



维生素D受体基因多态性与运动能力研究进展

高欢¹, 高炳宏²

摘要: 维生素D受体(VDR)存在于骨、肾、肌肉等组织内, 主要作用是介导维生素D发挥生物学作用。众多的研究表明, VDR基因多态性与运动能力相关指标如肌肉力量、身体组成、体脂含量、骨密度、骨容量等紧密相关。对近些年来VDR基因多态性研究的综述, 为将来的VDR基因多态性分型研究工作打好基础。

关键词: VDR基因多态性; 肌肉力量; 体成分; 骨密度; 骨容量

中图分类号: G804.32 文献标识码: A

文章编号: 1006-1207(2007)02-0074-03

Progress of Research on Relation between Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene and Physical Performance

GAO Huan, GAO Bing-hong

(East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract: Vitamin D receptor (VDR) exists in several tissues. A lot of studies found that VDR polymorphism is associated with muscle strength, body composition, fat mass, BMD, BMC. These physiology and biochemical indicator are linked closely with the Physical Performance. It was reviewed that the VDR polymorphism studied in current years for further studies.

Key words: VDR gene polymorphism, muscle strength, body composition, BMD, BMC

单个核苷酸的多态性(SNP)是近年来出现的第三代遗传标记, 它是指在基因组内特定核苷酸位置上存在两种不同的碱基, 其中最少的一种在群体的频率不小于1%。大规模SNP的鉴定工作开始于1998年, 在SNP之前, 主要有两代遗传标记: (1)限制性片段长度多态性(RFLP), 为70年代后期建立起来的标记系统, 它被认为是SNP的前身。(2)微卫星多态性, 它表现为2、3或4个核苷酸的重复, 在基因组中分布广, 且符合孟德尔遗传规律, 是很好的遗传标记。人类DNA序列变异约90%表现为单个核苷酸的多态性(SNP)。杰出运动能力很大程度上受遗传因素的控制已成为不争的事实。本文对VDR基因多态性与运动能力相关指标的研究进展作一阐述。

1 维生素D及维生素D受体(VDR)的生物学特性

1.1 维生素D的生物学特性

维生素D是一种脂溶性维生素, 也是一种类固醇激素。其活性形式是 $1, 25-(OH)_2D_3$ 是VDR的主要配体。在体内具有多方面活性, 如调节肾、肠道钙、磷代谢及组织生长分化等, 其功能主要是通过维生素D受体来介导的, 因而对其受体的研究也就成为近年来研究的热点^[1]。VDR是一种细胞核内受体, 属于类固醇/甲状腺激素受体超家族的一员, 分子量为55KD, 由427个氨基酸残基构成。VDR与 $1, 25-(OH)_2D_3$ 形成复合物之后, 常与其它核受体形成异二聚体, 主要是视黄醇类X受体(RXR)。在RXR的辅助下, VDR与靶基因上的特异位点结合, 调节其转录活性。靶基因的结合域位于启动区上, 称之为VDR反应元件(VDRE)。目前已发现以下基因存在VDRE: Calbindin-D28k、Calbindin-D9k、c-fos、TGF- β 、IFN- γ 等^[2]。

1.2 维生素D受体的生物学特性及作用机制

维生素D生物学功能的发挥主要通过胞内VDR介导的。维生素D与维生素D受体结合后, VDR作用于靶基因, 对靶基因的转录和翻译进行调控, 进而实现其生物学功能。其具体途径为^[3]当游离的 $1, 25-(OH)_2D_3$ 以弥散方式进入细胞后, 可迅速转移至核内, 与VDR结合, 引起VDR的构象变化和磷酸化, 从而使VDR转化为活化形式, 并与RXR结合形成异二聚体。VDR-RXR异二聚体可促使其与靶基因启动子区域的VDRE结合。现已知受 $1, 25-(OH)_2D_3$ 调控的基因的VDRE大多由碱基序列RG(G/T)TCA重复两次构成, 其间间隔3个碱基。当VDR-RXR与VDRE结合时, RXR与5'端的RG(G/T)TCA元件结合, VDR与3'端的RG(G/T)TCA元件结合。有关VDR-RXR与VDRE结合后是如何改变RNA聚合酶II的转录起始机制仍不清楚, 其机制目前认为可能是^[3]由VDR-RXR异二聚体与TFIIB-RNA聚合酶II结合形成三元复合物, 进而促使TFIIB-RNA聚合酶II与TATA盒上的TATA盒结合蛋白(TATA-box binding protein, TBP)及TBP相联因子(TBP-associated factor, TAFs)结合, 转录起始前复合物形成, 进而影响转录。

