

## **ФИЗИОЛОГИЯ**

УДК 57.05, 577.29  
DOI: 10.26456/vtbio248

### **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ КАЧЕСТВАМИ ПРИ СПОРТИВНОМ ОТБОРЕ, НА ПРИМЕРЕ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АСЕ)**

**Д.В. Муженя<sup>1</sup>, С.С. Гречишкина<sup>1</sup>, И.Н. Калинина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Майкопский технологический университет, Майкоп

<sup>2</sup>Кубанский государственный университет физической культуры,  
спорта и туризма, Краснодар

Актуальным направлением исследований в спорте высших достижений является поиск информативных генетических полиморфизмов, ассоциированных с двигательными качествами спортсменов. Несмотря на определенные результаты в данном направлении, пока не удается установить спектр универсальных маркеров «успешности» спортсмена. Целью данного обзора является проведение литературного анализа практических достижений и теоретических предположений в области спортивной генетики, касающихся возможного влияния различных факторов на экспрессию генов, ассоциированных с двигательной активностью (на примере Ins/Del полиморфизма АСЕ гена). Статья построена с учетом современных молекулярно-генетических исследований по данной теме за последние двадцать пять лет, представленных в международных базах данных сети Интернет.

**Ключевые слова:** спорт, отбор спортсменов, генетика, ген АСЕ, экспрессия генов, межгенное взаимодействие, питание, метилирование.

**Введение.** Официальное становление «спортивной генетики» произошло на олимпийском научном конгрессе «Спорт в современном обществе» в Тбилиси в 1980 г. Термин «генетика физической деятельности», предложенный в 1983 г. Claude Bouchard (Канада) ознаменовал актуальность поиска генетических детерминант успешной спортивной деятельности и уже в 1995 г. начат международный проект «HERITAGE» (Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics), в котором участвовало несколько исследовательских центров, изучавших связь между генотипическими и фенотипическими признаками (Bouchard et al., 1995)

На сегодняшний день в мире существует большое количество международных проектов, нацеленных на поиск генетических детерминант, способствующих успешности в спортивной деятельности

на пример такие, как: «GENATHLETE» под руководством Wolfarth (2002), «IRONMAN» - Collins et al. (2004), The Japanese Human Athlome Project (J-HAP) - Fuku и POWERGENE - Pitsiladis (Pitsiladis et al., 2016), что позволило установить некоторые факты и закономерности с современной спортивной генетике. Так, согласно результатам, полученным коллективом Raikinen et al. (2016), в рамках проекта «GENATHLETE», проанализировавших 45 перспективных генетических маркеров, ассоциированных с выносливостью у 1520 спортсменов из 7 стран (Австралия, Эфиопия, Япония, Кения, Польша, Россия и Испании), общих или специфических генов, связанных с искомыми физическими качествами не выявлено. Аналогичные исследования, проведенные другими научными группами, не установили строгих корреляционных закономерностей между фенотипическими признаками и генами (Williams et al., 2000; Eynon et al., 2011; Grealy et al., 2015; Yvert et al., 2016). Следует отметить, что Eynon et al. (2011) в своей работе рассмотрев генетическую панель успешности спортсменов, предложенную Williams и Folland (2008), модифицировав ее, пришли к выводу, что эффективность среди обследованных спортсменов невысока и составляет всего  $70,2 \pm 15,6$  (%) против  $60,8 \pm 12,1$  (%) контрольной группы. Отмечается также, что ни у одного спортсмена данный показатель не составил 100%. Неоднозначные результаты получены в менее крупных исследованиях независимыми лабораториями в других странах (The National Center for Biotechnology Information, 2021).

Однако, несмотря на отдельные успехи в области установления прогностически значимых маркеров необходимо отметить, что проведенные исследования, не обеспечивают целостного представления о влиянии различных факторов на экспрессию генов, ассоциированных с двигательной активностью. Поэтому целью данного обзора является проведение литературного анализа практических достижений и теоретических предположений в области спортивной генетики, касающихся влияния различных факторов на экспрессию генов, ассоциированных с двигательной активностью (на примере Ins/Del полиморфизма ACE гена).

**Ген ACE и его функции.** Ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE) открытый 20 лет назад стал первым «структурным элементом», который внес существенный вклад в развитие спортивной генетики и представлений о влиянии генов на физическую работоспособность человека (Mattei et al., 1989) ACE - картирован в 17 хромосоме (17q23), размер которой составляет 22 т.п.н. (26 экзонов и 25 интронов) (Ehlers, 1989). Ген ACE альтернативно сплайсируется,

продуцируя 2 изозима: эндотелиальная или соматическая форма, а также тестикулярная форма (Nakamura et al., 2004).

