

УДК 575.1,612.744.2,612.76

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СТРУКТУРЫ ДНК И СОСТАВ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Е. А. Семенова^{1,2,*}, С. А. Хабибова^{1,3}, О. В. Борисов¹,
Э. В. Генерозов¹, И. И. Ахметов^{1,4,5}

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства,
Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Казань, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет,
Казань, Россия

⁵ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физической культуры,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: alecsekaterina@gmail.com

Поступила в редакцию 23.07.2018 г.

После доработки 09.09.2018 г.

Принята к публикации 01.10.2018 г.

Успешность соревновательной деятельности, а также склонность к ряду хронических патологий в определенной степени зависит от состава (композиции) мышечных волокон. Вариабельность соотношения мышечных волокон (5–90% для медленных волокон) у разных людей зависит от генотипа и факторов окружающей среды. При этом вклад наследственных факторов в развитие мышечных волокон составляет от 40 до 50%. В данном обзоре описано современное представление о взаимосвязи полиморфизма ДНК с составом мышечных волокон. На данный момент обнаружено 7 ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с соотношением типов скелетных мышечных волокон, для которых также обнаружена связь с предрасположенностью к занятиям спортом и некоторыми заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. Данные маркеры локализованы в генах, отвечающих за сократительные характеристики скелетных мышц, обмен жиров и углеводов, сосудистый тонус и адаптацию к гипоксии. Для решения вопросов генетической детерминации мышечных волокон в настоящий момент инициированы работы с применением полногеномных и эпигеномных технологий. Результаты такой работы позволят разработать неинвазивные методы определения состава мышечных волокон человека, что повысит эффективность подготовки спортсменов.

Ключевые слова: спортсмены, мышечные волокна, метаболизм, полиморфизм, гены.

DOI: 10.1134/S0131164619010132

Скелетные мышцы человека являются гетерогенной тканью, которая состоит из двух основных типов волокон – тип I и тип II, подразделяющийся в свою очередь на подгруппы IIA и IIB на основании гистохимического окрашивания миозиновой АТФазы [1]. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами, специфичными к разным изоформам тяжелых цепей миозина (МуНС), и локальный анализ гибридизации для определения транскриптов МуНС показали, что IIB тип соответствует IIX типу волокон, содержащих МуНС IIX, схожий с тем, что присутствует в скелетных мышцах мышей и крыс [2]. Мышечные волокна разли-

чаются по максимальной скорости сокращения: I тип характеризуется минимальной способностью к сокращению, а тип IIX – наибольшей способностью, как было показано в исследованиях на одиночных мышечных волокнах человека с известным составом МуНС [3]. Волокна II типа, в особенности IIX типа, в комбинации с большой площадью поперечного сечения и большой максимальной скоростью сокращения, могут развивать значительную максимальную мощность в сравнении с волокнами I типа [3–5]. Именно мощность мышечных волокон, а не размер или сила, выступает главным фактором в определе-

нии спортивного успеха с одной стороны и функциональной подготовки – с другой [6]. Гистохимический анализ показал, что в мышечных волокнах I типа преобладают окислительные ферменты, но относительно мало ферментов гликолиза, в то время, как в волокнах типа IIX высокий уровень гликолитических ферментов и низкий уровень окислительных, а в волокнах типа IIA соотношение этих групп ферментов примерно одинаково [7]. К известным детерминантам различных типов скелетных мышечных волокон относятся тип иннервации, интенсивность тренировок разной направленности, длительное нахождение в космическом полете и гравитационная разгрузка, уровень тиреоидных гормонов, различные заболевания [8, 9]. Мышечные волокна типов I, IIA, IIX и их гибриды (I/IIA, IIA/IIX) содержат одинаковую ДНК, но отличаются по степени экспрессии множества генов вследствие эпигенетических модификаций и иных механизмов регуляции экспрессии [10].

Латеральная головка четырехглавой мышцы бедра (*m. vastus lateralis*) является крупной мышцей, которую часто подвергают биопсии в рамках исследований по спортивной физиологии. Относительное соотношение волокон I типа в этой мышце обычно около 50%, с широким диапазоном варибельности (5–90%) [5]. Этот феномен отчасти объясняет различия индивидов в потенциале развития аэробных и анаэробных возможностей [11]. У стайеров значительно выше содержание волокон I типа в тренированных мышцах [12], в то время как мышцы спринтеров и тяжелоатлетов состоят преимущественно из волокон типа IIA/IIX [13]. Состав (композиция) мышц связан с предрасположенностью к хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и артериальная гипертензия. Высокое содержание быстрых мышечных волокон повышает риск развития данных состояний. Более того, 40% варибельности в содержании жировой ткани можно связать с составом мышцы [14].

Известно, что соотношение мышечных волокон варьирует в разных мышечных группах индивидов [15]. Если в одной группе мышц выявлена большая пропорция волокон I типа, то можно ожидать ту же высокую пропорцию и в других мышечных группах [16]. Таким образом, анализ состава одной мышцы может оказаться хорошим предиктором состава мышечных волокон в другой мышечной группе. Стоит также отметить, что распределение волокон в одной мышечной группе может отличаться в поверхностных и глубоких, проксимальных и дистальных отделах волокон [17, 18].

