

# 中国北方汉族男子FECH基因rs1787997多态与耐力运动敏感性的关联\*☆

许亚丽<sup>1</sup>, 胡扬<sup>2</sup>, 任志军<sup>3</sup>, 温辉<sup>4</sup>

## Association between the rs1787997 polymorphism in FECH gene and motion sensitivity in men of Han nationality in northern China

Xu Ya-li<sup>1</sup>, Hu Yang<sup>2</sup>, Ren Zhi-jun<sup>3</sup>, Wen Hui<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** There is association between gene polymorphism, motor ability and training sensitivity. Ferrochelatase (FECH) is an enzyme that catalyses the terminal step in the biosynthesis of heme, which has been shown to interact with aerobic performance.

**OBJECTIVE:** To investigate association of rs1787997 polymorphism of FECH gene and motion sensitivity in men of Han nationality in northern China, and to explore a molecular marker in predicting endurance training response.

**METHODS:** Totally 102 healthy young male soldiers of Han nationality in northern China were recruited to undergo 18-week 5 000-m running with the intensity of 95%–105% anaerobic threshold, 3 times a week. The running economy was measured before and after the protocol. The PCR-RFLP and gene sequencing was used to analyze the distribution of this polymorphism. The association of the polymorphism with initial endurance capacity and endurance training response was analyzed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** After 18-week 5 000-m running, the decreased degree of ventilation at RE in CC genotype was higher than GG and CG genotypes significantly ( $P < 0.05$ ). In the rs1787997 polymorphism of FECH gene, CC genotype has higher training response in running economy and might be the genetic marker in predicting endurance training response.

Xu YL, Hu Y, Ren ZJ, Wen H. Association between the rs1787997 polymorphism in FECH gene and motion sensitivity in men of Han nationality in northern China. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(50): 9461-9464. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 基因多态性与人体的运动能力及运动训练敏感性存在关联。亚铁螯合酶是生物体中血红素合成的最后一个酶, 与人体有氧运动能力密切相关。

**目的:** 探讨中国北方汉族男性亚铁螯合酶基因 rs1787997 多态性与耐力训练敏感性的关联, 寻找与有氧耐力训练效果有关的分子标记。

**方法:** 从 2003-01 入伍的中国武装警察某部队的新兵中选取 102 名中国北方汉族健康男性受试者, 以 95%~105% 个体无氧阈强度进行 5 000 m 跑训练, 每周 3 次, 共 18 周, 训练前后测定跑节省化等指标。使用 PCR-RFLP 和测序方法解析亚铁螯合酶基因 rs1787997 多态性的分布特征, 并对该多态性与跑节省化进行关联性分析。

**结果与结论:** 有氧耐力训练后, 亚铁螯合酶基因 CC 基因型受试者在跑节省化时的通气量下降幅度显著高于 GG 基因型和 CG 基因型 ( $P < 0.05$ )。说明在亚铁螯合酶基因 rs1787997 多态性中, CC 基因型对提高跑节省化水平具有较高的训练敏感性, 可作为预测有氧耐力训练敏感性的分子标记。

**关键词:** 亚铁螯合酶; 基因多态性; 有氧运动能力; 跑节省化; 分子标记; 关联分析

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.50.037

许亚丽, 胡扬, 任志军, 温辉. 中国北方汉族男子 FECH 基因 rs1787997 多态与耐力运动敏感性的关联[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50):9461-9464. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

<sup>1</sup>Physical Education College of Henan University, Kaifeng 475001, Henan Province, China;  
<sup>2</sup>Scientific Research Center, Beijing Sport University, Beijing 100084, China;  
<sup>3</sup>Department of Hematology, the People's Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529000, Guangdong Province, China;  
<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, Henan Province, China

Xu Ya-li ☆ Doctor, Associate professor, Physical Education College of Henan University, Kaifeng 475001, Henan Province, China lanxin1979@163.com