В международных базах данных «HuGE Literature Finder» и «National Center for Biotechnology Information» (The National Center for Biotechnology Information 2021; HuGE Literature Finder, 2021) имеется значительное количество независимых исследований и мета-анализов, посвященных проблеме изучения ассоциации полиморфизма I/D гена ACE с развитием специфических физических качеств у спортсменов. Однако необходимо отметить, что единого мнения, поэтому поводу не существует.

Установлено, что частота встречаемости I полиморфизма и II генотипа гена ACE значительно выше среди спортсменов, специализирующихся в видах спорта, где необходима выносливость (велосипедисты, бег на длинные дистанции, гребля и др.) (Dékány et al., 2006; Min et al., 2009; Cieszczyk et al., 2009), а D аллель и гомозиготный DD генотип у спортсменов со скоростными качествами (бег и плавание на короткие дистанции, единоборства, футбол, баскетбол) (Cerit et al., 2006; Papadimitriou et al., 2009; Muniesa et al., 2010). Существует ряд исследований, придерживающихся как противоположной точки зрения (Ginevičienė et al., 2011; Ma et al., 2013; Shahmoradi et al., 2015), так и не установивших ассоциации совсем (Grenda et al., 2013; Mägi et al., 2016). Возникает вопрос, почему же не удастся выявить «строгих» генетических маркеров «успешности»? Возможно, это связано с тем, что организм является открытой физиологической системой, на которую могут оказывать влияние различные факторы как экзогенного, так и эндогенного характера, подавляя или усиливая работу отдельных структур, в том числе генов. Например, на организм оказывает влияние окружающая среда (ген-среда), формируя уникальный фенотип человека, или биохимические процессы, вносят коррективы в функциональные показатели. Далее в статье каждый из возможных факторов будет рассмотрен более подробно.

**Межгенное взаимодействие.** Во-первых, необходимо иметь четкое представление, насколько сильное влияние оказывает ген на фенотип спортсмена. De Moor et al. (2007), применив близнецовый метод, проанализировав 4488 британских взрослых монозиготных и дизиготных женщин близнецов, пришли к выводу, что успех спортсменов возможно лишь на 66% объяснить генетической обусловленностью, остальные же 34% обусловлены другими факторами. Понимание механизма работы генов, а также их взаимодействия (ген-генное отношение) может играть ключевую роль в оценке перспективности использования маркеров так, как даже наличие искомой мутации у человека может просто подавляться работой «гена – антагониста» и не вносить активный вклад в спортивную успешность.

В 2016 г. опубликована работа Dhamrait et al. (2016), о влиянии мутаций (UCP3-55C > T; UCP2-866G > A; UCP2 D/I) в митохондриальных разобщающих белках (UCP) на активность системы РААС и АСЕ в частности. В качестве испытуемых выбраны: 250 здоровых мужчин – британцев и 262 больных с сахарным диабетом, проживающих на территории Дании. Установлено, что взаимодействие между уровнем синтеза АСЕ и активностью UCP происходит по принципу обратной связи: воздействие Ang II на изменение митохондриальной активности, через модификацию экспрессии UCP, и как следствие изменение синтеза Ang II, посредством регуляции активности АСЕ. Показано, что UCP так же может оказывать воздействие на АСЕ и вне сосудистого русла, в тканях и органах, что может создавать «перекрестные помехи» между клеточным и эндокринным метаболизмом. Авторы отмечают, что выявление данных закономерностей может иметь важное прикладное значение в спорте, позволяя осуществлять контроль за метаболизмом организма, а также изучить влияние мутаций в гене АСЕ на данный процесс (Dhamrait et al. 2012; 2016).

Особый интерес представляет модельный эксперимент Hamilton et al. (2013), на чистокровных породах лошадей, выведенных селективно, с определенными физическими качествами. Генетический анализ выявил SNP расположенный в 16 интроне, гомологичный тому, что содержит Alu повтор у человека. Обнаруженная консервативная последовательность 18 п.н. в пределах этого интрона, идентифицирована как потенциальный сайт связывания транскрипционных факторов Oct-1, NFH-1 и HNF-3 $\beta$ , которые могут влиять на метаболизм, гладкую мускулатуру и дифференцировку клеток. По мнению вышеуказанных авторов, понимание механизмов взаимодействия гена АСЕ и транскрипционных факторов позволит расширить современные представления о регуляции работы генов, их взаимодействии и иметь прикладное значение, как в медицине, так и в спорте.