Физическая работа любого типа (силовая, аэробная или смешанная) может привести к значительной трансформации быстрых волокон в медленные, особенно это видно на примере трансформации IIX волокон в тип IIA [19, 20].

Кроме того, детренированность или денервация может приводить к смене медленных волокон на быстрые [21]. На основании сравнительного анализа состава мышечных волокон у монозиготных и дизиготных близнецов и силов в качественно проведенных исследованиях *J.-A. Simoneau* и *C. Bouchard* было показано, что суммарный вклад генотипа в определение состава мышечной ткани составляет 40–50%, т.е. состав мышцы определяется генетическими и средовыми факторами [22]. Генетическая вариативность включает в себя эффекты одного гена, влияние межгенных взаимодействий и взаимодействий гена с окружающей средой. В генетическую варибельность не включены такие средовые факторы как статус питания, уровень физической активности, внутриутробная среда [22, 23]. Средовые факторы оказывают влияние на мышечный фенотип за счет эпигенетических механизмов (метилование/деметилование, ацетилование/деацетилование, регуляция трансляции) [10, 24], активации факторов транскрипции (таких как *myf5*, *myoD*, *MRF4*, *myogenin*, *NFATs*, *PPARδ*) и активации транскрипционных коактиваторов (кальциневрин, *PGC-1α*, *PGC-1β*) [25–27]. Предстоит выявить способность эпигенетических изменений в скелетной мускулатуре передаваться следующим поколениям и тем самым формировать значимое наследуемое влияние на состав мышечного волокна.

С возрастом скелетная мускулатура претерпевает изменения: мышечные волокна уменьшаются в количестве и объеме, а также изменяется их качественный состав. В большей степени происходит утрата быстрых волокон IIA типа, увеличение содержания волокон I типа, при этом количество волокон IIX типа остается неизменным [28–30].

На сегодняшний день иммуногистохимический анализ биопсийного материала считается основным прямым методом определения состава мышечных волокон человека. Также в литературе описано применение косвенных неинвазивных методик. Далее приведены несколько примеров.

1) Тензиомиография (ТМГ) позволяет измерить радиальное увеличение мышечного брюшка с помощью сенсора смещения во время сокращения мышцы. Существует высокая корреляционная зависимость ($r = 0.93$) между временем сокращения мышцы (методом ТМГ) и %-долей медленных мышечных волокон, определенной биопсийным методом [31].

2) Магнитно-резонансная спектроскопия карнозина в мышечном волокне. Карнозин (β -аланил-*L*-гистидин) – дипептид, состоящий из остатков аминокислот β -аланина и гистидина, присутствует в высоких концентрациях и является относительно стабильной характеристикой скелетной мышцы. II тип мышечного волокна содержит в два раза больше карнозина, чем волокна I типа. Спринтеры имеют высокий уровень карно-

Таблица 1. Полиморфизмы генов, ассоциированные с составом мышечных волокон

Ген	Название	Локализация	Полиморфизм	Аллель, ассоциированный с высоким содержанием мышечных волокон I типа	Источник
<i>ACE</i>	<i>Angiotensin I Converting Enzyme</i>	17q23.3	Alu I/D	I	[35]
<i>ACTN3</i>	<i>Actinin α 3</i>	11q13.1	R577X (rs1815739 C/T)	T (577X)	[36, 39]
<i>AGTR2</i>	<i>Angiotensin II Receptor Type 2</i>	Xq23	rs11091046 C/A	C	[42]
<i>HIF1A</i>	<i>Hypoxia Inducible Factor 1 Subunit α</i>	14q21-q24	Pro582Ser (rs11549465 C/T)	C (Pro582)	[45]
<i>PPARA</i>	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor α</i>	22q13.31	rs4253778 G/C	G	[49]
<i>TGFA</i>	<i>Transforming Growth Factor α</i>	2p13.3	rs958685 A/C	C	[51]
<i>VEGFR2</i>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>	4q11-q12	rs1870377 T/A (His472Gln)	A (472Gln)	[53]

зина (на 30% больше, чем лица, не занимающиеся спортом), в то время как содержание карнозина у стайеров на 20% меньше по сравнению с контролем [32].

3) Механомиография (*ММГ*) – оценивает вибрационные свойства сокращающейся скелетной мышцы и предлагается как возможный неинвазивный метод анализа мышечных волокон [33]. Точность данного метода в сочетании с тестом на разгибание в коленном суставе в прогнозе соотношения быстрых и медленных мышечных волокон составляет 80%.