Supported by: the Foundation of Ministry of Science and Technology of China, No. 2003BA904B04\*

Received: 2010-09-12  
Accepted: 2010-11-18

## 0 引言

血红素是人体内具有重要功能蛋白质如血红蛋白、肌红蛋白、线粒体细胞色素、过氧化物酶、鸟苷酸环化酶、细胞色素P450酶等的辅基, 因此在运输和储备氧气、电子传递及能量生成、抗氧化、细胞信号转导及药物代谢等方面发挥重要功能。另外, 血红素还参与珠蛋白mRNA转录和翻译以及红系分化的调节等<sup>[1-4]</sup>。如果体内血红素合成受限或缺乏, 会导致血液系统病症, 如贫血和白血病, 还引起线粒体功能衰退、能量产生障碍和氧化应激增强等细胞病理学变化<sup>[5]</sup>, 因此血红素的代谢与机体的运动

能力尤其是耐力密切相关。

亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)是生物体中血红素合成的最后一个酶, 催化亚铁离子嵌入原卟啉IX形成血红素, 主要存在于骨髓、肝脏、血液的网状细胞和成纤维细胞中, 如果FECH缺乏或功能受损, 会导致原卟啉在红细胞内、肝内大量蓄积引发红细胞肝性卟啉病, 对机体造成极大损害<sup>[6-8]</sup>。因此, FECH活性与有氧运动能力密切相关。

目前, 该基因多态性与运动能力的关联性研究国内外未见报道。研究选取位于第6内含子中的rs1787997多态作为标记, 观察该多态性与有氧耐力训练敏感性的关联性, 探寻预测有氧运动能力的分子遗传学标记。

<sup>1</sup>河南大学体育学院, 河南省开封市 475000; <sup>2</sup>北京体育大学科学研究中心, 北京市 100084; <sup>3</sup>江门市人民医院脑血管疾病科, 广东省江门市 529000; <sup>4</sup>洛阳市中心医院神经外科, 河南省洛阳市 471000

许亚丽<sup>\*</sup>, 女, 1979年生, 河南省禹州市人, 汉族, 2009年北京体育大学毕业, 博士, 副教授, 主要从事基因选材、高原训练、运动性贫血等方面的研究。  
lanxin1979@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225  
(2010)50-09461-04

收稿日期: 2010-09-12  
修回日期: 2010-11-18  
(20100912004/WLM - Z)

## 1 材料和方法

**设计:** 基因多态性研究。

**时间及地点:** 受试者训练于2003-06/09在天津武警某部队完成, 分子生物学实验于2008-01/12在北京体育大学运动分子生物学实验室完成。

**对象:** 选取102名中国北方(东北三省、河北、山东等淮河以北平原地区)汉族健康男性受试者, 年龄(18.82±0.88)岁, 身高(171.67±5.83) cm, 体质量(60.27±6.54) kg。均为中国武装警察某部队的新兵(2003-01入伍, 3月参加实验), 且其双亲、祖辈双亲均为汉族, 入伍前均无系统运动训练史及家族史, 体检合格。实验取得了所有受试者的知情同意。

**方法:**

**有氧耐力训练方案:** 受试者进行18周、每周3次的5 000 m匀速跑训练。正式训练前先进行2周适应性训练。第3周开始进行每周3次5 000 m匀速跑, 训练强度控制为95%个体通气无氧阈时的心率±3次/min。从第12周开始以105%个体通气无氧阈时的心率±3次/min的强度运动。心率的控制由芬兰产的Polar心率表实施。如因气候和军事行动等原因而被迫停训, 则择日补训。参加训练的士兵作息时间一致, 饮食条件一致, 训练安排一致。同时, 参加训练的士兵不再进行额外的2 000 m以上的长跑训练, 只进行一般军事和力量训练。

