

УДК 572. 788

Н.В. ШЕПЕЛЕВИЧ

научный сотрудник отраслевой лаборатории
«Лонгитудинальные исследования»¹



В.В. МАРИНИЧ, канд. мед. наук, доцент,
научный руководитель отраслевой лаборатории
«Лонгитудинальные исследования»¹



Т.Л. ЛЕБЕДЬ

заведующая отраслевой лабораторией
«Лонгитудинальные исследования»¹



Н.В. ЖУР

младший научный сотрудник отраслевой лаборатории
«Лонгитудинальные исследования»¹

¹Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь



Статья поступила 7 декабря 2022 г.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ
У СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА**

В статье представлены краткие сведения о генах нейромедиаторных систем, определяющих метаболизм дофамина и серотонина, которые входят в группу катехоламинов и играют важную роль в деятельности мозга как медиаторы нейронов ЦНС. Проведенный анализ межгенных взаимодействий ДНК-локусов генов L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT и I/D ACE определил наиболее часто встречаемые сочетания генотипов среди спортсменов высокой квалификации циклических и ациклических видов спорта.

Ключевые слова: психогенетика, генотип, гены нейротрансмиссивной системы, межгенные взаимодействия, серотонин, дофамин.

SHAPIALEVICH N.V., Researcher of the Branch Laboratory «Longitudinal Research»¹

MARINICH V.V., PhD in Med. Sc., Associate Professor¹

LEBED T.L., Head of the Branch Laboratory «Longitudinal Research»¹

ZHUR N.V., Researcher of the Branch Laboratory «Longitudinal Research»¹

¹Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

INTERACTION OF GENES OF NEUROMEDIATOR SYSTEMS IN ATHLETES OF CYCLIC AND ACYCLIC SPORTS

The article presents brief information about the genes of neurotransmitter systems that determine the metabolism of dopamine and serotonin, which are part of the catecholamine group and play an important role in brain activity as mediators of CNS neurons. The analysis of intergenic interactions of the L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT, and I/D ACE DNA locus determined the most common combinations of genotypes among highly qualified athletes in cyclic and acyclic sports.

Keywords: psychogenetics, genotype, genes of the neurotransmitter system, intergenic interactions, serotonin, dopamine.

Введение. Развитие любых признаков у организмов является следствием сложных взаимодействий между генами, точнее – между продуктами их деятельности – белками-ферментами. Помимо оценки влияния отдельных полиморфных вариантов на определенный фенотип, необходимо учитывать воздействие, обуславливаемое другими генами и факторами окружающей среды [7].

Функциональное состояние оказывает значительное влияние на характеристики нервной ткани (возбудимость, проводимость, лабильность) и в связи с этим на особенности протекания нервных процессов. Оценка функционального состояния нервной системы спортсмена во время тренировочного и предсоревновательного процесса количественно определяет спортивную форму обследуемого.

С учетом данных об участии генов серотонинергической и дофаминергической систем в функционировании нервной системы (мышление, моторика и скорость реакции) представлялось целесообразным исследовать полиморфные локусы генов серотонинового и дофаминового обмена и особенности нейродинамических процессов в группах спортсменов.

Самым известным подходом моделирования межгенных и ген-средовых взаимодействий является биоинформатический метод MDR для изучения мультилокусных генотипов. В программе MDR мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенной и пониженной вероятности, что позволяет уменьшить размерность числа рассматриваемых параметров [5]. Путем многократного перекрестного пересчета вводимых первич-

ных данных программа выбирает оптимальную модель межгенных взаимодействий, позволяющая с наиболее высокой точностью и с наименьшей ошибкой предсказывать наличие или отсутствие предрасположенности к определенному признаку.

Цель исследования – анализ ген-генных взаимодействий генов L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT и I/D ACE у спортсменов циклических и ациклических видов спорта.

Определенный уровень концентрации дофамина и серотонина зависит от наличия тех или иных полиморфизмов генов, связанных с транспортировкой, удалением этих нейромедиаторов, а также с плотностью рецепторов для них. Исследования в области психогенетики неоднократно выявляли роль гена 5HTT в регуляции настроения и темперамента.

Ген 5HTT кодирует белок-переносчик, осуществляющий выведение нейротрансмиттеров из синаптической щели и регулирует функцию серотонина. Ген состоит из 14 экзонов и имеет промоторную область, имеющую важное значение для «управления» экспрессией гена (rs25531) [1,6]. L/S полиморфизм гена связан с адаптивными способностями человека и контролем эмоциональной сферы, поэтому представляет большой интерес в качестве успешной модели повышенной устойчивости к психоэмоциональному напряжению. Обладатели аллели S характеризуются меньшей устойчивостью ЦНС к центральному утомлению под воздействием нагрузок, и более высокими скоростями реакций. Носительство генотипа LL, приводит к более быстрому удалению свободного серо-

тонина из межклеточного пространства и играет роль фактора, облегчающего адаптационные реакции ЦНС на физические нагрузки, требующие выносливости.