Помимо данных методик, в последние годы была предложена ДНК-диагностика определения состава мышечных волокон, в основе которой лежит анализ полиморфизма (вариативности структуры) ДНК. Предполагается, что именно генетические вариации ответственны за 40–50% наследуемости состава мышечных волокон. Таким образом, цель настоящего обзора – описать современное представление о взаимосвязи полиморфизма ДНК с составом мышечных волокон человека.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ РАЗЛИЧИЯМИ В СОСТАВЕ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

На текущий момент известны 7 полиморфизмов генов, которые индивидуально ассоциированы с составом мышечных волокон человека (табл. 1).

***ACE*.** Ангиотензин-превращающий фермент (*ACE*) регулирует тонус сосудов путем образования вазоконстриктора ангиотензина II, который в свою очередь стимулирует синтез альдостерона и деградацию вазодилаторов (кининов). В гене *ACE* обнаружен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, который влияет на количество фермента. В большинстве работ I аллель (низкое содержание *ACE*) гена *ACE* показал связь с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости и аэробными возможностями [34]. В 2003 г. *B. Zhang et al.* выявили положительную ассоциацию I аллеля с большой процентной долей волокон I типа в *m. vastus lateralis* у здоровых японских индивидуумов ($n = 41$, $50.1 \pm 13.9\%$ против $30.5 \pm 13.3\%$) [35]. С другой стороны, D аллель ассоциируется с высоким содержанием быстрых мышечных волокон и риском развития артериальной гипертензии [35].

***ACTN3*.** В скелетных мышцах α -актинины составляют доминантный белковый компонент Z-линии саркомера, где они формируют сеточную структуру, которая объединяет актин-содержащие тонкие филаменты и стабилизирует сократительный аппарат мышечного волокна. Кроме выполнения механической роли, саркомерные α -актинины взаимодействуют с белками, вовлеченными во множество сигнальных путей. α -актинин-2 является доминантной изоформой миокарда и скелетных окислительных мышечных

волокон. α -актинин-3 в большей степени экспрессируется в быстрых гликолитических мышечных волокнах (тип IIX), чем в быстрых окислительных (тип IA), и совсем не экспрессируется в медленных (тип I) мышечных волокнах [36]. Однонуклеотидная замена цитозина на тимин (rs1815739 C/T) в 16 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 α -актина-3. Дефицит α -актина-3 в быстросокращающихся мышечных волокнах может являться причиной низкого уровня развития скоростно-силовых качеств человека [37, 38]. В 2007 г. *B. Vincent et al.* на основании иммуногистохимического анализа продемонстрировали, что число волокон IIX типа в *m. vastus lateralis* было выше в группе носителей RR генотипа, чем в группе носителей XX генотипа среди молодых здоровых мужчин бельгийского происхождения ($n = 90$, $P < 0.05$) [36]. Взаимосвязь полиморфизма R577X гена *ACTN3* с составом мышечных волокон была подтверждена в российской выборке (60 физически активных здоровых мужчин и 34 конькобежца). В частности, у носителей XX генотипа содержание медленных волокон было значимо выше на основании иммуногистохимического анализа (RR генотип, 51.7 (12.8)%; RX генотип, 57.4 (13.2)%; XX генотип 61.5 (16.3)%) [39]. Одним из возможных объяснений выявленной взаимосвязи могут служить данные о том, что *ACTN3* взаимодействуют с сигнальными белками, такими как кальциневрин, который играет ключевую роль в определении типа мышечного волокна и мышечной гипертрофии [40].

AGTR2. Ген *AGTR2* кодирует рецептор 2-го типа к ангиотензину-II (вазоконстриктор). По некоторым данным, *AGTR2* не только связан с тонусом сосудов, но также является регулятором роста и дифференцировки мышечных волокон [41]. В недавней работе с участием здоровых мужчин российского происхождения ($n = 55$) была выявлена ассоциация С аллеля полиморфизма rs11091046 гена *AGTR2* с высоким содержанием медленных мышечных волокон (54.2 (11.1) против 45.2 (10.2)%, $p = 0.003$), высокими значениями МПК (62.3 (4.4) против 57.4 (6.0), $p = 0.0197$), а также с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости [42]. С другой стороны, А аллель ассоциируется с высокой долей быстрых мышечных волокон и риском развития артериальной гипертензии [43].

HIF1A. Фактор, индуцируемый гипоксией 1 (HIF-1), играет важную роль в регуляции экспрессии некоторых генов, вовлеченных в гликолиз, транспорт глюкозы и ангиогенез. HIF-1 состоит из двух субъединиц — HIF-1 α и HIF-1 β , при этом экспрессия HIF-1 α (кодируется геном *HIF1A*) повышается с уменьшением concentra-

ции и парциального давления кислорода в крови. HIF-1 α экспрессируется в большинстве тканей, в том числе в гликолитических мышечных волокнах [44]. В гене *HIF1A* встречается функциональный Pro582Ser полиморфизм (rs11549465 C/T), при котором 582Ser аллель обладает повышенной транскрипционной активностью и стабильностью и ассоциируется с предрасположенностью к занятиям силовыми видами спорта, а также с преобладанием быстрых мышечных волокон у конькобежцев (Pro/Ser 46.2 (13.8)%, Pro/Pro 31.4 (8.2)%; $p = 0.007$) [45]. С другой стороны, *HIF1A* Pro582 аллель взаимосвязан с высоким содержанием медленных мышечных волокон, высокими аэробными возможностями и предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости [46, 47].