**跑节省化的测定:** 采用活动跑台逐级递增运动负荷的方式测定跑节省化, 坡度为0%。18周训练前后各测定1次, 使用德国产固定跑台 ERICH JAEGER Treadmill E6, 德国产气体代谢分析仪 JAEGER oxygen analyer 和德国产心电监测仪 HELLLGE SMS-181 进行测定。实验参照 Krahenbuhl 的负荷标准, 选取 12.0 km/h(33.3 m/s) 作为“适宜的极限下负荷速度”<sup>[9]</sup>。获取数据为: 跑节省化状态下的摄氧量绝对值、摄氧量相对值、心率、通气量等。

具体方法如下: ①先让所有受试者试跑 3 min, 以适应跑台的运动方式。②第1分钟: 速度逐渐增加到 7.5 km/h, 受试者从自然走步移行为跑步, 保持 2 min。③第3分钟: 速度增至 10.0 km/h, 保持 2 min。④第5分钟: 速度增至 12.0 km/h, 保持 5 min。

利用气体代谢分析仪实时收集呼出气体, 计算运动中耗氧量, 当耗氧量曲线达到没有变

化的稳定状态时, 即可停止运动, 此状态下的摄氧量绝对值即为跑节省化值<sup>[10]</sup>。

以各指标训练前后数值的变化率即(训练后-训练前)/训练前表示有氧耐力训练敏感性。

**基因多态性分析:** 用 Promega 试剂盒提取全血 DNA, 进行 PCR 扩增。使用 Primer Premier 5.0 软件自行设计引物, 上游引物: 5' -CTT CAC AAC AAC AGA TGA CAG GT-3', 下游引物: 5' -AGT ATA AGA CGA AAG AAA GCC CC-3', 经 blast 比对后具有很高的特异性。引物由上海生工合成, PCR 产物目的片段长度 243 bp。PCR 扩增体系为 15 μL: 10×PCR buffer 2 μL, 25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 1.02 μL, dNTP 2 μL, 5 μmol/L 的上、下游引物各 2 μL, Taq 酶 0.2 μL (5 U/μL), DNA 模板 1 μL, 双蒸水补齐至 15 μL。PCR 扩增条件为: 95 °C 预变性 5 min, 95 °C 变性 30 s, 62 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 35 个循环; 最后 72 °C 延伸 7 min。经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离, 荧光染料染色检测 PCR 产物。应用限制性片段长度多态分析 PCR 产物, 限制性内切酶为 Bcn I, 反应体系为 8 μL: 10×T Buffer 0.7 μL, 双蒸水 2.8 μL, Bcn I 1U, PCR 产物 3.5 μL, 37 °C 水浴 5 h。