Другим перспективным направлением исследований следует признать изучение влияния микро-РНК (micro-RNA или miRNA) на активность генов, связанных со спортивной успешностью. В качестве аналогии можно привести действие miRNA на функциональную активность гена рецептора – 1 типа ангиотензина-2 (AGTR1). Наиболее изученным полиморфизмом гена AGTR1 является A1166/1166C (rs5186) с нуклеотидной заменой аденина на цитозин (A>C) в 1166 позиции специфичной нетранслируемой 3'-UTR (untranslated regions) области, которая содержит мишени для микро-РНК (micro-RNA или miRNA) и определяет поведение гена. В гене AGT2R1 3'-UTR регулирует уровень экспрессии гена посредством 155miRNA,

кодируемой 21 хромосомой. Установлено, что 155 miRNA оказывает ингибирующее действие на нормальную («дикую») A1166 аллель, снижая тем самым продукцию гена AGT2R1, однако с мутантным 1166С полиморфным вариантом такого эффекта не наблюдается, что приводит к оверэкспрессии гена и росту уровня AGT2R1 (Ашканова и др., 2015)/ Возможно, имеется ряд miRNA действующих по такому же принципу, но неизвестно какое влияние оказывает Ins/Del Alu повтор на правильность работы данной системы.

**Влияние катионов.** Согласно современным литературным данным существенный эффект на активность ферментов может оказывать водно-электролитный баланс. Используя математическое моделирование и физико-химические методы Yates et al. (2013) установили, что на ACE могут оказывать влияние ионы хлора. Результаты были получены с использованием анализа на основе калориметрии с изотермическим титрованием (ИТЦ), предоставляющего подробную информацию о термодинамических и кинетических параметрах фермента при различных концентрациях хлорида. Функциональность ACE регулируется через взаимодействие концевых доменов белка с ионами хлора по принципу прямой связи, чем выше концентрация хлора, тем больше свободного/несвязанного ACE. Однако следует отметить, что, несмотря на чувствительность к хлору, для активации С-домена требуется более высокая концентрация ионов, чем N-домена, что так же может играть важную роль в регуляции физиологических процессов организма. Разница в сродстве к ингибиторам ACE трандолаприлат, эналаприлат и лизиноприл, между N- и С-доменами больше при высокой концентрации хлорида (300 mM), тогда как для каптоприла разница больше при низкой концентрации хлорида (20 mM) (Yates et al., 2014).

Авторами отмечено, что полученные результаты послужат основой для разработки специфических препаратов для борьбы с гипертензией за счет селективного контроля ионного обмена. С учетом того, что ACE обнаружен практически во всех тканях (мозг, почки, костный мозг, поджелудочная железа, жировая ткань), где уровни хлорида могут значительно варьироваться, существует возможность контроля не только гемодинамики, но и всех опосредованных функций ACE (Paul et al., 2006; Watermeyer et al., 2009; Abadir et al., 2011). Необходимо подчеркнуть, что интенсивные физические нагрузки способны провоцировать дисбаланс ионов хлора, влияя на активность ангиотензин-превращающего фермента. Поэтому изучение механизма регуляции активности фермента с учетом наличия Ins/Del полиморфизма гена ACE может повысить эффективность генетических исследований.

**Метилирование.** Как известно эпигенетические влияния, такие как ацетилирование гистонов и метилирование островков CpG, представляют собой процессы, которые влияют на экспрессию генов без изменения ДНК-кодирующей последовательности и не ограничиваются пре- и постнатальными периодами, а возникают на протяжении всей жизни (Warzak et al., 2015; Cominetti et al., 2017). Как правило, гиперметилирование участков CpG промотора гена приводит к подавлению экспрессии гена, а гипометилированными стимулируют обратный эффект. Важно отметить, что промотор гена человеческого ACE, также содержит CpG-острова, которые могут оказывать влияние на экспрессию гена (Sharp 2010; Rivière et al., 2011; Raleigh 2012).

В своей работе Zill et al. (2012) установили, что гипометилирование в области -465/-255 (24 CpG- сайта) гена ACE приводит к снижению выработки уровня ACE, а повышение гиперметилированности приводит к росту маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) таких, как ICAM-1, VCAM-1, E-селктинов, P-селктинов и MCP-1, увеличивая тем самым риск развития патологии. Данное открытие может иметь прикладное значение, как в спорте, так и донозологической диагностике ССЗ у спортсменов, особенно в свете последних событий связанных с ростом случаев «синдрома внезапной смерти» во время тренировок и соревнований (Barry, 2015). Однако остается открытым вопрос о влиянии эпигенетических механизмов на функциональную активность гена ACE спортсменов при выполнении интенсивных физических нагрузок, с учетом наличия или отсутствия инсерционно/делеционного полиморфизма (Gallou-Kabani et al., 2007).