PPARA. Ген *PPARA* кодирует α -рецептор, активируемый фактором пероксисом, который является транскрипционным фактором, регулирует обмен липидов и глюкозы и поддерживает энергетический гомеостаз. Уровень экспрессии *PPARA* выше в волокнах I типа чем в волокнах II типа [48]. Обнаружено, что полиморфизм rs4253778 G/C гена *PPARA* связан с мышечной композицией *m. vastus lateralis*: среднее процентное содержание волокон I типа значимо выше у GG гомозигот (55.5 \pm 2.0%), чем у CC гомозигот (38.5 \pm 2.3%) [49]. Кроме того, G аллель ассоциируется с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости, а C аллель — со скоростно-силовыми видами спорта и риском развития сахарного диабета 2-го типа [49, 50].

TGFA. Ген *TGFA* кодирует фактор роста, который выступает в качестве лиганда для рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР). ЭФР известен своей нейротрофической ролью в центральной и периферической нервной системах. В частности, он активируется при повреждениях моторных нейронов, способствуя их выживанию. Ген *TGFA*, обладая пролиферативными свойствами, также ассоциирован с некоторыми видами злокачественных опухолей. В работе *S.M. Willems et al.* была показана связь полиморфизма rs958685 A/C гена *TGFA* с показателями кистевой динамометрии и составом мышечных волокон [51]. Так, А аллель ассоциировался с высокими значениями силы рук в большой группе испытуемых ($n = 191754$; $p = 4.8 \times 10^{-13}$) и преобладанием мышечных волокон IIX типа у нетренированных мужчин шведской популяции ($n = 656$; $p = 0.0055$), с другой стороны, для С аллеля была показана связь с преобладанием медленных мышечных волокон ($p = 0.0033$) [51].

VEGFR2. 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

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с составом мышечных волокон

Факторы	Факторы, которые увеличивают количество волокон I типа	Факторы, которые увеличивают количество волокон II типа
Средовые (эндогенные и экзогенные, в том числе за счет эпигенетических механизмов)	Тоническая активность, сниженный уровень тиреоидных гормонов (гипотиреозидизм) Высокоинтенсивные тренировки на выносливость	Фазовая активность, повышенный уровень тиреоидных гормонов (гипертиреозидизм) Силовые тренировки, повреждение спинного мозга, нахождение в космическом полете и гравитационная разгрузка
Генетические	Варианты генов, ассоциированные с высоким содержанием волокон I типа	Варианты генов, ассоциированные с высоким содержанием волокон II типа

сосудов. Активация рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR2) стимулирует пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток. Установлено, что экспрессия гена *VEGFR2* (или *KDR*) повышается в результате физических нагрузок аэробного характера [52]. К одним из потенциальных полиморфизмов гена *VEGFR2*, способных обусловить индивидуальные различия в проявлении эффектов VEGF, можно отнести функциональный His472Gln (rs1870377 T/A) полиморфизм. Показана взаимосвязь *VEGFR2* 472Gln аллеля с высокими показателями МПК у женщин (47.5 ± 1.2 , $p = 0.038$), занимающихся академической греблей, высоким содержанием медленных мышечных волокон в *m. vastus lateralis*, как у физически активных мужчин ($54.0 \pm 2.2\%$, $p = 0.037$), так и у конькобежцев-многоборцев ($72.5 \pm 1.9\%$, $p = 0.01$), а также с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости [53].

СОВМЕСТНОЕ ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ НА СОСТАВ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН

Фенотипические характеристики скелетной мускулатуры человека – классический пример количественного признака, обусловленного множеством генетических вариаций и факторами внешней среды. Важно отметить, что каждый локус ДНК обычно отвечает за небольшой процент фенотипической вариативности. Следовательно, для выявления их эффекта требуются большие выборки, а значимые полиморфизмы необходимо оценивать в совокупности. В работе *I.I. Ahmetov et al.* была изучена ассоциация между комбинацией генотипов и составом мышечных волокон в *m. vastus lateralis* у 45 здоровых мужчин [54]. Оценка проводилась по 10 полиморфизмам генов, включенных в кальциневрин-NFAT мета-

болический путь (*PPP3R1*, *NFATC4*), митохондриальный биогенез (*PPARGC1*, *PPARGC1B*, *TFAM*), метаболизм глюкозы и липидов (*PPARA*, *PPARD*) гипоксию/ангиогенез (*VEGFA*) и термогенез (*UCP2*, *UCP3*).