2 维生素D受体基因的结构及多态性分布

VDR基因位于12q12-q14, 有11个外显子, 基因全长75kb。5'端非编码区包括1A, 1B, 1C3个外显子, 2~9号外显子编码基因的蛋白产物。检测VDR基因多态性的常用方法有PCR-RFLP、PCR-SSCP或者直接测序分型。近年来, 高通量高精度的Taqman-MGB技术也广泛应用到维生素D受体(VDR)基因结构及其多态性的研究工作中来。目前, 通常使用限

收稿日期: 2007-01-18

基金项目: 上海市科委重大科技攻关项目(03DZ12004)

作者简介: 高欢(1981~), 男, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 人体机能评定

作者单位: 1. 华东师范大学大学体育与健康学院, 上海200062; 2. 上海市体育科学研究所, 上海200030



制酶片段长度多态性的方法(restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP),即用特异性限制内切酶酶切片段DNA上特异的碱基排列,以切断后片段长度的多样性来表达这一多态性。与骨代谢相关的VDR基因限制酶片段长度多态性,分别对应于内切酶BsmI, ApaI, TaqI, FokI的酶切位点。一般把能被限制内切酶切断的称为隐性,以b、a、t、f表示,用B、A、T、F表示缺乏这些位点的多态性,称为显性。研究发现FokI位点位于2号外显子,是C/T转换,427ACG-ATG; TaqI酶切位点位于9号外显子,是T/G替换,352ATT-ATG; BsmI, ApaI则位于第8、第9外显子间的内含子内。另外在VDR基因3'端非翻译区还有微卫星多态性Poly-A,根据微卫星长短可分为较长的LL型和较短的SS型。

3 维生素D受体基因多态性与运动能力相关研究

目前,对于维生素D受体基因多态性的研究主要集中在一些疾病的研究,与骨、身体组成和肌肉力量的研究仍较少,尤其与有氧工作能力的相关研究甚至没有,而这些指标与运动能力密不可分,下面内容将对VDR基因一些位点的多态性与肌肉力量、体成分、骨密度、骨容量的关联研究进展情况作一介绍。

3.1 维生素D受体基因多态性与肌肉力量

研究表明,骨骼肌是维生素D的靶器官之一,并且在骨骼肌细胞中也发现有维生素D受体存在,维生素D的代谢产物直接影响骨骼肌细胞的代谢,而且研究表明肌无力与维生素D缺乏有关^[4],其具体作用机制还有待阐明。VDR基因各位点与肌肉力量的关联研究及作用机制的仍较少。较早做维生素D受体(VDR)基因多态性与肌肉力量相关分析的是Geusens P, Vandevyver C等^[5],他们的研究显示,不肥胖的妇女中,bb和BB基因型比较,前者的股四头肌力量要高23%,并且握力也高出7%。Gamero P, Munoz F等^[6]研究了VDR基因3' UTR Poly A重复区、BsmI多态性与腿部肌肉力量的关系,研究结果显示,短PolyA(ss)和BB基因型与长PolyA(LL), bb基因型相比较,前者的腿部肌肉力量较高,体重较大。一个可能的原因是BsmI B等位基因与PolyA连锁不平衡所致。较长的PolyA使VDR基因转录后的mRNA不稳定,不利于mRNA翻译成蛋白质,使VDR减少,对维生素D的敏感性降低,从而影响肌细胞的生长分化,肌肉力量减小^[7]。仅有的两个有关肌肉力量的研究结果也并不一致。