**Роль питания.** Необходимо подчеркнуть, что спорт высоких достижений предъявляет серьезные требования к организму спортсмена в процессе подготовки. Поэтому нельзя забывать о том, что все профессиональные спортсмены во время тренировочной деятельности не только придерживаются особого типа питания, который существенно отличается от рациона обычного человека, незанимающегося спортом, но и принимают фармакологические препараты поддержки. Доказано, что питательные вещества вызывают эпигенетические изменения, влияя на факторы транскрипции такие, как метилирование ДНК, изменяя экспрессию генетической информации на уровне генной регуляции, трансдукции сигнала и изменениях структуры хроматина и функции белка (Sharp 2010). Существуют лонгитюдные модельные эксперименты на животных V.D. Longo et al. (2010, 2013), в которых получены новые знания, доказывающие влияние типа питания на физиологическое состояние организма в целом и активность генов в частности.

Исследования с участием монозиготных близнецов, с идентичным геномом при рождении, но с формирующимися фенотипическими отличиями в течение жизни доказывают, что факторы окружающей среды способны воздействовать на структуру генов изменяя их функциональные свойства. Однако, количество публикуемых работ, связывающих особенности рациона взрослых близнецов с эпигенетическими видоизменениями ограничено. Тем не менее, многие авторы поддерживают точку зрения V.D. Longo, что питание может иметь долгосрочные последствия на экспрессию генов, особенно при резком изменении потребляемого общего калоража (Zhang 2015; Zheng et al., 2015; Melnik 2015).

Например Melnik (2015) на основании метаанализов 342 источников пришел к выводу, что цельное коровье молоко способно оказывать влияние на эпигенетические процессы в гене FTO посредством экзосомальной микроРНК-29. Механизм, которого основан на гиперметилировании гена FTO с помощью микроРНК-29, что, по его мнению, приводит к повышению активности транскрипции и генерации различных вариантов сплайсинга мРНК, участвующих в адипогенезе и активации mTORC1, повышая в несколько раз риск развития ожирения. Следовательно, интенсивные физические нагрузки и особенности питания спортсменов, возможно, оказывают влияние не только на активность генов, но и на их структуру, как взаимоотношение среда-ген. Данный факт может играть важную роль при изучении работы гена ACE.

**Действие фармакологических препаратов.** Другим аспектом является широкое распространение фармакологических препаратов в спорте, которые позволяют повысить эффективность тренировочного процесса и результативность спортсменов. Однако, кроме положительных эффектов многие из них имеют и побочные, которые могут приводить к нежелательным состояниям, взаимодействуя с другими веществами, находящимися в организме, влиять на синтез белка или эффективность работы ферментов при физических нагрузках. В модельном эксперименте на мышах Fujiki et al. (2008) доказали усиливающее действие  $H_2O_2$ , выделяемого эндотелием сосудов, на активность препарата «Темосартил», ингибирующего работу ACE, а также стимуляцию синтеза eNOS. В современной литературе имеется большое количество работ по клинической фармакологии, посвященных изучению взаимодействия препаратов и биологически активных веществ в организме человека [The National Center for Biotechnology Information, 2021]. В спорте, аналогичные исследования в научной литературе практически не представлены, так как в большинстве случаев использование препаратов является допингом и запрещено. Поэтому изучение механизмов воздействия различных

химических веществ, содержащихся в медикаментах, на организм, и в частности фермент и ген ACE, при физических нагрузках предстоит еще изучить, для повышения эффективности генетического отбора в спорте.

**Этническая принадлежность.** Немаловажное значение может также играть и этническая принадлежность спортсменов (Pitsiladis et al., 2016). В интерактивной базе данных «National Center for Biotechnology Information» (The National Center for Biotechnology Information 2021) опубликованы работы, в которых представлены противоречивые результаты исследований, касающиеся ассоциации Ins/Del полиморфизма гена ACE с развитием физических качеств (скорость, выносливость) в группах легкоатлетов (бег). Согласно этим данным, среди легкоатлетов – стайеров, с выносливостью ассоциирована I аллель и является более информативной, чем делеция гена ACE. Следует отметить, что большая часть работ проведена на спортсменах европейского и африканского происхождения, однако это не отражает их истинной этнической принадлежности, а только указывает на принадлежность к общей расовой группе, что так же может сказываться на результативности экспериментов. Представленные результаты доказывают, что географические особенности условий проживания популяций, а также процесс адаптации к ним могут корректировать работу гена и фенотип в целом. Поэтому поиск и отбор перспективных генетических маркеров необходимо проводить с учетом этнической принадлежности спортсмена при формировании анализируемых групп. Однако во многих исследованиях данный фактор не учитывается, что также может снижать информативность полученных данных.

