wang L., Ni Y.X., Nie H., Zhu Z.M.* PPARG +294T/C gene polymorphism related to plasma lipid, obesity and left ventricular hypertrophy in subjects with metabolic syndrome // *Chin. J. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 33. – P. 529–533.

*Yang N., MacArthur D.G., Gulbin J.P., Hahn A.G., Beggs A.H., Eastel S., North K.* ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 73. – P. 627–631.

*Yang N., MacArthur D.G., Wolde B., Onywera V.O., Boit M.K., Lau S.Y., Wilson R.H., Scott R.A., Pitsiladis Y.P., North K.* The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2007. – Vol. 39. – P. 1985–1988.

*Yang T.T.C., Suk H.Y., Yang X.Y., Olabisi O., Yu R.Y.L., Durand J., Jelicks L.A., Kim J.-Y., Scherer P.E., Wang Y., Feng Y., Rossetti L., Graef I.A., Crabtree G.R., Chow C.-W.* Role of Transcription Factor NFAT in Glucose and Insulin Homeostasis // *Mol. Cell. Biol.* – 2006. – P. 7372–7387.

*Yang T.T.C., Xiong Q., Enslin H., Davis R.J., Chow C.W.* Phosphorylation of NFATc4 by p38 Mitogen-Activated Protein Kinases // *Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 3892–3904.

*Yang Y., Creer A., Jemiolo B., Trappe S.* Time course of myogenic and metabolic gene expression in response to acute exercise in human // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 1745–1752.

*Yi Y., Dongmei L., Phares D.A., Weiss E.P., Brandauer J., Hagberg J.M.* Association between KCNJ11 E23K genotype and cardiovascular and glucose metabolism phenotypes in older men and women // *Exp. Physiol.* – 2008. – Vol. 93. – P. 95–103.

*Yngvadottir B., Xue Y., Searle S., Hunt S., Delgado M., Morrison J., Whittaker P., Deloukas P., Tyler-Smith C.* A Genome-wide Survey of the Prevalence and Evolutionary Forces Acting on Human Nonsense SNPs // *Am. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 84. – P. 224–234.

*Yu X., Jacobs Jr. D.R., Schreiner P. J., Gross M.D., Steffes M.W., Forrage M.* The Uncoupling Protein 2 Ala55Val Polymorphism Is Associated with Diabetes Mellitus: The CARDIA Study // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1451–1456.

*Yu Y.W., Tsai S.J., Hong C.J., Chen M.C., Yang C.W., Chen T.J.* Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and cognitive function in healthy females // *Neuropsychobiology.* – 2005. – Vol. 52. – P. 77–82.

*Yu Y.W., Yang C.W., Wu H.C., Tsai S.J., Hong C.J., Chen M.C., Chen T.J.* Association study of a functional MAOA-uVNTR gene polymorphism and personality traits in Chinese young females // *Neuropsychobiology.* – 2005. – Vol. 52. – P. 118–121.

*Zaichuk T.A., Shroff E.H., Emmanuel R., Filleur S., Nelius T., Volpert O.V.* Nuclear factor of activated T cells balances angiogenesis activation and inhibition // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199. – P. 1513–1522.

*Zeegers M.P., Rijdsdijk F., Sham P., Fagard R., Gielen M., de Leeuw P.W., Vlietinck R.* The contribution of risk factors to blood pressure heritability estimates in young adults: the East flanders prospective twin study // *Twin Res.* – 2004. – Vol. 7. – P. 245–253.

*Zhang B., Tanaka H., Shono N., Miura S., Kiyonaga A., Shindo M., Saku K.* 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 // *Clin. Genet.* – 2003. – Vol. 63. – P. 139–144.

*Zhang Q.X., Magovern C.J., Mack C.A., Budenbender K.T., Ko W., Rosengart T.K.* Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis // *J. Surg. Res.* – 1997. – Vol. 67. – P. 147–154.