3.2 维生素D受体基因多态性与体成分

研究发现维生素D能刺激前脂肪细胞向脂肪细胞的分化^[8],因此VDR基因的多态性也有可能与人体的脂肪质量有关系。Roth SM等^[9]人调查了VDR基因多态性与游离脂肪质量(FFM)间的关系,调查对象是302名58~93岁的高加索白人,通过调查问卷调查了他们的既往病史、身体活动情况和饮食状况,并且用二重X射线法对他们的身体组成进行了扫描分析。所有的调查者FokI多态性分布情况是FF(37.7%), Ff(48.4%), ff(13.9%), BsmI多态性分布情况是BB(24.9%), Bb(37.7%), bb(37.4%)。调查发现BsmI多态性与FFM没有相关性,但是FokI多态性与FFM显著相关,特别是与四肢FFM相关性更为密切。研究表明FF型携带者的FFM明显低于Ff和ff携带者。研究还发现FF基因型患肌无力症的几率也较其他基因型高。2004年Gamero P, Munoz F等^[6]研究了VDR基因3' UTR(非

编码区) Poly A微卫星多态性、BsmI多态性与脂肪质量间的关系, PolyA(ss), BB基因型和PolyA(LL), bb基因型相比较,前者的脂肪质量要高的多。一项研究调查了589名法国2周岁的女童体重与BsmI多态性的关系,结果表明BB基因携带者的体重大的多^[10]。一项回溯性的研究调查了66名绝经后的妇女他们婴儿期1周岁时的体重,其中, BB型基因携带者的体重要比bb型大7%^[11]。另一项研究通过对309名无亲缘关系的患早期II型糖尿病病人的调查发现,他们的肥胖程度与VDR基因的多态性有关^[12], TT基因型的体重较高并且患肥胖症的几率较高。对于为何VDR基因多态性与身体组成和脂肪量如此密切,其作用机制尚不清楚。但已有研究表明维生素D可以调节脂肪细胞的分化,在前脂肪细胞中也检测到有VDR的表达; Dace等^[9]研究发现 $1, 25-(OH)_2D_3$ 能刺激前脂肪细胞向脂肪细胞的分化,不同VDR基因型编码产生的VDR对其生物学作用的发挥有何影响值得深入探讨。

3.3 维生素D受体基因多态性与骨

Kitagawa I, Kitagawa Y^[13]等研究了运动、VDR ApaI多态性与BMD间的联系,研究对象是120名年龄在18~19岁的日本女孩。在较少运动组Aa基因型的BMD与aa基因型比较前者显著性的高于后者。但是在积极运动组却是aa基因型的BMD比较高, VDR TaqI多态性不同基因型携带者也有相似的现象。

Blachet C等^[14]调查了VDR BsmI多态性、BMD、身体活动量间的关系。调查对象是575名绝经后健康的女性, 调查结果显示三者间没有显著相关性。但是,在积极锻炼腰椎BMD与VDR基因型之间还是有一些联系的。积极锻炼组中bb基因型携带者与BB基因型携带者相比较, bb基因型的腰椎BMD要低。在静坐或者不经常锻炼组腰椎BMD与VDR基因型之间关系不显著。对63.1岁以上老年女性调查发现VDR BsmI多态性、BMD、积极锻炼三者(N=137)显著相关。积极锻炼组中bb基因型携带者与BB基因型携带者相比较, bb基因型的腰椎BMD要低(P=0.007)。因此笔者认为年龄越大VDR BsmI多态性、BMD、积极锻炼三者间关系越显著。

Orie Nakamura, Tomoo Ishii等^[15]通过限制性长度多态性法分析调查了88位志愿者FokI多态性,其中44名为竞技运动员,44名非竞技运动员为非控制组。多态性分布情况是37名(42%)是FF型,2名(2.3%)是ff型,49名(55.7%)是Ff型。在控制组不同基因型间骨指标无显著差异。但是比较运动员腰椎BMC发现,FF基因型与Ff基因型相比,有较大的BMC达到7.7%,而且有一定的骨容量达到7.8%,但是BMD在运动员不同基因型间无显著差异。每一基因型中控制组与运动员组各项骨指标比较,FF基因型的腰椎骨容量运动员要高的多,而Ff基因型运动员与控制组的骨容量则差不多。运动员的BMC、BMD与控制组相比,无论何种基因型运动员都较高,而且FF基因型的运动员与Ff基因型比较要更高更多。较大的椎骨容量和椎骨横截面积往往会有较大的力量和较大的负重能力,较小的则椎骨骨折的风险增加。因此研究发现仅FF型运动员有较大的骨容量,Ff型运动员没有,这也提示我们FF基因携带者会有较少的骨折风险。