**Риск болезни.** Одной из наиболее актуальных проблем современной спортивной медицины является исследование «синдрома внезапной смерти» (СВС) у квалифицированных спортсменов. Около 85% всех случаев СВС вызвано функциональными нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы (ССС). Следует отметить также, что смертность от ССЗ среди квалифицированных спортсменов в возрасте от 12 до 35 лет в 2,5 раза превышает данный показатель для лиц, не занимающихся спортом (Barry, 2015). Однако остается практически не раскрытой проблема, почему Ins/Del полиморфизм ACE гена в зависимости от контекста, может рассматриваться, как мутация, способствующая развитию физических качеств, но не рассматривается, как фактор, провоцирующий имеющуюся патологию?

Например, сравнивая исследования Shahmoradi et al. (2014) с Firouzabadi et al. (2012) и A. Moradzadegan et al. (2015) проведенные на популяции, проживающей на территории Ирана, можно прийти к выводу, что D аллель и D/D генотип гена ACE в первом случае ассоциированы с развитием выносливости у иранских спортсменов, а в двух других случаях с повышенным риском развития ишемической

болезни сердца и поражением коронарных артерий. Верно ли тогда утверждение, что у спортсменов риск развития заболевания в условиях воздействия интенсивных физических нагрузок можно соотнести с группой больных в конкретном случае? Где находится граница, при переходе которой, наблюдаются изменения в положительную или отрицательную сторону, и каковы механизмы ее регуляции?

**Заключение.** Литературный обзор является попыткой объяснения возможных факторов и механизмов, маскирующих эффективность работы генов, что снижает результативность поиска специализированных маркеров. Многие аспекты актуальны и требуют дальнейшей концептуальной работы. Однако, на сегодняшний день, один из вариантов роста эффективности результатов исследований, это использование нового подхода к работе. Например, разработка единого стандарта генетических изысканий в области генетики спорта, который будет определяющим для отбора и проведения работ всеми исследователями. В этот стандарт, возможно, необходимо включить единое количество испытуемых, анализ этнической принадлежности до 3-го поколения, единую возрастную группу, а также разработку современной, строго специализированной модели классификации различных видов спорта по группам. Другим вариантом развития является создание опытных групп спортсменов в зависимости от типа питания и фармакологической поддержки, а также без них, с целью отслеживания и сравнения успешности человека с учетом интересующих полиморфизмов.

Одним из возможных недостатков модели проводимых исследований является то, что большинство из них являются кросс-секционными, и не отражают динамики колебаний функциональных показателей спортсменов в течение тренировочного цикла. Следовательно, проведение лонгитюдинальных работ позволит отслеживать успешность спортсмена на всем протяжении времени и проанализировать возможное влияние тех или иных факторов, в том числе генетических полиморфизмов.

Перспективным является направление, идущее по пути увеличения количества модельных экспериментов на животных потому, что многие животные такие, как лошади и собаки выводятся чистокровными, «узкопрофильными» породами, с набором строго определенных качеств, а также имеют гомологичные структуры генам человека. На наш взгляд, проведение генетических тестирований на животных позволит расширить современные знания о механизмах регуляции и взаимодействия генов, а так послужит фундаментальной основой для понимания работы систем ген-ген, ген-среда для человека.

С учетом выше изложенного можно сделать вывод о том, что понимание механизмов действия эпигенетических, биологических и др.

факторов на гены, будет способствовать расширению представлений об основополагающих принципах функционирования различных систем организма в условиях интенсивных физических нагрузок, позволяющих эффективно развивать специфические качества спортсменов (сила, быстрота или выносливость) с учетом генетических особенностей.