В соответствии с гипотезой, количество аллелей выносливости (т.е. аллелей, индивидуально ассоциированных с предрасположенностью к занятиям видами спорта, направленными на развитие выносливости (*PPP3R1* 5I, *NFATC4* Gly160, *PPARGC1A* Gly482, *PPARGC1B* 203Pro, *TFAM* 12Thr, *PPARA* rs4253778 G, *PPARD* rs2016520 C, *VEGFA* rs2010963 C, *UCP2* 55Val, *UCP3* rs1800849T) положительно коррелировало ($r = 0.50$; $p = 4.0 \times 10^{-4}$) с соотношением волокон медленного типа [54]. Вышеуказанные гены вовлечены в кальциневрин/NFAT, PGC-1/PPAR δ и Ca/CaMK/HDAC метаболические пути [55, 56]. Полиморфизмы в данных генах могут рассматриваться как молекулярные детерминанты, поддерживающие экспрессию быстрых или медленных МунС в скелетной мускулатуре взрослого. Вариации генов ассоциированы с различиями в экспрессии генов или в структурах белков, и тем самым могут частично объяснять индивидуальные различия в составе мышечных волокон. Факторы, ассоциированные с составом мышечных волокон представлены в табл. 2.

РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИКИ В ДЕТЕРМИНАЦИИ МЫШЕЧНОГО ФЕНОТИПА

В процессе адаптации человека к физическим нагрузкам меняется активность генов: одни гены активируются, другие инактивируются. Наблюдаемые изменения активности генов лежат в основе клеточной дифференцировки в целом, и в мышечной пластичности в частности. Обратимые изменения активности генов в тренировочном процессе индивида, не связанные с наруше-

нием 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 (модификация гистонов). В некоторых случаях образование такой структуры хроматина объясняют метилированием ДНК и, напротив, деметилирование ДНК может сопровождаться активацией гена.

Благодаря последним достижениям в области молекулярных технологий, сегодня стало возможным определение эпигенетического статуса клеток разных тканей, который может передаваться от поколения к поколению. Данный статус позволяет выявлять как активные, так и неактивные (метилированные) гены индивида, ответственные за проявление различных миозинозных фенотипов [57, 58].

ПЕРСПЕКТИВЫ

Для решения вопросов генетической детерминации мышечных волокон в настоящий момент в России, Японии и Швеции инициированы работы с применением полногеномных, эпигеномных и биоинформатических (моделирование) технологий. В ближайшие годы в этом направлении ожидается большой прорыв, связанный с повсеместным применением полногеномного сканирования миллионов маркеров с помощью чипов, а также полноэкзомного и полногеномного секвенирования – высокотехнологичных методов, которые с каждым годом становятся все более дешевыми и доступными (падение себестоимости в миллионы раз). Результаты высокотехнологичных методов используются для построения генетических моделей и оценки роли наследственных факторов в формировании сложно наследуемых признаков.

Генетическое моделирование признаков человека ограничено долей фенотипической вариативности, объясняемой генетическими факторами. Это доля обозначается как наследственность (h^2). Наследственность может объяснять различные значения вариативности признака. Исторически наследственность оценивалась в рамках семейных и близнецовых исследований. Для оценки наследственности на основе полногеномных ассоциативных данных используется метод оценки наследственности с помощью матрицы генетических взаимосвязей (*genetic relationship matrix, GRM*) и метода ограниченного максимального правдоподобия (*restricted maximum likelihood, REML*) [59]. С помощью *GCTA-GREML* было показано, что, к примеру, наследственность объяс-

няет до 70% вариативности роста и до 40% вариативности индекса массы тела. Кроме этого, в семейных исследованиях сложно наследуемых признаков было показано, что большая доля фенотипической вариативности описывается аддитивной моделью [60].

Аддитивная модель представляет собой один из видов комбинирования эффектов нескольких генетических вариантов, наряду с мультипликативной и лог-аддитивной моделями. Различие между моделями состоит в математическом методе комбинирования величины эффекта каждого из вариантов (отношения шансов). Аддитивная модель предполагает простое суммирование величин эффектов. Наиболее тривиальный случай аддитивной модели использует только информацию о факте предрасположенности к одному или другому состоянию фенотипа, а не сами значения величин эффектов. Так, генетическому варианту, предрасполагающему к высокому содержанию волокон одного из типов, присваивается условное значение "1", а содержанию другого типа волокон – "0". Гетерозиготному генотипу присваивается значение 1, альтернативному гомозиготному 2. Значения суммируются и нормируются с учетом максимально возможного значения, которое определяется числом генов, включенных в модель. Мультипликативная модель предполагает перемножение величин эффектов вариантов (отношений шансов). Лог-аддитивная модель предполагает сложение логарифмов величин эффектов. Для построения полигенных рискованных моделей применяется метод *PRSice-2* [61]. Для работы этого метода требуются результаты ассоциативного исследования независимой выборки с интересующим исследователя фенотипом (*base dataset*) и данные генотипирования (*target dataset*), для которых производится расчет полигенных моделей. *PRSice-2* оценивает полигенные модели с включением различного числа генетических маркеров на основании вариации уровня p и выбирает модель с наибольшей предсказательной ценностью.