**主要观察指标:** 跑节省化时的摄氧量绝对值、摄氧量相对值、心率、通气量等。

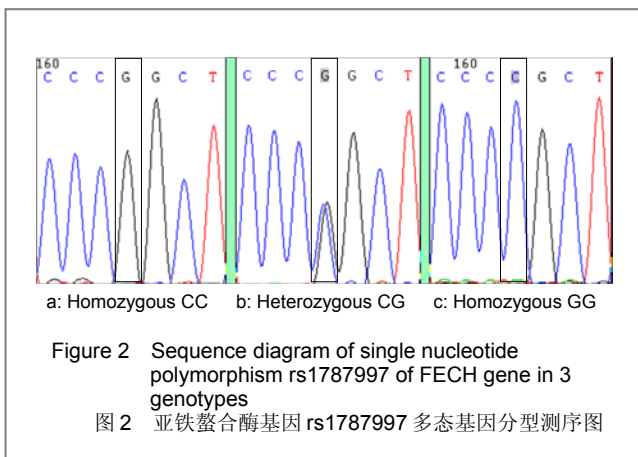
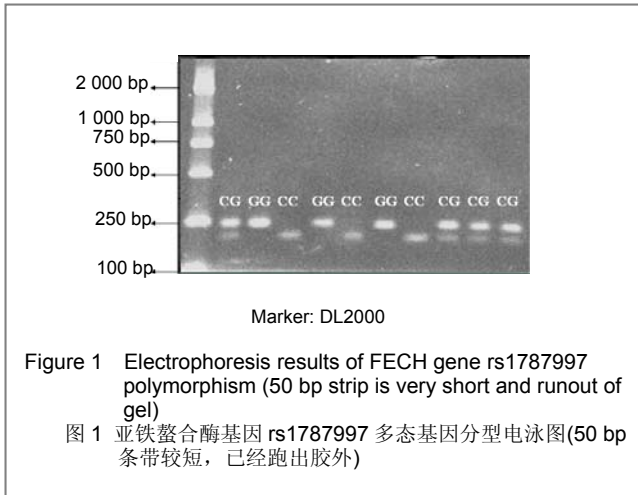
**统计学分析:** 应用 Finetti 软件计算 Hardy-Weinberg 平衡; 训练前数据的正态分布情况用 K-S 检验方法。符合正态分布, 基因型之间各生理指标的初始值及基因型之间的训练敏感性采用单因素方差分析。不符合正态分布或方差不齐, 采用非参数检验。所有数据处理均采用 SPSS 11.5 软件包完成, P < 0.05 为差异具有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 参与者数量分析** 纳入的 102 名受试者均进入结果分析。

**2.2 rs1787997 多态性解析及分布特征** FECH 基因 rs1787997 多态位点的 PCR 产物经 Bcn I 限制性内切酶消化后共得到 3 种条带: 有酶切位点的纯合型有 193 bp 和 50 bp 两种条带(为 CC 型, 50 bp 条带很短, 已经跑出胶外), 没有酶切位点纯合型为 243 bp 一种条带(为 GG 型), 而杂合型有 243 bp、193 bp 和 50 bp 三种条带(为 CG 型)。

电泳图及测序图见图 1, 2。



经统计, rs1787997多态性在受试者人群中的分布为: CC基因型共21人, 分布频率为21%, CG基因型共53人, 分布频率为52%, GG基因型为28人, 分布频率为27%。经计算, 基因型分布符合Hardy-Weinberg平衡 ( $\chi^2=0.19, df=1, P > 0.05$ ), 所以具有群体代表性。

2.3 受试者的基线资料 依据PCR-RFLP琼脂糖凝胶分型将受试者分为: CC基因型、CG基因型和GG基因型3组。有氧耐力训练前, 各基因型在年龄、身高、体质量指数间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 但在体质量方面CG基因型明显高于GG基因型( $P < 0.05$ ), 见表1。由于课题组有专门分析基因多态性与体成分指标的关联性研究, 因此在此不予分析和讨论。

表1 受试者的基线资料  
Table 1 Baseline data of the participants

Group	n	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
CC type	21	19.05±0.81	171.48±5.55	60.90±5.43	20.71±1.65
CG type	53	18.87±0.88	172.58±5.99	61.19±6.98	20.48±1.72
GG type	28	18.57±0.92	170.07±5.53	58.09±6.24 <sup>a</sup>	20.05±1.58

BMI: body mass index; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. CG type group

2.4 rs1787997多态性与有氧耐力训练前后跑节省化的关联分析 有氧耐力训练前, CC型的跑节省化时的

通气量初始值显著性高于CG型和GG型( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ); 其余指标的初始值在各基因型间差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

有氧耐力训练后, CC型的跑节省化时的通气量下降幅度显著性高于GG型( $P < 0.05$ ); 其余指标的初始值在各基因型间差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 见表2。

表2 亚铁螯合酶基因 rs1787997 多态性与跑节省化的关联  
Table 2 Association between rs1787997 and running economy (X±s)