*Zhang W., Duan S., Bleibel W.K., Wisel S.A., Huang R.S., Wu X., He L., Clark T.A., Chen T.X., Schweitzer A.C., Blume J.E., Dolan M.E., Cox N.J.* Identification of common genetic variants that account for transcript isoform variation between human populations // *Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 125. – P. 81–93.

*Zhang X., Wang C., Dai H., Lin Y., Zhang J.* Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD // *Respirology.* – 2008. – Vol. 13. – P. 683–688.

*Zierath J.R., Hawley J.A.* Skeletal muscle fiber type: influence on contractile and metabolic properties // *PLoS Biol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 348.

*Zietsch B.P., Hansen J.L., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G., Wright M.J.* Common and specific genetic influences on EEG power bands delta, theta, alpha, and beta // *Biol. Psychol.* – 2007. – Vol. 75. – P. 154–164.

*Zillikens M.C., Yazdanpanah M., Pardo L.M., Rivadeneira F., Aulchenko Y.S., Oostra B.A., Uitterlinden A.G., Pols H.A., van Duijn C.M.* Sex-specific genetic effects influence variation in body composition // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 2233–2241.

---

## СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

---

**Аддитивный эффект** – тип взаимодействия генов, при котором степень развития количественного признака определяется влиянием нескольких генов, действующих сходным образом.

**Аллель** – одна из двух или более альтернативных форм гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

**Аллель доминантный** – аллель, одна доза которого достаточна для его фенотипического проявления.

**Аллель рецессивный** – аллель, фенотипически проявляющийся только в гомозиготном состоянии и маскирующийся в присутствии доминантного аллеля.

**Альтернативный сплайсинг** – форма сплайсинга, обеспечивающая кодирование одним геном различных конечных продуктов, что определяется спецификой ткани.

**Ампликон** – внехромосомная единица амплификации.

**Амплификатор ДНК (термоциклер)** – прибор, необходимый для проведения ПЦР; позволяет задавать нужное количество циклов и выбирать оптимальные временные и температурные параметры для каждой процедуры цикла.

**Амплификация ДНК** – выборочное копирование определенного участка ДНК (молекулярное клонирование).

**Антикодон** – последовательность из трех нуклеотидов в молекуле транспортной РНК, комплементарная кодирующему триплету в молекуле мРНК.

**Аутосома** – любая неполовая хромосома. У человека 22 пары аутосом.

**Аутосомно-доминантное наследование** – тип наследования, при котором одного мутантного аллеля, локализованного в аутосоме, достаточно, чтобы болезнь (или признак) могла быть выражена.

**Аутосомно-рецессивное наследование** – тип наследования признака или болезни, при котором мутантный аллель, локализованный в аутосоме, должен быть унаследован от обоих родителей.

**Близнецовый метод** – общее название методов исследований, ведущихся на близнецах. Наиболее широко Б.м. применяется для изучения роли генотипа и среды в межиндивидуальной вариативности признака.

**Болезни моногенные** – обусловлены дефектом одного гена.

**Болезни мультифакториальные** – имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компоненты. Генетическая компонента представляет собой сочетание разных аллелей нескольких локусов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеванию при разных условиях внешней среды.

**Гамета** – зрелая половая клетка.

**Гаплоид, гаплоидный** – организм или клетка с одинарным набором генов или хромосом.

**Ген** – последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена (современное определение: ген – это совокупность геномных последовательностей,

кодирующих сцепленный набор потенциально перекрывающихся функциональных продуктов)

**Генеалогический метод** – в генетике человека метод анализа родословных. Применяется для изучения характера распределения наследственных признаков в семьях.

**Генетический код** – система записи наследственной информации в последовательности нуклеотидов, при которой каждым трем нуклеотидам (кодон) соответствует одна молекула аминокислоты.

**Генетический маркер** – участок ДНК с известной локализацией.

**Гениальность** – высшая степень творческих проявлений личности, выражающаяся в творчестве, имеющем выдающееся значение для жизни общества. Для гения характерны чрезвычайная творческая продуктивность, овладение культурным наследием прошлого и вместе с тем решительное преодоление устаревших норм и традиций. Гениальная личность своей творческой деятельностью способствует прогрессивному развитию общества.