Наиболее значимый полиморфизм T102C гена 5HT2A (rs6313), обусловленный заменой тимина на цитозин в положении 102 нуклеотидной последовательности гена, связан с уровнем экспрессии гена и является маркером психологических расстройств. С аллель сопряжен с меньшей экспрессией гена по сравнению с T аллелью. Было выявлено, что при регулярных физических нагрузках плотность 5HT2A растёт, повышаются настроение и физическая работоспособность. Но при продолжительных тренировках высокой интенсивности плотность этих рецепторов падает, ухудшается настроение и увеличивается общая усталость [1]. В формировании эмоционального состояния и темперамента может участвовать и ренин-ангиотензиновая система, компоненты которой экспрессируются в головном мозге [1].

Ген ACE кодирует ангиотензинпревращающий фермент, который катализирует превращение неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II. ACE содержится в больших количествах в нервных окончаниях и может оказывать влияние на скорость передачи нервного импульса и, соответственно, на активность нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина). Гомозиготный генотип ACE DD обладает наивысшей скоростью передачи импульса.

Ген COMT кодирует фермент катехол-О-метилтрансферазу, участвующий в кортикальном метаболизме дофамина (в распаде дофамина в префронтальной коре мозга), деградируя катехоламины (такие как норэпинефрин, эпинефрин и дофамин). Одним из самых значимых полиморфизмов гена является точечный полиморфизм Val158Met (rs4680), при котором наблюдается замена гуанина на аденин в положении 472, при этом вместо валина (Val) синтезируется метионин (Met). Аллель G (Val) ассоциирован с повышенной активностью фермента, соответственно уровень дофамина в синапсе снижен.

Ген DAT1 кодирует транспортер дофамина, осуществляющий обратный захват дофамина из синапса и доставку его в пресинаптический терминал. В 3'-нетранслируемом районе гена DAT1 существует нуклеотидная замена по типу транзиции (замена G на A) в

2319 положении (rs27072). Обнаруженный аллельный вариант A ассоциирован со сниженным синтезом DAT белка.

Материалы и методы исследований. В исследование включены 350 высококвалифицированных спортсменов, специализирующихся в циклических (биатлон, конькобежный спорт, академическая гребля, плавание, гребля на байдарке и каноэ) и ациклических (волейбол, тхэквондо, синхронное плавание, хоккей с шайбой, пулевая стрельба, самбо) видах спорта. Образцы биологического материала для исследования были собраны с соблюдением процедуры информированного согласия. Генотипирование ДНК спортсменов выполнялось на базе отраслевой лаборатории «Лонгитудинальных исследований» УО «ПолесГУ».

Генотипирование полиморфизмов генов T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT проводили на RT-термоциклере «QuantStudio 5» с помощью технологии TaqMan® зондов (SNP-Genotyping TaqMan PCR «Life Technologies, Inc», США) согласно рекомендациям производителя:

C_3042197_1; C_25746809_50; C_2396868_10. Определение инсерционно-делеционных полиморфизмов генов 5HTT и ACE проводилось с использованием 2-х праймерной системы, которая подбиралась экспериментально [3].

Межгенные взаимодействия изучали с помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR 3.0.2). Среди всех мультилокусных моделей выбирали модель с наименьшей ошибкой предсказания и наивысшей воспроизводимостью. За критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты исследования. Следует отметить, что программное обеспечение метода MDR позволяет построить дендрограмму или граф и таким образом визуализировать рассматриваемые ген-генные и генно-средовые взаимодействия, а также оценить характер этих взаимодействий (synergy, additive, redundancy) и их силу (доля вклада в энтропию). Нами был проведен анализ комбинаций неаллельных генов с целью выявления наиболее значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с предрасположенностью к циклическим либо ациклическим видам спорта. В анализ были включены все анализируемые полиморфные варианты генов.

