

АССОЦИАЦИИ С/Т – ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АКТН3 С НЕКОТОРЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ

Э.А. Бондарева, А.В. Анисимова, И.А. Хомякова, Е.З. Година

МГУ имени М.В.Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, Москва

*Введение. Исследования разных авторов по поиску ассоциаций С/Т-полиморфизма гена АКТН3 с морфологическими характеристиками позволили продемонстрировать влияние данного маркера на склонность к набору веса, степень минерализации костной ткани и гибкость у спортсменов и неспортсменов, представляющих различные половозрастные и этнические группы. Цель настоящего сообщения – изучение ассоциаций С/Т замены в альфа-актинине 3 со скелетными размерами у представителей двух этнических групп, проживающих на территории России. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 320 мужчин. 220 человек – этнические русские, в возрасте от 16 до 37 лет, занимающиеся различными видами спорта; 100 человек – этнические калмыки, в возрасте от 16 до 35 лет, из которых 50 человек вошли в контрольную группу неспортсменов и 50 – спортсмены, занимающиеся различными видами спортивных единоборств. Генотип образцов геномной ДНК по полиморфной системе АКТН3 (rs1815739) был определен методом минисеквенирования с последующей детекцией продуктов методом MALDI-TOF. Антропометрическая программа включала измерения 30 признаков по методике, принятой в НИИ антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова. Результаты и обсуждение. Для группы этнических русских мужчин (N=220) были обнаружены достоверные связи генотипов гена АКТН3 с комплексом морфологических параметров, характеризующих поперечное развитие скелета: с ширинами костных эпифизов ($R=0.21$, $p=0.04$) и с диаметрами тела ($R=0.25$, $p=0.007$). Наличие двух мутантных Т-аллелей ассоциировано с увеличением костных размеров. У калмыков носители двух мутантных аллелей (АКТН3*ТТ) имеют большую длину тела и ширину локтя, чем носители генотипов АКТН3*СТ, АКТН3*СС ($R=0.38$, $p=0.02$). Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что фенотипические проявления гена АКТН3 зависят не только от конкретного генотипа данного гена, но также от особенностей образа жизни и этнической принадлежности.*

Ключевые слова: спортивная антропология, АКТН3, морфологические признаки, мужчины русские, мужчины калмыки

Введение

По данным различных исследователей рост человека в значительной степени – от 60% до 80% – генетически детерминирован [Karasik, Cohen-Zinder, 2012]. В настоящее время опубликованы результаты 20 полногеномных (GWAS, – genome-wide association studies) исследований, которые выявили около 390 генетических маркеров, ассоциированных с длиной тела человека [McClellan, King, 2010]. Значительную часть выявленных маркеров представляют собой однонуклеотидные замены в генах, вовлеченных в развитие скелета и минерализацию костной ткани (VDR), регулирую-

щих секрецию гормона роста (GHRL) и обеспечивающих физиологические эффекты гормона роста на организм человека (GH1, GHRHL).

Большинство из выявленных в подобного рода скрининговых исследованиях полиморфизмов являются общими для европейских и азиатских популяций, что свидетельствует о наличии универсальных генетических маркеров, детерминирующих определенную длину тела [Fu et al., 2011]. Полногеномные исследования также позволяют выявить новые связи и взаимное влияние разных систем организма друг на друга. Одним из подобных примеров является плейотропный эффект гена альфа-актинина 3 (АКТН3) на раз-

вите костной и мышечной тканей. С/Т-замена в гене альфа-актина 3 хорошо известна как молекулярно-генетический маркер спортивной успешности в циклических видах спорта. Исследования по поиску ассоциаций С/Т-полиморфизма гена *ACTN3* с морфологическими характеристиками позволили продемонстрировать влияние данной мутации на склонность к набору веса, степень минерализации костной ткани и гибкость у спортсменов и неспортсменов, представляющих различные половозрастные и этнические группы [Kim et al., 2014; Yang et al., 2011; Zebreck et al., 2014]. В этой связи представляется актуальным исследование ассоциаций С/Т замены в гене альфа-актина 3 со скелетными размерами у представителей различных этнических групп, проживающих на территории России.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 320 мужчин. 220 человек – этнические русские, в возрасте от 16 до 37 лет, занимающиеся различными видами спорта; 100 человек – этнические калмыки, в возрасте от 16 до 35 лет, из которых 50 человек вошли в контрольную группу неспортсменов и 50 – спортсмены, занимающиеся различными видами спортивных единоборств. Для исследования генотипа испытуемых в качестве биологического материала использовали соскоб буккального эпителия и образцы венозной крови. Выделение геномной ДНК проводили при помощи коммерческого набора реагентов «ДНК-экспресс» (ООО «Литех», Россия). Генотип образцов геномной ДНК по выбранной полиморфной системе *ACTN3* (rs1815739) был определен методом минисеквенирования с последующей детекцией продуктов методом MALDI-TOF (ООО «Литех», Россия). Антропометрическая программа включала измерения 30 признаков по методике, принятой в НИИ антропологии МГУ имени М.В.Ломоносова [Бунак, 1941]. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Все испытуемые были проинформированы о целях и методах исследования и дали свое информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Проведенные ранее исследования позволяют предположить, что однонуклеотидная замена