**Ген-кандидат** – ген в геноме человека, мутация в котором предположительно является причиной конкретного наследственного заболевания.

**Генная инженерия** – совокупность методов и технологий (в том числе получения рекомбинантных молекул ДНК и РНК), направленных на получение новых комбинаций генетического материала искусственным путем.

**Генная терапия** – введение с лечебной целью генетического материала (ДНК или РНК) в клетку, функцию которой он изменяет (или функцию организма).

**Генный нокаут** – один из методов генной инженерии, позволяющих искусственно инактивировать один из генов.

**Геном** – общая генетическая информация, содержащаяся в генах организма, или генетический состав клетки. Термин «геном» иногда употребляется для обозначения гаплоидного набора хромосом.

**Генотип** – 1) совокупность аллелей клетки или организма; 2) вся генетическая информация организма.

**Ген-регулятор** – ген, кодирующий регуляторный белок, активирующий или подавляющий транскрипцию других генов.

**Гены-модификаторы** – гены, не имеющие собственного выражения в фенотипе, но оказывающие ослабляющее или усиливающее влияние на экспрессию других генов.

**Гетерозигота** – клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

**Гетерозиготность** – наличие разных аллелей в диплоидной клетке.

**Гомозигота** – клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом.

**Гомозиготность** – наличие одинаковых аллелей в диплоидной клетке.

**Гомологичные хромосомы** – хромосомы, одинаковые по набору составляющих их генов.

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)** – нуклеиновая кислота, полимер, состоящий из дезоксирибонуклеотидов, содержащих в качестве углеводного компонента дезоксирибозу, а в качестве азотистых оснований – аденин, гуанин, тимин и цитозин. Является основным носителем генетической информации и входит в состав хромосом.

**Делеция** – тип хромосомной мутации, при которой утрачивается участок хромосомы; тип генной мутации, при которой выпадает участок молекулы ДНК.

**Дерматоглифика** (от греч. *dermatos* – кожа и *gliphe* – резьба) – изучение рельефных узоров на коже, образованных папиллярными линиями (папиллярные узоры) на ладонях, подушечках пальцев, ступнях ног. Папиллярные узоры являются конституциональными морфологическими свойствами.

**Дизиготные близнецы** – разнояйцевые близнецы, двойняшки. Дети от многоплодной беременности, развивающиеся из двух (или более) самостоятельных зигот, возникших в результате одновременного созревания двух (или более) яйцеклеток и оплодотворения их двумя (или более) спермиями.

**Диплоид** – организм или клетка с двойным (диплоидным) набором хромосом. Образуется обычно в результате слияния двух гаплоидных гамет.

**Дискордантность** – неодинаковое выражение какого-либо признака в парах родственныхников.

**ДНК-полимераза** – фермент, ведущий матричный синтез ДНК.

**Доминантность** – преимущественное участие только одного аллеля в формировании признака у гетерозиготной клетки.

**Дупликация** – тип хромосомной мутации, при которой удвоен какой-либо участок хромосомы; тип генной мутации, при которой удвоен какой-либо участок ДНК.

**Евгеника** (от греч. *eugenēs* – хорошего рода) – учение о наследственном здоровье человека и путях его улучшения.

**Законы Менделя** – установленные Г. Менделем закономерности распределения в потомстве наследственных признаков. Закономерности были установлены Г. Менделем на основе многолетних (1856–1863) опытов по скрещиванию сортов гороха, различающихся по некоторым контрастным признакам. Открытие не получило признания при его жизни. В 1900 г. эти закономерности были открыты вновь тремя независимыми исследователями – К. Корренсом, Э. Чермаком и Г. Де Фризом. Во многих руководствах по генетике упоминаются три закона Менделя:

1. Закон единообразия гибридов первого поколения – потомство первого поколения от скрещивания устойчивых форм, различающихся по одному признаку, имеет одинаковый фенотип.