Rabon-stith KM, Hagberg JM等^[16]研究调查了运动训练对FokI和BsmI不同基因型骨密度的不同影响。受试者为206名50~81岁的老龄男性和女性,训练方式为有氧训练和



力量训练。共有123(男性51名、女性72名)名进行有氧运动训练模式(AT),83名(40名男性、43名女性)进行力量训练(ST)。未训练之前都要检测他们的骨密度(BMD),在5~6个月的运动后也要检测。检测部位是大转子和股骨颈。研究表明VDR BsmI不同基因型,两种运动方式对他们的BMD影响皆不显著。但是VDR FokI基因型力量训练对股骨颈的BMD影响较为显著,尤其是Ff杂合子力量训练的影响较其他两种纯合子更为显著,增高较多,而有氧训练对股骨颈的BMD影响却不显著。

4 小结

目前VDR基因与运动能力的研究主要集中于BsmI位点,大多数研究表明BB基因型携带者的腿部肌肉力量、低活动量人群的血糖、游离脂肪质量、婴幼儿的体重、老年妇女腰椎的骨密度、积极锻炼人群的骨密度均较之其他基因型的人群要高;在其他位点上,FF基因型携带者游离脂肪质量较低;积极锻炼者aa基因型携带者骨密度较高;运动员中FF基因型骨密度、骨矿含量较高。

参考文献:

- [1] 李蔚勃,曹峻岭.钙和维生素D系统对骨骼和钙体内平衡的影响[J].国外医学医学地理分册26(1):23~25
- [2] 刘吉隆,肖新华.维生素D及受体与1型糖尿病[J].武警医学,2005,16(7):544~545
- [3] Ylikomi T,Laaksi I,Rulou Y,etal.;Antif-poliferative action of vitamin D. J Vitamins and Hormones,2002,64:357~406.
- [4] Janssen HC., Samson MM., Vehaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in the elderly people. American Journal of Clinical Nutrition. 2002, 75: 611~615.
- [5] Geusens P, Vandevyver C et al. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly non-obese women. Journal of Bone and Mineral Research. 1997, 12: 2082~2088.
- [6] Gamero P, Munoz F. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. Eur J Endocrinol. 2004 Mar, 150(3): 323~328.
- [7] Yamagata M, Nakajima S, Yabuta K et al. Analysis of the suitable levels of messenger RNA derived from different polymorphic alleles in the vitamin D receptor gene. Journal of Bone and Mineral Metabolism 1999,17:164~170.
- [8] Dace A, Martin-el Yazidi C, Bonne J, Planells R & Torresani J. Calcitriol is a positive effector of adipose differentiation in the OB 17 cell line: relationship with the adipogenic action of triiodothyronine. Biochemical and Biophysical Research Communications 1997,232: 771~776.
- [9] Rabon-stithKM, Hagberg JM. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. PMID: 14718481 PubMed - indexed for MEDLINE
- [10] Suarez F, Zeghoud F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and sex-dependent growth during the first two years of life. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997,82:2966~2970
- [11] Keen RW, Egger P, et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor, infant growth, and adult bone mass. Calcified Tissue International 1997,60:233~235.
- [12] Bellanne-Chantelot C, Timsit J& Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset European Journal of Endocrinology 2001,145:181~186.
- [13] Kitagawa I, Kitagawa Y, Nagaya T. Interplay of physical activity and vitamin D receptor gene polymorphism on bone mineral density. Epidemiology. 2001,Sep, 11(5):229~32.
- [14] Blachet C, Giguere Y. Association of physical activity and bone: influence of vitamin D receptor genotype. Medical Science of Sports and Exercise. 2002 Jan, 34(1):24~31.
- [15] Ori Nakamura, Tomoo Ishii. Potential role of VDR gene polymorphism in determining bone phenotype in young male athlete. Apply Physiology. 2002, 286: 1973~1979.
- [16] Rabon-stithKM, Hagberg JM. Vitamin D receptor FokI genotype influences bone mineral density response to strength training, but not aerobic training. Exp Physiology. 2005 Jul, 90(4):653~61

(责任编辑:何 聪)