Для иллюстрации результатов удобно использовать квантильный график, создаваемый программой, который отображает взаимосвязь предсказанных в рамках полигенных моделей значений и наблюдаемого фенотипа в исследуемой выборке. На основе значений полигенных моделей также могут быть построены *ROC*-кривые и произведен расчет площади под кривой (*AUC*), отражающей качество классификации по данным модели. Однако аналитически было показано, что для достижения значимой предсказательной ценности полигенные модели должны создаваться на основе выборок, размер которых на порядок превышает выборку, доступные на текущий момент [62]. В этой работе также было показано, что мощности современных полногеномных исследований достаточно для применения полигенных

моделей с целью ассоциативного тестирования в том случае, если для обучения и создания модели используются две независимые выборки.

Оценка доли наследственных факторов в композиции мышцы может быть проведена с помощью метода *GCTA-GREML* на основе результатов полногеномного ассоциативного исследования. Биоинформатический расчет наследственности с помощью *GCTA-GREML* позволит оценить верхнюю границу предсказательной ценности последнего генетического моделирования. Для построения генетических моделей состава мышцы применим пакет *PRSice-2*. С помощью этого пакета рассчитывается значение коэффициента детерминации, отражающего долю варибельности изучаемого признака, объясняемую совокупностью включенных в модель генетических вариантов. В качестве оптимальной выбирается модель с наибольшим коэффициентом детерминации.

Таким образом, результаты работ в области геномики и эпигеномики, а также применение моделирования сложно наследуемых признаков позволят разработать неинвазивные методы определения состава мышечных волокон человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре приведены данные о полиморфизмах генов, вовлеченных в кальциневрин/NFAT сигнальный путь, обмен жиров и углеводов, регуляцию функций цитоскелета, гипоксию/ангиогенез и сосудистый тонус, и могут отчасти объяснять индивидуальные различия в составе мышечных волокон. Большинство этих ДНК-полиморфизмов также показали ассоциацию с предрасположенностью к занятиям видами спорта и с различными метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ассоциация генетических маркеров с несколькими фенотипами может свидетельствовать о единых молекулярных механизмах развития и проявления нормальных и патологических фенотипов (плейотропный эффект). Однако стоит отметить, что большинство ассоциаций не было воспроизведено в независимых выборках. Исследования такого типа имеют, как правило, небольшую выборку (менее 100 субъектов) по причине трудности проведения мышечной биопсии на многочисленной группе субъектов из-за ее инвазивности. Более того, при изучении потенциальных полиморфизмов на наличие ассоциаций, остается неизвестной их связь с другими полиморфизмами, средовыми факторам и эпистатическими (взаимодействие генов) эффектами. Различные методы выявления состава мышц также могут иметь значение для выявления ассоциаций. Тем не менее, инициированы исследования с использованием полногеномных и эпигеномных технологий для выявления большей части молекулярных (генетических, эпигенетических) марке-

ров, вовлеченных в процесс регуляции состава мышц. Такие исследования нужны для более глубокого и комплексного понимания функции мышц в здоровом организме и при патологии.

Работа выполнена с финансовой поддержкой Российского научного фонда в рамках гранта “Комплексный анализ вклада генетических, эпигенетических и средовых факторов в индивидуальную варибельность состава мышечных волокон человека” (Соглашение № 17-15-01436).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brooke M.H., Kaiser K.K. Muscle fiber types: How many and what kind? // Arch Neurol. 1970. V. 23. № 4. P. 369.
2. Smerdu V., Karsch-Mizrachi I., Campione M. et al. Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in Type IIb fibres of human skeletal muscle // Am. J. Physiol. 1994. V. 267. № 6. Pt. 1. P. 1723.
3. Bottinelli R., Reggiani C. Human skeletal muscle fibres, molecular and functional diversity // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2000. V. 73. № 2–4. P. 195.
4. Larsson L., Moss R.L. Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles // J. Physiol. 1993. V. 472. P. 595.
5. Staron R.S., Hagerman F.C., Hikida R.S. et al. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women // J. Histochem. Cytochem. 2000. V. 48. № 5. P. 623.
6. Wilson G.J., Newton R.U., Murphy A.J., Humphries B.J. The optimal training load for the development of dynamic athletic performance // Med. Sci. Sports Exerc. 1993. V. 25. № 11. P. 1279.
7. Essen B., Jansson E., Henriksson J. et al. Metabolic characteristics of fibre types in human skeletal muscle // Acta. Physiol. Scand. 1975. V. 95. № 2. P. 153.
8. Gundersen K. Determination of muscle contractile properties: the importance of the nerve // Acta. Physiol. Scand. 1998. V. 162. № 3. P. 333.
9. 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. V. 90. № 1. P. 345.
10. Baar K. Epigenetic control of skeletal muscle fibre type // Acta. Physiol. (Oxf). 2010. V. 199. № 4. P. 477.
11. Saltin B., Gollnick P.D. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. Comprehensive Physiology. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2011. P. 555.
12. Zawadowska B., Majerczak J., Semik D. et al. Characteristics of myosin profile in human vastus lateralis muscle in relation to training background // Folia Histochem. Cytobiol. 2004. V. 42. № 3. P. 181.
13. Andersen J.L., Klitgaard H., Saltin B. Myosin heavy chain isoforms in single fibres from m. vastus lateralis of sprinters, influence of training // Acta Physiol. Scand. 1994. V. 151. P. 135.