#### **Список литературы**

- Ашканова Т.М., Муженя Д.В., Пишдаток А.Р., Тугуз А.Р., Смольков И.В., Шумилов Д.С.* 2015. Прогностическая роль A1166C полиморфизмов гена рецептора 1 типа ангиотензина II (AGT2R1) при коронарном атеросклерозе у жителей Республики Адыгея// Российский кардиологический журнал. № 10. С. 19-23.
- Bouchard C., Leon A.S., Rao D.C., Skinner J.S., Wilmore J.H., Gagnon J.* 1995. The HERITAGE Family Study: Aims, design, and measurement protocol// Med. Sci. Sports Exerc. № 27. P. 721-729.
- Wolfarth B.* 2002. Genetische Polymorphismen bei hochtrainierten Ausdauerathleten - die Genathlete-Studie // Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. № 12. P. 338-344.
- Collins M., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., Mokone G.G., Hudson D.E., Anastasiades L., Noakes T.D.* 2004. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons // Med. Sci. Sports Exerc. № 36. P. 1314-1320.
- Pitsiladis Y.P., Tanaka M., Eynon N., Bouchard C., North K.N., Williams A.G., Collins M., Moran C.N., Britton S.L., Fuku N., Ashley E.A., Klissouras V., Lucia A., Ahmetov I.I., de Geus E., Alsayrafi M.* 2016. Athlome Project Consortium: a concerted effort to discover genomic and other "omic" markers of athletic performance // Physiol. Genomics. № 48(3). P. 183-190.
- Rankinen T., Fuku N., Wolfarth B.* 2016. No Evidence of a Common DNA Variant Profile Specific to World Class Endurance Athletes // PLoS One. № 11(1). P. 245-258.
- Eynon N., Ruiz J.R., Meckel Y., Santiago C., Fiuza-Luces C., Gómez-Gallego F., Oliveira J., Lucia A.* 2011. Is the -174 C/G polymorphism of the IL6 gene associated with elite power performance? A replication study with two different Caucasian cohorts// Exp. Psychol. № 96. P. 156-162.
- Grealy R., Herruer J., Smith C.L., Hiller D., Haseler L.J., Griffiths L.R.* 2015. Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes // PLoS One. № 10(12). P. 45-53.
- Yvert T., Miyamoto-Mikami E., Murakami H., Miyachi M., Kawahara T., Fuku N.* 2016. Lack of replication of associations between multiple genetic polymorphisms and endurance athlete status in Japanese population // Physiol. Rep. № 4 (20). P. 124-128.
- Williams A.G., Rayson M.P., Jubb M., World M., Woods D.R., Hayward M., Martin J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* 2000. The ACE gene and muscle performance// Nature. № 10 (403). P. 614.

- Williams A.G., Folland J.P.* 2008. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance // *J. Physiol.* №586 (1). P. 113-121.
- The National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения 25.09.21).
- Mattei M.G., Hubert C., Alhenc-Gelas F.* 1989. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17 // *Cytogenet. Cell Genet.* №51. P. 1395-1441.
- Ehlers M.R., Riordan J.F.* 1989. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role // *Biochemistry.* №28. P. 51-58.
- Nakamura Y., Tamaki S., Uchida Y., Ohmichi N., Yamaoka O., Miyauchi N., Fukuhara T., Sayama H., Yamada T., Matsuo S., Yamada Y.* 2004. Angiotensin converting enzyme genotype influences the response to the angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with hypertension// *Hypertens. Res.* № 27(3). P. 137-140.
- HuGE Literature Finder [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePubLit.action> (дата обращения 25.09.2021).
- Min S.K., Takahashi K., Ishigami H., Hiranuma K., Mizuno M., Ishii T., Kim C.S., Nakazato K.* 2009. Is there a gender difference between ACE gene and race distance// *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* № 34. P. 926-932.
- Cieszczyk P., Krupecki K., Maciejewska A.* 2009. The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in polish rowers // *Int. J. Sports Med.* №30. P. 624-627.
- Dékány M., Harbula I., Berkes I., Györe I., Falus A., Pucsok J.* 2006. The role of insertion allele of angiotensin converting enzyme gene in higher endurance efficiency and some aspects of pathophysiological and drug effects// *Curr. Medical Chemistry.* №13. P. 2119-2126.
- Cerit M., Colakoglu M., Erdogan M., Berdeli A., Cam F.S.* 2006. Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development// *Eur. J. Appl. Physiol.* №98 (5). P. 461-465.
- Papadimitriou I.D., Papadopoulos C., Kouvatsi A., Triantaphyllidis C.* 2009. The ACE I/D polymorphism in elite Greek track and field athletes // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* №49(4). P. 459-463.
- 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.* 2010. World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes// *Br. J. Sports Med.* № 44. P. 898-901.
- Ginevičienė V., Pranculis A., Jakaitienė A., Milašius K., Kučinskas V.* 2011. Genetic variation of the human ACE and ACTN3 genes and their association with functional muscle properties in Lithuanian elite athletes // *Medicina* №47. P. 284-290.
- Shahmoradi S., Ahmadalipou A., Salehi M.* 2015. Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranian elite athletes // *Adv. Biomed. Res.* № 3. P. 207-217.
- Ma F., Yang Y., Li X., Zhou F., Gao C., Li M., Gao L.* 2013. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* № 8(1). P. 123-129.