Таблица 1. Частоты встречаемости генотипов гена *ACTN3* в группах обследованных мужчин этнических калмыков и русских

Генотипы исследованного гена	Калмыки, n	Русские, n
<i>ACTN3*CC</i>	26 (26.0%)	83 (37.7%)
<i>ACTN3*CT</i>	47 (47.0%)	107 (48.7%)
<i>ACTN3*TT</i>	27 (27.0%)	30 (13.6%)
Всего	100	220

в гене альфа-актина 3 является маркером некоторых морфологических особенностей человека. В том числе, под влиянием данного гена находится развитие скелетной ткани [Yang et al., 2011], что, в свою очередь, влияет на формирование опорно-двигательного аппарата [Kim et al., 2014; Zebreck et al., 2014]. В этой связи нами было исследовано влияние С/Т-полиморфизма гена *ACTN3* на скелетные размеры в двух группах мужчин: этнических русских и калмыков, преимущественно спортсменов. Частоты встречаемости генотипов гена *ACTN3* в исследованной выборке представлены в табл. 1. Частоты встречаемости в группах обследованных этнических калмыков и русских имеют некоторые различия. Так можно отметить снижение встречаемости ТТ-генотипа и увеличение носителей генотипа СС в группе этнических русских спортсменов по сравнению с калмыками. Русские спортсмены, принявшие участие в данном исследовании, представляют в основном виды спорта, направленные на развитие скоростно-силовых качеств (различные виды спортивных единоборств, гребля на байдарках и каноэ, бег на 100 м). Повышение частоты встречаемости генотипа СС в данной группе закономерно и хорошо согласуется с данными других отечественных исследователей [Druzhevskaya et al., 2008].

Возможно, это дает некоторое представление о различиях в распределении генотипов между двумя этническими группами, однако стоит отметить, что группа этнических русских представлена в основном спортсменами. В этой связи, наблюдаемый скоростно-силовой отбор обусловлен не этнорасовыми различиями, а особенностями сформированных выборок. При разделении группы обследованных калмыков на спортсменов (преимущественно единоборцы) и контрольную группу, частоты встречаемости генотипов гена *ACTN3* оказались практически идентичными распределению в генерализованной выборке калмыков.

Для группы этнических русских мужчин-спортсменов (N=220) были обнаружены достоверные

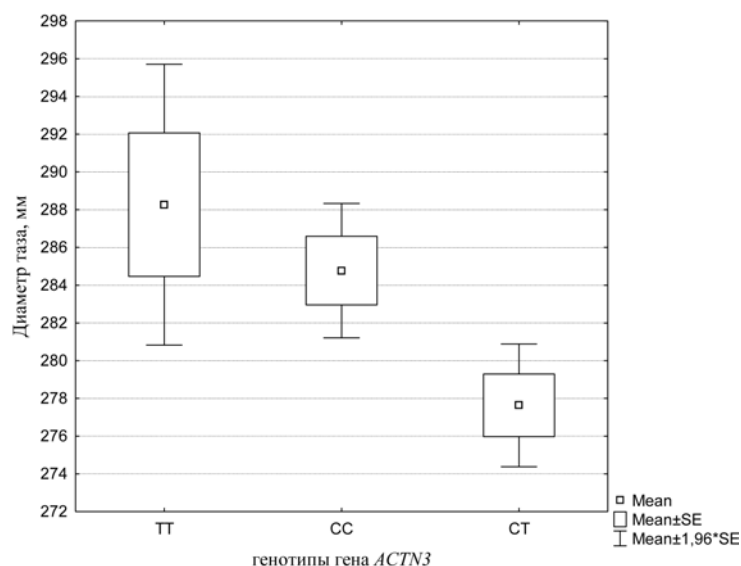


Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа диаметра таза по генотипам гена *ACTN3* у этнических русских ($p=0.02$)
Обозначения. Mean – среднее арифметическое значение признака, SE – квадратическая ошибка средней