14. *Ahmetov I.I., Vinogradova O.L., Williams A.G.* Gene polymorphisms and fiber-type composition of human skeletal muscle // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2012. V. 22. № 4. P. 292.
15. *Johnson M.A., Polgar J., Weightman D., Appleton D.* Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles: An autopsy study // *J. Neurol. Sci.* 1973. V. 18. № 1. P. 111.
16. *Vikne H., Gundersen K., Liestøl K. et al.* Intermuscular relationship of human muscle fiber type proportions: Slow leg muscles predict slow neck muscles // *Muscle Nerve.* 2011. V. 45. № 4. P. 527.
17. *Elder G.C., Bradbury K., Roberts R.* Variability of fiber type distributions within human muscles // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982. V. 53. № 6. P. 1473.
18. *Lexell J., Taylor C.C.* Variability in muscle fibre areas in whole human quadriceps muscle: How much and why? // *Acta Physiol. Scand.* 1989. V. 136. № 4. P. 561.
19. *Pette D.* Training effects on the contractile apparatus // *Acta Physiol. Scand.* 1998. V. 162. P. 367.
20. *Canepari M., Rossi R., Pellegrino M.A. et al.* Effects of resistance training on myosin function studied by the in vitro motility assay in young and older men // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 98. № 6. P. 2390.
21. *Biering-Sorensen B., Kristensen I.B., Kjaer M., Biering-Sorensen F.* Muscle after spinal cord injury // *Muscle Nerve.* 2009. V. 40. P. 499.
22. *Simoneau J.-A., Bouchard C.* Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle // *FASEB J.* 1995. V. 9. № 11. P. 1091.
23. *Matsakas A., Patel K.* Skeletal muscle fibre plasticity in response to selected environmental and physiological stimuli // *Histol. Histopathol.* 2009. V. 24. № 5. P. 611.
24. *Gibney E.R., Nolan C.M.* Epigenetics and gene expression // *Heredity (Edinb).* 2010. V. 105. № 1. P. 4.
25. *Fluck M., Hoppeler H.* Molecular basis of skeletal muscle plasticity-from gene to form and function // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 146. P. 159.
26. *Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T. et al.* Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPAR δ // *PLoS Biol.* 2004. V. 2. e294.
27. *Arany Z., Lebrasseur N., Morris C. et al.* The transcriptional coactivator PGC-1 β drives the formation of oxidative Type IIX fibers in skeletal muscle // *Cell Metab.* 2007. V. 5. № 1. P. 35.
28. *Lexell J.* Human aging, muscle mass, and fiber type composition // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1995. V. 50. P. 11.
29. *Larsson L., Sjödín B., Karlsson J.* Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22–65 years // *Acta Physiol. Scand.* 1978. V. 103. № 1. P. 31.
30. *Nikolic M., Malnar-Dragojevic D., Bobinac D. et al.* Age-related skeletal muscle atrophy in humans: an immunohistochemical and morphometric study // *Coll. Antropol.* 2001. V. 25. № 2. P. 545.
31. *Dahmane R., Djordjević S., Šimunić B., Valenčić V.* Spatial fiber type distribution in normal human muscle histochemical and tensiomyographical evaluation // *J. Biomech.* 2005. V. 38. № 12. P. 2451.
32. *Baguet A., Everaert I., Hespel P. et al.* A new method for non-invasive estimation of human muscle fiber type composition // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 7. e21956.
33. *Fry A.C., Housh T.J., Cramer J.B. et al.* Non-invasive assessment of skeletal muscle myosin heavy chain expression in trained and untrained men // *J. Strength Cond. Res.* 2017. V. 31. № 9. P. 2355.
34. *Ahmetov I.I., Egorova E.S., Gabdrakhmanova L.J., Fedotovskaya O.N.* Genes and athletic performance: an update // *Med. Sport. Sci.* 2016. V. 61. P. 41.
35. *Zhang B., Tanaka H., Shono N. et al.* The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch Type I fibres in human skeletal muscle // *Clin. Genet.* 2003. V. 63. № 2. P. 139.
36. *Vincent B., De Bock K., Ramaekers M. et al.* ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution // *Physiol. Genomics.* 2007. 32. № 1. P. 58.
37. *Yang N., Garton F., North K.* Alpha-actinin-3 and performance // *Med. Sport. Sci.* 2009. V. 54. P. 88.
38. *Alfred T., Ben-Shlomo Y., Cooper R. et al.* ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies // *Hum. Mutat.* 2011. V. 32. № 9. P. 1008.
39. *Ahmetov I.I., Druzhevskaya A.M., Lyubaeva E.V. et al.* The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters // *Exp. Physiol.* 2011. V. 96. № 12. P. 1302.
40. *Olson E.N., Williams R.S.* Remodeling muscles with calcineurin // *Bioessays.* 2000. V. 22. № 6. P. 510.
41. *Johnston A.P., Baker J., De Lisio M., Parise G.* Skeletal muscle myoblasts possess a stretch-responsive local angiotensin signalling system // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011. V. 12. № 2. P. 75.
42. *Mustafina L.J., Naumov V.A., Cieszyk P. et al.* AGTR2 gene polymorphism is associated with muscle fibre composition, athletic status and aerobic performance // *Exp. Physiol.* 2014. V. 99. № 8. P. 1042.
43. *Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al.* Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension // *Hypertens Res.* 2003. V. 26. № 7. P. 547.
44. *Pisani D.F., Dechesne C.A.* Skeletal muscle HIF-1 α expression is dependent on muscle fiber type // *J. Gen. Physiol.* 2005. V. 126. № 2. P. 173.
45. *Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Lyubaeva E.V. et al.* Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle performance // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008. V. 146. № 3. P. 351.
46. *Prior S.J., Hagberg J.M., Phares D.A. et al.* Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A): association with maximal oxygen consumption // *Physiol. Genomics.* 2003. V. 15. № 1. P. 20.