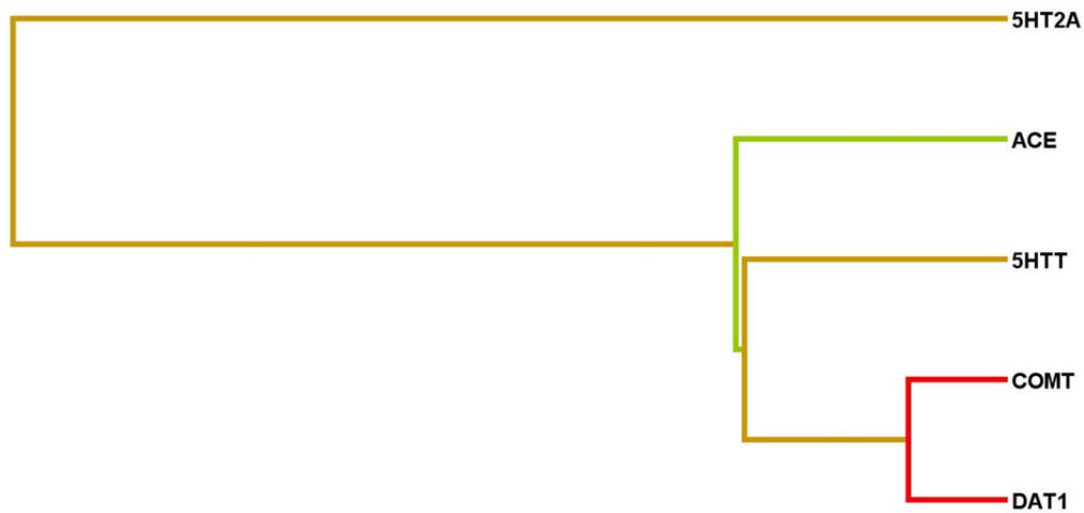


Рисунок 1. – Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT и I/D ACE у спортсменов циклических и ациклических видов спорта

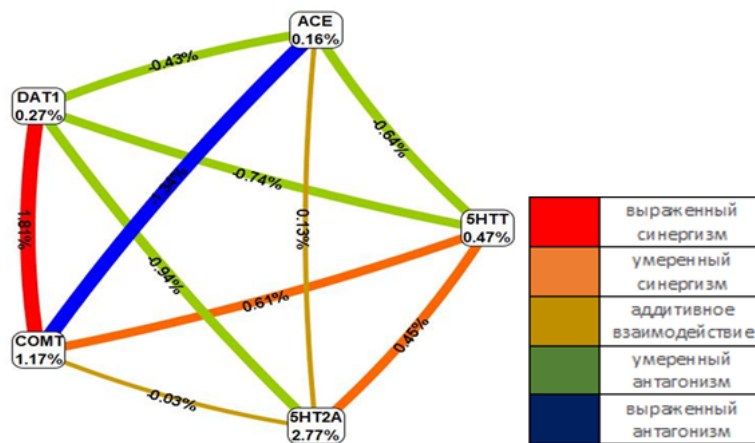


Рисунок 2. – граф межгенного взаимодействия полиморфных вариантов генов L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT и I/D ACE у спортсменов циклических и ациклических видов спорта

На основе полученных данных о моделях межгенных взаимодействий был проведен кластерный анализ, показывающий характер взаимодействия между полиморфными локусами генов нейротрансмиттерных систем у высококвалифицированных спортсменов циклических и ациклических видов спорта (рисунок 1).

Анализ дерева кластеризации показал выраженный синергический эффект (линия красного цвета) между полиморфными локусами rs4680 (COMT) и rs27072 (DAT1). Эти гены определяют метаболизм дофамина, который входит в группу катехоламинов и играет важную роль в деятельности мозга как медиатор дофаминергических нейронов ЦНС.

Согласно графу (рисунок 2), из 5 анализируемых полиморфизмов наибольшим пред-

казательным потенциалом обладает полиморфизм T102C 5HT2A (2,77%).

Отмечен выраженный синергический эффект (взаимозависимое действие) в отношении одновременного вклада полиморфизмов A2319G DAT1 и Val158Met COMT – общий вклад составил 1,81%. Умеренный синергический эффект установлен в отношении полиморфизмов 5HTT и COMT (0,68%), 5HT2A и COMT (0,45%). Дублирующий эффект (аддитивное взаимодействие) отмечен в предказательной ценности моделей в отношении полиморфизмов ACE и 5HT2A (0,13%).

Результаты моделирования межгенных взаимодействий позволили определить статистически значимые модели, ассоциированные с предрасположенностью к циклическим или ациклическим видам спорта (таблица).

Таблица – Значимые модели межгенного взаимодействия полиморфных локусов L/S 5HTT, T102C 5HT2A, G2319A DAT1, G472A COMT и I/D ACE у спортсменов циклических и ациклических видов спорта

Вид спорта	Модель межгенного взаимодействия	Статистика всего набора данных
ациклический	DAT1 AG COMT AG 5HTT SS 5HT2A CT ACE DD	Взаимовоспроизводимость модели (CVC): 10/10 Точность предсказания модели (Test Bal. Acc.): 0,45 Критерий значимости различий: $\chi^2=11,7333$ ($p = 0,0006$) Чувствительность (Sensitivity): 1,0 Специфичность (Specificity): 0,9167 Точность модели (precision): 0,8 Кappa: 0,8462 F-Measure: 0,8889
циклический	DAT1 AG COMT GG 5HTT SS 5HT2A CT ACE DD	
	DAT1 AG COMT AG 5HTT LL 5HT2A CT ACE ID	

Как следует из представленной таблицы, для ациклических видов спорта характерно наиболее часто встречаемое сочетание генотипов DAT1 AG, COMT AG, 5HTT SS, 5HT2A CT, ACE DD. Для циклических видов DAT1 AG, COMT GG /AG, 5HTT SS/LL, 5HT2A CT, ACE DD/ID.