связи генотипов гена *ACTN3* с комплексом морфологических параметров, характеризующих поперечное развитие скелета: с ширинами костных эпифизов ($R=0.21$, $p=0.04$) и с диаметрами тела ($R=0.25$, $p=0.007$). Наличие двух мутантных Т-аллелей ассоциировано с увеличением костных размеров, а носители гетерозиготного генотипа демонстрируют наименьшие значения признаков (рис. 1). Аналогично, наибольшие диаметры плеч и груди характерны для носителей двух мутантных аллелей, а наименьшие – для гетерозигот. Это верно и для показателей ширины костных эпифизов: носители ТТ генотипа характеризуются большими значениями данных размеров (ширина локтя 74.1 мм у носителей генотипа *ACTN3*TT* и 72.6 мм у носителей *ACTN3*CT*).

Статистически неслучайных связей с продольными размерами скелета (длиной тела и конечностей) в обследованной группе этнических русских мужчин обнаружено не было. Однако носители генотипа *ACTN3*TT* отличаются несколько большей длиной тела по сравнению с носителями исходного С-аллеля (*ACTN3*TT* – 179.4 см, *ACTN3*CC* – 178.2 см и *ACTN3*CT* – 177.1 см).

Таким образом, для русских мужчин носителей двух мутантных аллелей гена *ACTN3* характерен брахиморфный тип телосложения по сравнению с носителями хотя бы одного С-аллеля. Вероятно, отсутствие белка альфа-актина 3 в клетках (генотип *ACTN3*TT*) в сочетании с регулярными физическими нагрузками может обуславливать преимущественное развитие поперечных разме-

ров скелета в качестве адаптации к напряженной мышечной работе.

Исследование ассоциаций гена *ACTN3* с морфологическими показателями развития скелета в группе этнических калмыков выявили следующие неслучайные связи. ТТ генотип гена *ACTN3* ассоциирован с длиной тела и шириной локтя ($R=0.23$, $p=0.06$). Данная тенденция становится статистически достоверной в подгруппе неспортсменов. ($R=0.38$, $p=0.02$). Носители двух мутантных аллелей (*ACTN3*TT*) имеют большую длину тела и ширину локтя, чем носители генотипов *ACTN3*CT* и *ACTN3*CC* (рис. 2). В подгруппе спортсменов достоверных связей обнаружено не было.

Отсутствие достоверных различий по остальным показателям развития скелета может быть связано, с одной стороны, с этногенетическими причинами, а с другой – с некоторой малочисленностью выборки этнических калмыков.

Заключение

Влияние гена альфа-актина 3 на развитие опорно-двигательного аппарата продемонстрировано в нескольких исследованиях по спортивной генетике. Так, показано, что носители двух мутантных Т-аллелей демонстрируют худшие показатели гибкости и повышенный риск повреждения связок по сравнению с носителями генотипов СТ и СС [Kim et al., 2014]. Т-аллель ассоциирован

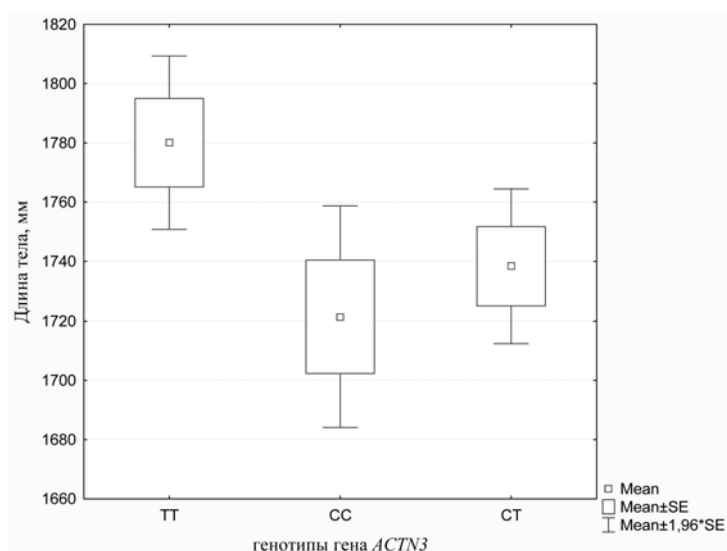


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа длины тела по генотипам гена альфа-актина 3 в группе этнических калмыков, не занимающихся спортом
Обозначения. Mean – среднее арифметическое значение признака, SE – квадратическая ошибка средней