Item	Gene type		
	CC (n=21)	CG (n=53)	GG (n=28)
Before training			
RE/HR	170.05±11.11	166.47±9.49	169.75±10.19
RE/VE	81.92±10.56	75.32±9.88 <sup>a</sup>	72.38±9.23 <sup>b</sup>
RE/VO <sub>2</sub>	2 746.29±196.21	2 699.36±282.11	2 613.11±265.09
RE/rVO <sub>2</sub>	45.23±2.85	44.39±3.47	45.20±4.25
Sensitivity			
ΔRE/HR	-0.04±0.04	-0.03±0.04	-0.02±0.05
ΔRE/VE	-0.18±0.08	-0.14±0.11	-0.11±0.11 <sup>a</sup>
ΔRE/VO <sub>2</sub>	-0.09±0.06	-0.07±0.07	-0.08±0.05
ΔRE/rVO <sub>2</sub>	-0.10±0.05	-0.09±0.07	-0.10±0.05

RE: running economy; HR: heart rate; VE: ventilation volume; VO<sub>2</sub>: oxygen uptake volume; rVO<sub>2</sub>: relative oxygen uptake volume; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. CC type group

### 3 讨论

有氧运动有利于提高心肺功能和机体的适应能力, 除改善心脏结构、优化心脏功能、还能改善肌肉结构、提高肌肉质量, 使I型和IIa型肌纤维增粗、数量增加, 使线粒体能量代谢水平得以加强<sup>[11-13]</sup>。有氧运动能力与人的健康关系最为密切, 也是其他身体素质的基础, 并且对运动员来说, 有氧运动能力不但是体能类项目必须具备的能力和素质, 也是提高训练效果和比赛成绩的重要保障。

有氧运动能力在很大程度上受遗传因素影响, 因此, 有氧运动对不同的个体产生的训练效果也不同, 其中包括有氧运动对人体有氧能力和胰岛素敏感性的提高等各个方面<sup>[14-15]</sup>。而进一步研究发现, 引起不同人群运动能力及运动训练敏感性的差异与基因多态性有关<sup>[16]</sup>。通过基因多态性的研究, 不仅可为全民健身人群制定个性化运动处方提供依据, 而且可将运动员选拔提高到分子水平, 还可为个性化训练方案的制定提供分子指标。

实验首次报道了FECH基因rs1787997多态性在中国北方汉族人群中的分布特点, 并发现经18周耐力训练后, 三种基因型的跑节省化相关指标均出现下降, 说明受试者均出现机能节省化现象, 但不同基因型间的变化幅度存在明显不同, 其中CC型的跑节省化时的通气量下降幅度显著性高于其他两种基因型, 表现出较高的训练敏感性。

在评价有氧运动能力方面, 跑节省化具有出色的应用价值, 是目前公认的描述亚极限负荷运动的心肺功能的最佳指标, 对运动成绩的贡献率高于最大摄氧量, 并且在评价有氧耐力训练的敏感性方面较最大摄氧量有更明显的可塑性<sup>[17]</sup>。跑节省化是受试者在给定的次最大负荷跑速下运动时的氧耗水平。实验结果表明, CC基因型通过耐力训练后, 出现更显著的机能节省化现象, 即在完成相同负荷的训练时, 所需通气量较训练前出现明显下降。肺的通气与换气功能是影响人体吸氧能力的先决因素, 并有研究表明, 人类最大有氧能力的个体变异中, 有76%归因于遗传作用, 而通气敏感度70%归于遗传作用<sup>[18]</sup>。因此, CC基因型与有氧耐力敏感性存在关联。

目前, 有关FECH基因多态性与运动能力的研究未见报道, rs1787997多态性与有氧耐力训练效果存在关联的可能机制是: ①FECH为血红素合成的最后一个酶, 直接决定血红素的质量, 而血红素又是血红蛋白、肌红蛋白、线粒体细胞色素等与氧气转运、利用及能量产生直接相关的血红素类蛋白的辅基, 对心肺功能有直接的影响。②该多态位点位于第6内含子中, 可能会影响到FECH mRNA的异常剪接, 而使其mRNA稳定性改变, 最终使该酶的活性出现变化, 由此不同基因型间表现出不同的通气功能训练敏感性。