Заключение. Проведенный анализ межгенных взаимодействий ДНК-локусов изученных генов определил наиболее часто встречаемые сочетания генотипов среди спортсменов высокой квалификации циклических и ациклических видов спорта.

В обеих группах наблюдаются существенные отличия в структуре и характере взаимосвязей между полиморфными локусами, детерминирующие определенный метаболизм нейротрансмиттеров.

Список литературы

1. Ахметов, И. И. Молекулярная генетика спорта: монография / И. И. Ахметов. – М.: Советский спорт, 2009. – 268 с.
2. Шепелевич, Н. В. Комплексная оценка психологического состояния спортсменов / Н. В. Шепелевич [и др.] // Здоровье для всех : научно-практический журнал. – 2018. – № 1. – С. 3-10.
3. Лебедь, Т. Л. Молекулярно-генетическое типирование полиморфизмов / Т. Л. Лебедь, П. М. Лазарев, И. Н. Гейчук // Сборник методических рекомендаций – Пинск : ПолессГУ, 2011. – 72 с.

4. Основы психогенетики: учебно-методическое пособие / С. Н. Прошин [и др.]. – Барнаул: Издательская группа "Сипресс", 2017. – 57 с.
5. Пономаренко, И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) / И. В. Пономаренко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Том. 5. – № 1. – С. 4-21.
6. Тимофеева, М. А. Полиморфизмы генов серотонинергической системы – маркеры устойчивости спортсмена к физическим и психическим нагрузкам: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.00.51 – Восстановительная медицина / Тимофеева Марина Алексеевна. – Москва, 2009. – 115 с.
7. Уманец, В. А. Спортивная генетика. Курс лекций : учебное пособие / В. А. Уманец. – Иркутск : Ирк. фил. РГУФКСИТ, 2010. – 129 с.

References

1. Akhmetov I. I. *Molekulyarnaya genetika sporta* [Molecular genetics of sport]. M.: Soviet sport, 2009, 268 p. (In Russian)
2. N. V. Shepelevich, V.V. Marinich, S.N. Lemeshevskaya, T.L. Lebed' *Kompleksnaya*

- ocenka psihologicheskogo sostoyaniya sportsmenov [Comprehensive assessment of the psychological state of athletes]. *Zdorov'e dlya vsekh* [Health for All]. 2018, no. 1, pp. 3-10. (In Russian)
3. Lebed T. L., Lazarev P. M., Geychuk I. N. Molekulyarno-geneticheskoye tipirovaniye polimorfizmov [Molecular genetic typing of polymorphisms]. *Sbornik metodicheskikh rekomendatsiy* [Collection of guidelines]. Pinsk: Poles State University, 2011, 72 p. (In Russian)
 4. Proshin S.N., Lebedev A.A., Glushakov R.I., Bychkov E.R. *Osnovy psihogenetiki: uchebno-metodicheskoe posobie* [Fundamentals of psychogenetics: educational and methodological manual]. Barnaul. Izdatel'skaya gruppa "Si-press", 2017, 57 p. (In Russian)
 5. Ponomarenko I.V. Ispol'zovanie metoda Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) i ego modifikacij dlya analiza gen-gennyh i genno-sredovyh vzaimodejstvij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyah (obzor) [Using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method and its modifications for the analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic and epidemiological studies (review)]. *Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovaniy* [Scientific results of biomedical research]. 2019. Vol. 5, no.1, pp. 4-21. (In Russian)
 6. Timofeeva, M.A. *Polimorfizmy genov serotoninergicheskoy sistemy – markery ustojchivosti sportsmena k fizicheskim i psihicheskim nagruzkam* [Polymorphisms of the serotonergic system genes – markers of the athlete's resistance to physical and mental stress]. Cand. sci. diss. Moskva, 2009, 115 p. (In Russian)
 7. Umanec V.A. *Sportivnaya genetika. Kurs lekciy: Uchebnoe posobie* [Sports genetics. Lecture course: study guide]. Irkutsk: Irk. fil. RGUFKSiT, 2010, 129 p. (In Russian)

Received 7 December 2022