2. Закон расщепления гласит – при скрещивании гибридов первого поколения между собой среди гибридов второго поколения в определенном соотношении появляются особи с фенотипом исходных родительских форм и гибридов первого поколения. В случае полного доминирования 3/4 особей обладают доминантным признаком и 1/4 – рецессивным.

3. Закон независимого комбинирования – каждая пара альтернативных признаков ведет себя в ряду поколений независимо друг от друга.

**Зигота** – клетка, возникающая в результате слияния мужской и женской гамет при оплодотворении.

**Изменчивость** – свойство живых организмов существовать в различных формах.

**Импринтинг генетический** (родительский, геномный) – зависимость экспрессивности гена от того, каким родителем он передан.

**Инсулятор** – регуляторный элемент, который блокирует взаимодействие между энхансером и промотором, если находится между ними.

**Интроны** – участки ДНК, расположенные между экзонами; регулируют образование различных матричных РНК (мРНК) по принципу «один ген – несколько

функциональных продуктов» за счет альтернативного сплайсинга; могут содержать в себе энхансеры и гены, кодирующие микроРНК.

**Кариотип** – совокупность признаков хромосомного набора (число, размеры, форма хромосом), характерный для того или иного вида организмов.

**Кодоминантность** – участие обоих аллелей в детерминации признака у гетерозиготной особи.

**Кодон (триплет)** – дискретная единица генетического кода, состоящая из трех последовательных нуклеотидов. Кодировывает одну аминокислоту или служит сигналом для начала или окончания синтеза белка.

**Комплементарность** – свойство азотистых оснований образовывать с помощью водородных связей парные комплексы аденин – тимин (или урацил) и гуанин – цитозин при взаимодействии цепей нуклеиновых кислот.

**Конкордантность** – 1) совпадение какого-либо признака в парах родственников (например, близнецов); 2) количественный показатель совпадения признака в парах родственников, выраженный в процентах.

**Конъюгация** – попарное временное сближение гомологичных хромосом в мейозе, во время которого возможен обмен их гомологичными участками (кроссинговер).

**Кроссинговер (перекрест)** – взаимный обмен участками гомологичных хромосом, приводящий к рекомбинации аллелей. Может иметь место в ходе мейоза.

**Лиганд** молекула, распознаваемая специфической структурой, например, клеточным рецептором.

**Локус** – участок ДНК (хромосомы), где расположена определенная генетическая детерминанта.

**Мейоз** – двухступенчатое деление клеток, приводящее к редукции числа хромосом вдвое, т.е. к образованию из диплоидных клеток гаплоидных; имеет место при гаметогенезе.

**Метаанализ** – статистический метод, который позволяет объединять результаты ряда исследований и определять, не выявляются ли в них важные тенденции. Процедура позволяет работать с большим числом исследований, часто противоречивых, выполненных разными авторами по определенной проблеме.

**Молекулярная генетика** – раздел генетики, предметом которого являются структурно-функциональная организация генетического аппарата клеток и механизм реализации наследственной информации.

**Молекулярная генетика спорта** – наука о закономерностях наследования генетически закрепленных признаков, значимых в условиях спортивной деятельности.

**Молекулярная генетика физической активности** – научная дисциплина, которая изучает молекулярные механизмы и закономерности наследования физических качеств человека.

**Моногенный тип наследования** – тип наследования, при котором признак определяется только одним геном.

**Монозиготные близнецы** (однойяйцевые, идентичные близнецы) – близнецы, развивающиеся из одного оплодотворенного яйца (зиготы) и имеющие поэтому идентичные генотипы.

**мРНК** – матричная РНК (мРНК) (информационная РНК (иРНК)) – молекула РНК, содержащая информацию о последовательности аминокислот в белке; является транскриптом гена, кодирующего соответствующий белок.