- Mägi A., Unt E., Prans Ele, Raus L.* 2016. The Association Analysis between ACE and ACTN3 Genes Polymorphisms and Endurance Capacity in Young Cross-Country Skiers: Longitudinal Study// *J. Sports Sci. Med.* № 15(2). P. 287-294.
- Grenda A., Leońska-Duniec A., Kaczmarczyk M., Ficek K., Król P., Cięszczyk P., Zmijewski P.* 2014. Interaction Between ACE I/D and ACTN3 R557X Polymorphisms in Polish Competitive Swimmers// *J. Hum. Genet.* № 10. P. 127-136.
- De Moor M.H., Spector T.D., Cherkas L.F., Falchi M., Hottenga J.J., Boomsma D.I., De Geus E.J.* 2007. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs // *Res. Hum. Genet.* №10 (6). P. 812–820.
- Dhamrait S.S., Maubaret C., Bjergaard U., Brull D.J., Gohlke P., Payne J.R., World M., Thorsteinsson B., Humphries S.E., Montgomery H.E.* 2016. Mitochondrial uncoupling proteins regulate angiotensin converting enzyme expression: crosstalk between cellular and endocrine metabolic regulators suggested by RNA interference and genetic studies // *Inside. the Cell.* № 1. P. 70-81.
- Dhamrait S.S., Williams A.G., Day S.H., Skipworth J., Payne J.R., World M., Humphries S.E., Montgomery H.E.* 2012. Variation in the uncoupling protein 2 and 3 genes and human performance // *J. Appl. Physiol.* № 112(7). P. 1122-1127.
- Hamilton N.A.* 2013. Multi-Species Comparative Analysis of the Equine ACE Gene Identifies a Highly Conserved Potential Transcription Factor Binding Site in Intron 16. / N.A. Hamilton, H.W. Raadsma // *PLoS One.* № 8(2). P. 163-176.
- Yates C.J., Masuyer G., Schwager S.L.U., Aki M.* 2014. Molecular and Thermodynamic Mechanisms of the Chloride-dependent Human Angiotensin-I-converting Enzyme (ACE)// *J. Bio. Chem.* № 289. P. 1798-1814.
- Paul M., Poyan Mehr.A., Kreuz R.* 2006. Physiology of local renin-angiotensin systems// *Physiol. Rev.* № 86. P. 747-803.
- Abadir P.M., Foster D.B., Crow M., Cooke C.A., Rucker J.J., Jain A., Smith B.J., Burks T.N., Cohn R.D., Fedarko N.S., Carey R.M., O'Rourke B., Walston J.D.* 2011. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* № 108. P. 14849-14854.
- Watermeyer J.M., Kroger W.L., Sturrock E.D., Ehlers M.R.* 2009. Angiotensin-converting enzyme–New insights into structure, biological significance and prospects for domain-selective inhibitors// *Curr. Enzyme Inhib.* № 5. P. 134-147.
- Cominetti C., Horst M.A., Roger M.M.* 2017. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests // *Nutrire.* № 42. P. 65-78.
- Warzak D.A., Johnson S.A., Eilersieck M.R., Roberts R.M., Zhang X., Ho S.M., Rosenfeld C.S.* 2015. Effects of post-weaning diet on metabolic parameters and DNA methylation status of the cryptic promoter in the A(vy) allele of viable yellow mice// *J. Nutr. Biochem.* № 26. P. 667-674.
- Sharp N.C.* 2010. The human genome and sport, including epigenetics, gene doping, and athleticogenomics // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* №39. P. 201-215.