также с пониженной минеральной плотностью кости [Yang et al., 2011], а TT-генотип является маркером высокого риска нарушений при формировании прикуса [Zebrick et al., 2014]. Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что фенотипические проявления гена ACTN3 зависят не только от конкретного генотипа данного гена, а также от особенностей образа жизни и от этнической принадлежности. Это хорошо согласуется с общепринятым мнением о наследовании количественных признаков человека. В дальнейшем целесообразно изучить влияние данного молекулярно-генетического маркера на морфологические показатели развития скелета у женщин, принадлежащих к различным этническим группам, и на формирование определенного соматотипа в свете плейотропного влияния ACTN3 на развитие различных систем организма.

Благодарность

Исследование проведено при поддержке РФФИ: грант № 15-06-06901.

Библиография

Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз, 1941. 368 с.
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(6), P. 631–634.

Fu J., Festen A.M., Wijmenga C. Multi-ethnic studies in complex traits // Human Molecular Genetics, 2011. Vol. 20. P. 206–213.

Karasik D., Cohen-Zinder M. Osteoporosis genetics: year 2011 in review // BoneKey Reports, 2012. N 1. Article N 114. P. 1–5. Doi: 10.1038/bonekey.2012.114.

Kim J.H., Jung E.S., Kim C.H., Youn H., Kim H.R. Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas // J. Exerc. Nutr. Biochem., 2014. Vol. 18(2). P. 205–214.

McClellan J., King M.C. Genetic Heterogeneity in Human Disease // Cell, 2010. Vol. 141(2). P. 210–217.

Yang N., Schindeler A., McDonald M.M., Seto J.T., Houweling P.J., Monkol L. β -Actinin-3 deficiency is associated with reduced bone mass in human and mouse // Bone, 2011. Vol. 49. P. 790–798.

Zebrick B., Teeramongkolgul T., Nicot R., Horton M.J., Raoul G., Ferri J., Vieira A.R., Sciote J.J. ACTN3 R577X Genotypes Associate with Class II and Deep Bite Malocclusions // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop., 2014. Vol. 146(5). P. 603–611.

Контактная информация:

Бондарева Эльвира Александровна:

e-mail: bondareva.e@gmail.com;

Анисимова Анна Викторовна:

e-mail: anna.anisimova.msu@gmail.com;

Хомякова Ирина Анатольевна:

e-mail: irina-khomyakova@yandex.ru;

Година Елена Зиновьевна: e-mail: godina@antropos.msu.ru.

ASSOCIATIONS OF C/T POLYMORPHISM OF THE ALPHA-ACTININ-3 (ACTN3) GENE WITH SOME MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

E.A. Bondareva, A.V. Anisimova, I.A. Khomyakova, E.Z. Godina

Lomonosov Moscow State University, Institute and Museum of Anthropology, Moscow

*Background. Investigations by different authors of the associations of C/T polymorphism of the ACTN3 gene with morphological characteristics showed the influence of a given marker on the possibility to weight increase, the degree of bone mineralization and flexibility in athletes and non-athletes of different age and ethnicity. Aim of the present paper was to study the associations of C/T replacement in the ACTN3 gene with skeletal traits in males of two ethnic groups of Russia. Materials and Methods. 320 males were studied: 220 Russians of 16-37 years old, athletes of different sports specializations; and 100 Kalmyks (16-35-year-olds), half of them constitute a control group and another half (50 individuals) represented athletes of different combat sports. Genotype of DNA samples for the polymorphic system ACTN3 (rs1815739) was determined by a minisequencing method with the following detection by MALDI-TOF. Anthropometric program included 30 characteristics measured according to standard protocol of the Institute of Anthropology. Results and discussion. For the Russian males significant associations were found between the ACTN3 genotypes with morphological traits characterizing the development of skeletal parameters: with breadth of bone epiphyses ($R=0.21$, $p=0.04$) and with body diameters ($R=0.25$, $p=0.007$). In Kalmyk males, the carriers of two mutant alleles (ACTN3*TT) had higher stature and elbow breadth than the carriers of ACTN3*CT, ACTN3*CC genotypes ($R=0.38$, $p=0.02$). Conclusion. The results of the study prove to demonstrate that phenotypical expressions of the ACTN3 gene depend not only on specific genotype but also on ethnicity and way of life.*

Keywords: sports anthropology, ACTN3, morphological characteristics, Russian males, Kalmyk males