**Мультифакториальный** – зависящий от действия множества факторов.

**Мультифакторный признак** (мультифакторное заболевание) – комплексные признаки или заболевания, развивающиеся в результате взаимодействия определенных комбинаций аллелей разных локусов и специфических воздействий факторов окружающей среды.

**Мутация** – естественные или искусственно вызванные изменения носителей наследственной информации организма, не связанные с процессом нормального перераспределения (рекомбинации) генов. Различают три типа мутаций: генные, хромосомные и геномные.

**Наследственность** – свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями.

**Наследуемость** – количественная характеристика, оценивающая вклад генотипической составляющей в популяционную изменчивость признака.

**Норма реакции** – свойственный данному генотипу характер реакции на изменение условий среды.

**Нуклеотиды** – мономеры нуклеиновых кислот (ДНК, РНК). Состоят из азотистого основания, углеводного компонента и остатка фосфорной кислоты.

**Олигонуклеотид** – цепь, состоящая из нескольких (от 2 до 40 и более) нуклеотидных остатков.

**Онтогенез** – индивидуальное развитие особи, вся совокупность ее преобразований от зарождения (оплодотворения) до конца жизни.

**Плейотропия** – множественное действие гена, его способность воздействовать на несколько признаков.

**Полигены** – тип генов, отвечающих за существование количественной изменчивости. Полигены взаимодействуют по типу кумулятивной полимерии.

**Полимеразы** – ферменты, ведущие матричный синтез нуклеиновых кислот.

**Полимерия** (аддитивное взаимодействие генов) – тип взаимодействия генов, при котором степень развития количественного признака определяется влиянием нескольких генов, действующих сходным образом (полимерные гены).

**Полиморфизм** (генетический) – вариабельность ДНК; способность организмов существовать в состояниях с различной внутренней структурой ДНК. Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями – аллелями, что обуславливает разнообразие признаков внутри вида.

**Полипептид** – полимер, состоящий из аминокислотных остатков, связанных пептидными связями.

**Популяция** – совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом и занимающих определенную территорию. Контакты между особями одной популяции происходят чаще, чем между особями разных популяций.

**Праймер** – короткая олиго- или полинуклеотидная последовательность со свободной 3' ОН-группой, комплементарно связанная с одонитевой ДНК или РНК; с его 3'-конца ДНК-полимераза начинает наращивать полидезоксирибонуклеотидную цепь.

**Признак** – элемент фенотипа, любой его идентифицируемый показатель.

**Пробанд** – субъект, относительно которого проводится генетическое исследование.

**Промотор** – регуляторный участок гена, к которому присоединяется РНК-полимераза с тем, чтобы начать транскрипцию.

**Процессинг** – комплекс процессов образования зрелых молекул РНК и белков в клетке. У эукариот П. мРНК включает этап вырезания интронов и образования зрелой молекулы в результате сплайсинга.

**Рекомбинация** – перераспределение генетического материала родителей в потомстве, приводящее к наследственной комбинативной изменчивости.

**Репликация** – процесс удвоения молекул ДНК.

**Репрессия** – подавление активности генов, чаще всего путем блокирования их транскрипции.

**Репрессор** – белок или антисмысловая РНК, подавляющие активность генов.

**Рестриктазы** – ферменты (эндонуклеазы) бактериального происхождения, распознающие специфические нуклеотидные последовательности длиной от 4 до 10 пар нуклеотидов и «разрезающие» молекулу ДНК в этом месте.

**Рецессивность** – неучастие аллеля в формировании признака у гетерозиготной клетки.

**Рецессивный аллель** – аллель, кодирующий признак, который проявляется только у особей, несущих этот аллель в гомозиготном состоянии.

**Рибонуклеиновые кислоты (РНК)** – нуклеиновые кислоты, полимеры, состоящие из рибонуклеотидов, содержащие в качестве углеводного компонента рибозу, а в качестве азотистых оснований аденин, гуанин, урацил и цитозин. Участвуют в реализации генетической информации.