47. Döring F., Onur S., Fischer A. et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) gene in elite endurance athletes // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 108. № 6. P. 1497.
48. Russell A.P., Feilchenfeldt Y., Schreiber S. et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle // *Diabetes.* 2003. V. 52. № 12. P. 2874.
49. Ahmetov I.I., Mozhayskaya I.A., Flavell D.M. et al. PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2006. V. 97. № 1. P. 103.
50. Flavell D.M., Ireland H., Stephens J.W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variation influences age of onset and progression of type 2 diabetes // *Diabetes.* 2005. V. 54. № 2. P. 582.
51. Willems S.M., Wright D.J., Day F.R. et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 16015.
52. Gustafsson T., Rundqvist H., Norrbom J. et al. The influence of physical training on the angiopoietin and VEGF-A systems in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 3. P. 1012.
53. Ahmetov I.I., Hakimullina A.M., Popov D.V. et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 1. P. 95.
54. Ahmetov I.I., Williams A.G., Popov D.V. et al. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. № 6. P. 751.
55. Simonides W.S., van Hardeveld C. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle // *Thyroid.* 2008. V. 18. № 2. P. 205.
56. Schiaffino S. Fibre types in skeletal muscle: A personal account // *Acta Physiol. (Oxf.)* 2010. V. 199. № 4. P. 451.
57. Ehlert T., Simon P., Moser D.A. Epigenetics in sports // *Sports Med.* 2013. V. 43. № 2. P. 93.
58. Begue G., Raue U., Jemiolo B., Trappe S. DNA methylation assessment from human slow- and fast-twitch skeletal muscle fibers // *J. Appl. Physiol.* 2017. V. 122. № 4. P. 952.
59. Yang J., Bakshi A., Zhu Z. et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 10. P. 1114.
60. Polderman T.J., Benyamin B., de Leeuw C.A. et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 7. P. 702.
61. Euesden J., Lewis C.M., O'Reilly P.F. PRSice: Polygenic Risk Score software // *Bioinformatics.* 2015. V. 31. № 9. P. 1466.
62. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. № 3. e1003348.

Variability of DNA Structure and Muscle Fibre Composition

E. A. Semenova^{a, b, *}, S. A. Khabibova^{a, c}, O. V. Borisov^a, E. V. Generozov^a, and I. I. Ahmetov^{a, d, e}

^aFederal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

^bKazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

^cSechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

^dKazan State Medical University, Kazan, Russia

^eSaint-Petersburg Scientific-Research Institute for Physical Culture, St. Petersburg, Russia

*E-mail: alecsekaterina@gmail.com

Athletic success, as well as the predisposition for a number of chronic diseases, partly depends on the muscle fibre composition. The variability in the proportion of the skeletal muscle fibre types (5–90% for slow muscle fibers) in different individuals depends on the genotype and environmental factors. The contribution of genetic factors to muscle fiber distribution is 40–50%. This review describes the current understanding of the relationship between DNA polymorphism and the muscle fibre composition. At the moment, 7 DNA polymorphisms associated with the proportion of muscle fibre types are known which are also linked with athlete status and some diseases, such as obesity, type 2 diabetes and hypertension. These markers are located in genes responsible for the contractile characteristics of skeletal muscles, metabolism of lipids and carbohydrates, vascular tone, and adaptation to hypoxia. Now, studies using whole genome and epigenome technologies are initiated to solve the problem of genetic determination of muscle fibre composition. This will allow developing non-invasive methods for determining the muscle fibre composition, which will improve the efficiency of sports training.

Keywords: athletes, muscle fibres, metabolism, polymorphism, genes.