- Raleigh S.M.* 2012. Epigenetic regulation of the ACE gene might be more relevant to endurance physiology than the I/D polymorphism // *J. Appl. Physio.* № 112(6). P. 1082-1083.
- Rivière G., Lienhard D., Andrieu T., Vieau D., Frey B.M., Frey F.J.* 2011. Epigenetic regulation of somatic angiotensin-converting enzyme by DNA methylation and histone acetylation // *Epigenetics.* № 6. P. 478-489.
- Zill P., Baghai T.C., Schüle C., Born C., Früstück C., Büttner A., Eisenmenger W., Varallo-Bedarida G., Rupprecht R., Möller H.J., Bondy B.* 2012. DNA Methylation Analysis of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene in Major Depression// *PLoS One.* № 7(7). P. 87-96.
- Barry J.* 2015. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology // *Circulation.* № 132. P. 129-138.
- Gallou-Kabani C., Junien C., Vigé A.* 2007. Nutri-epigenomics: lifelong remodelling of our epigenomes by nutritional and metabolic factors and beyond// *Clin. Chem. Lab. Med.* № 45(3). P. 321-327.
- Longo V.D., Fontana L.* 2010. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms // *Trends. Pharmacol. Sci.* № 31(2). P. 89-98.
- Longo V.D., Fontana L., Adelaiye R.M., Rastelli A.L., Miles K.M., Ciamporcerio E., Nguyen H., Vessella R., Pili R.* 2013. Dietary protein restriction inhibits tumor growth in human xenograft models// *Oncotarget.* № 4(12). P. 2451-2461.
- Zhang N.* 2015. Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals // *Animal Nutrition.* № 51(3). P. 144-151.
- Zheng J., Xiao X., Zhang Q., Yu M., Xu J., Wang Z., Qi C., Wang T.* 2015. Maternal and post-weaning high-fat, high-sucrose diet modulates glucose homeostasis and hypothalamic pomc promoter methylation in mouse offspring// *Metab. Brain. Dis.* № 30. P. 1129-1137.
- Melnik B.C.* Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015. № 8. P. 371-388.
- Fujiki T., Shimokawa H., Morikawa K., Kubota H., Hatanaka M., Talukder M.A., Matoba T., Takeshita A., Sunagawa K.* 2005. Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* № 25(4). P. 766-771.
- Firouzabadi N., Tajik N., Bahramali E., Bakhshandeh H., Ebrahimi S.A., Maadani M., Rasoulian M., Mobasheri T., Shafiei M.* 2012. Association of angiotensin-converting enzyme polymorphism with coronary artery disease in Iranian patients with unipolar depression // *Clin. Biochem.* № 45(16). P. 1347-1352.

*Moradzadegan A., Vaisi-Raygani A., Nikzamir A. 2015. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (I/D) (rs4646994) and Vegf polymorphism (+405G/C; rs2010963) in type II diabetic patients: Association with the risk of coronary artery disease // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. №16 (3). P. 672-680.*

**THE INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE EXPRESSION OF GENES ASSOCIATED WITH MOTOR QUALITIES IN SPORTS SELECTION, USING THE EXAMPLE OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE)**

**D.V. Muzhenya<sup>1</sup>, S.S. Grechishkin<sup>1</sup>, I.N. Kalinina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Maykop Technological University, Maykop

<sup>2</sup>Kuban State University of Physical Culture, Sports and Tourism, Krasnodar

The current direction of research in the sport of higher achievements is the search for informative genetic polymorphisms associated with the motor qualities of athletes. Despite certain results in this direction, it is not yet possible to establish a spectrum of universal markers of an athlete's "success". The purpose of this review is to conduct an analysis of published sources of practical achievements and theoretical assumptions in the field of sports genetics concerning the possible influence of various factors on the expression of genes associated with motor activity (using the example of Ins/Del polymorphism ACE gene). The article is based on modern molecular genetic research over the past twenty-five years, presented in international databases on the Internet.

**Keywords:** *sport, selection of athletes, genetics, ACE gene, gene expression, intergenic interaction, nutrition, methylation.*

*Об авторах:*

МУЖЕНЯ Дмитрий Витальевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и общей патологии медицинского института, ФБГОУ ВО «Майкопский технологический университет», 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 191; e-mail: dmuzhenya@mail.ru.

ГРЕЧИШКИНА Светлана Станиславовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии медицинского института, ФБГОУ ВО «Майкопский технологический университет», 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 191; e-mail: s4209691@yandex.ru.

КАЛИНИНА Ирина Николаевна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», 350015, Краснодар, ул. им. Буденного, 161; e-mail: kalininirina@yandex.ru.

Муженя Д.В. Влияние различных факторов на экспрессию генов, ассоциированных с двигательными качествами при спортивном отборе, на примере гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) / Д.В. Муженя, С.С. Гречишкина, И.Н. Калинина // Вестн. ТвГУ. Сер. Биология и экология. 2022. № 2(66). С. 7-21.