**Рибосома** – органелла клетки, осуществляющая биосинтез белка.

**Сайт** – участок молекулы ДНК, белка и т.п.

**Секвенирование** – установление последовательности звеньев в молекулах нуклеиновых кислот или белков (полипептидов).

**Сибсы (сиблинги)** – потомки одних и тех же родителей (братья и сестры). Имеют 50% общих генов.

**Сплайсинг** – процесс формирования зрелой мРНК или функционального белка путем удаления внутренних частей молекул – интронов РНК или интронов у белков.

**Среда** – в широком смысле – все факторы внешнего воздействия на развитие индивидуума.

**Средовые факторы** – в количественной генетике факторы среды, влияющие на вариативность признака.

**Структурный ген** – любой ген, кодирующий какую-либо полипептидную цепь или молекулу РНК, включая регуляторные гены, которые кодируют продукты, определяющие экспрессию других генов.

**Сцепление генов** – явление совместного (сцепленного) наследования генов, расположенных в одной хромосоме.

**Сцепление с полом** – локализация гена на одной из половых хромосом.

**Транскрипция** – синтез РНК на ДНК-матрице; осуществляется РНК-полимеразой.

**Транскрипт** – продукт транскрипции, т.е. РНК, синтезированная на данном участке ДНК как на матрице и комплементарная одной из его нитей.

**Трансляция** – процесс синтеза полипептида, определяемый матричной РНК.

**Фенотип** – внешнее проявление свойств организма, зависящих от его генотипа и факторов окружающей среды; совокупность всех признаков особи в каждый конкретный момент ее жизни. Ф. формируется при участии генотипа под

влиянием условий среды. Ф. есть частный случай реализации генотипа в конкретных условиях.

**Функциональная геномика** – раздел геномики, предметом которого является идентификация функций отдельных участков генома.

**Хроматин** – комплекс, составляющий хромосомы эукариот и состоящий из ДНК и белков.

**Хромосомы** – органоиды клеточного ядра, являющиеся носителями генетической информации и определяющие наследственные свойства клеток и организмов.

**Экзон** – сохраняющаяся при сплайсинге кодирующая часть интронированного гена.

**Экспрессия гена** – процесс реализации информации, закодированной в гене. Состоит из двух основных стадий – транскрипции и трансляции.

**Электрофорез** – разделение электрически заряженных полимеров в электрическом поле. Обычно ведется в гелях (гель-электрофорез), чтобы зоны разделяемых молекул не размывались тепловым движением.

**Эндонуклеаза** – фермент, гидролизующий фосфодиэфирные связи внутри нити ДНК.

**Энхансер** – регуляторный участок ДНК, усиливающий транскрипцию с ближайшего к нему промотора.

**Эпистаз** – тип взаимодействия между неаллельными генами, при котором действие одного из них (гипостатического) подавляется действием другого (эпистатического).

*Научное издание*

АХМЕТОВ Ильдус Ильясович

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА СПОРТА**

Монография

Редактор *Н.Б. Полосина*  
Художник *Д.В. Шишко*  
Корректор *Г.П. Вергун*  
Компьютерная верстка *С.И. Штойко*

Подписано в печать 18.08.2009 г. Формат 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Печать офсетная. Бумага офсетная.  
Усл. печ. л. 21,78. Уч.-изд. л. 25,0. Тираж 1000 экз.  
Изд. № 1439. Заказ №

ОАО «Издательство «Советский спорт»».  
105064, г. Москва, ул. Казакова, 18.  
Тел.: (499) 267-94-35, 267-95-90.  
Сайт: [www.sovsportizdat.ru](http://www.sovsportizdat.ru)  
E-mail: [sovsport@mail.tascom.ru](mailto:sovsport@mail.tascom.ru)

Отпечатано с электронной версии  
в ООО ПФ «Полиграфист».  
160001, г. Вологда, ул. Челюскинцев, 3.  
Тел. (8172) 72-55-31