总之, 实验发现FECH基因rs1787997多态与跑节省化训练敏感性存在关联, 可作为预测有氧耐力训练敏感性的分子标记。在后续研究中, 课题组将通过更多的评定指标体系在分子和基因水平上更深层次的探讨该基因多态性与有氧运动能力的关联机制。

#### 4 参考文献

[1] Tsiftoglou AS, Tsamadou AI, Papadopoulou LC. Heme as key regulator of major mammalian cellular functions: molecular, cellular, and pharmacological aspects. *Pharmacol Ther.* 2006;111(2):327-345.  
 [2] Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci.* 1999;318(4):241-256.  
 [3] Ogawa K, Sun J, Taketani S, et al. Heme mediates derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1. *EMBO J.* 2001;20(11):2835-2843.

[4] Sassa S. Heme stimulation of cellular growth and differentiation. *Semin Hematol.* 1988;25(4):312-320.  
 [5] Gatta LB, Vitali M, Verardi R, et al. Inhibition of heme synthesis alters Amyloid Precursor Protein processing. *J Neural Transm.* 2009;116(1):79-88.  
 [6] Navarro S, Del Hoyo P, Campos Y, et al. Increased mitochondrial respiratory chain enzyme activities correlate with minor extent of liver damage in mice suffering from erythropoietic protoporphyria. *Exp Dermatol.* 2005;14(1):26-33.  
 [7] Bloomer J, Wang Y, Singhal A, et al. Molecular studies of liver disease in erythropoietic protoporphyria. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4 Suppl 2):S167-175.  
 [8] Lyoumi S, Abitbol M, Andrieu V, et al. Increased plasma transferrin, altered body iron distribution, and microcytic hypochromic anemia in ferrochelatase-deficient mice. *Blood.* 2007;109(2):811-818.  
 [9] Krahenbuhl GS, Williams TJ. Running economy: changes with age during childhood and adolescence. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(4):462-466.  
 [10] Beneke R, Hütler M. The effect of training on running economy and performance in recreational athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(10):1794-1799.  
 [11] Frederiksen H, Christensen K. The influence of genetic factors on physical functioning and exercise in second half of life. *Scand J Med Sci Sports.* 2003;13(1):9-18.  
 [12] Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002;347(10):716-725.  
 [13] Wisløff U, Najjar SM, Ellingsen O, et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science.* 2005;307(5708):418-420.  
 [14] Timmons JA, Jansson E, Fischer H, et al. Modulation of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biol.* 2005;3:19.  
 [15] Timmons JA, Larsson O, Jansson E, et al. Human muscle gene expression responses to endurance training provide a novel perspective on Duchenne muscular dystrophy. *FASEB J.* 2005;19(7):750-760.  
 [16] Shastry BS. SNP alleles in human disease and evolution. *J Hum Genet.* 2002;47(11):561-566.  
 [17] Xi Y, Zhang DB, Wang JG, et al. Zhongguo Yundong Yixue Zazhi. 2008;27(1):15-19.  
 席翼, 张得保, 王国军, 等. 跑节省化评价有氧耐力及其训练效果实验研究[J]. 中国运动医学杂志, 2008, 27(1):15-19.  
 [18] Ma LH. Tianjin Tiyu Xueyuan Xuebao. 2001;16(4):1-5.  
 马力宏. 人类体质及运动能力的遗传学基础[J]. 天津体育学院学报, 2001, 16(4):1-5.

#### 来自本文课题的更多信息--

**基金资助:** 国家科技部课题(2003BA904B04), 课题名称: 优秀长跑运动员选材分子遗传学指标的研究。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**致谢:** 感谢北京体育大学运动分子生物学实验室的全体老师和同学们在实验过程中给与的帮助和团结协作, 感谢武警某部队官兵的全力配合。