

Derleme

SPORCULARIN BAŞARISINDA GENETİK FAKTÖRLERİN ÖNEMİ

Gülhan Erdem SUBAK¹, Fatma Neşe ŞAHİN ÖZDEMİR²,
Recep Sürhat MÜNİROĞLU²

¹Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, Ankara,

²Ankara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi: 29.12.2016

Kabul Tarihi: 20.04.2017

Öz: Genetik faktörlerin atletik performansta önemli olduğu bilinen dayanıklılık, güç, kuvvet, kas fibril kompozisyonu gibi birçok bileşenle doğrudan ilişkisi bulunmaktadır. 2000 yılında Genom Projesi ile insan DNA dizisinin ortaya konması, spor performansı ile ilişkisi bulunan genlerin de araştırılmasını sağlamıştır. Araştırmacılar sporla ilgili genlerin incelendiği bu alanı "Spor Genetiği" olarak adlandırmıştır. Günümüzde 120 genin atletik performansla ilişkisi gösterilmiştir. Bu genlerin bir kısmının dayanıklılık sporcularında ve güç sporcularında farklılıklar gösterdiği keşfedilmiştir. Dayanıklılık sporcuları ACE, ACTN, PPARA gibi genlerin bir çeşidini yüksek frekansta taşıırken, kuvvet sporcularının farklı bir çeşidini taşıdığı gösterilmektedir. Bu çalışmada, spor genetiği ile ilgili yapılmış çalışmalarla sistematik alan yazın taraması yapılmış, dayanıklılık ve güç/kuvvet ile ilişkisi sıklıkla çalışılan genler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Atletik performans, gen, spor genetiği, yetenek seçimi

THE IMPORTANCE OF GENETIC FACTORS IN THE SUCCESS OF THE ATHLETES

Abstract: Genetic factors are directly related to many components, such as endurance, strength, muscle fiber composition, which are known to be important for athletic performance. In 2000, the introduction of the human DNA sequence with the Genome Project enabled the search for genes associated with sport performance. Researchers have called this area "Sports Genetics" where the genes related to sports are examined. Today, 120 genetic associations with athletic performance have been reported. It has been discovered that some of these genes show differences in endurance athletes and power athletes. While endurance athletes carry a specific type of gene out of a range of genes, such as ACE, ACTN, PPARA at high frequencies, it has been shown that power athletes carry a different kind. In this study, a systematic literature review of studies on sport genetics has been outlined, and genes that are frequently studied in relation to endurance and power/strength have been summarized.

Key words: Athletic performance, gene, sports genetics, talent selection

GİRİŞ

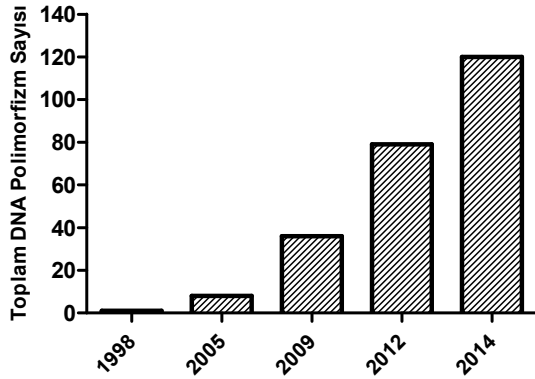
Genetik faktörlerin sportif performans üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Atletik performans için önemli olan kuvvet, güç, dayanıklılık, kas fibril boyutları, kas fibril kompozisyonu, esneklik, sinir-kas koordinasyonu gibi bileşenler genetik ile doğrudan ilişkilidir. Araştırmalar sportif performansın %66 oranında genetik ile ilişkili olduğunu göster-

mektedir. Geri kalanı ise antrenman, beslenme, ekipman, motivasyon, uyku ve genetik dışı faktörlerle ilişkilidir (Ahmetov ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015; Lopez-Leon ve ark., 2016).

Spor genetiği, elit sporcuların genetik düzenlenmelerini ve işleyişlerini inceleyen yeni bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir. İnsan DNA dizisinin 2000 yılında Genom Projesi ile ortaya konma-

sının ardından, sportif performans ile ilişkili genler de incelenmeye başlanmıştır. Bu dönemlerde atletik performansla ilişkili birkaç gen (*ACE*, *ACTN3* vd.) keşfedilmişken günümüzde 120 genin atletik performansla ilişkisi gösterilmiştir (Şekil 1). Bunların büyük bir çoğunluğu son birkaç sene içerisinde keşfedilmiştir (Ahmetov ve ark., 2015).

Sportif performansın yüksek oranda kalıtsal olması son derece önemli bir bulgudur. Buna örnek olarak birçok spor dalında kritik olan boy uzunluğu %80 oranında kalıtsallık göstermektedir (Silventoinen ve ark., 2008). Çalışmalar, sporda önemli bir diğer özellik olan vücut tipinin de kalıtsal olduğunu göstermektedir (Peeters ve ark., 2007). Bunların yanı sıra, aerobik dayanıklılığın %50 oranında kalıtsal olduğu, kas kuvveti ve gücünün de %30-83 oranında kalıtsal olduğu ifade edilmektedir (Bouchard ve ark., 1998; Costa ve ark., 2012).



Şekil 1: Sporla ilişkisi bulunan DNA polimorfizmlerinin 1997 yılından 2014 yılına kadar artan sayısı (Ahmetov ve ark., 2015)

Araştırmalar elit sporcuların sedanter bireylerden genetik farklılıkları olduğunu göstermektedir. Bununla beraber elit dayanıklılık sporcuları ile elit kuvvet sporcuları arasında da genetik farklılıklar saptanmıştır (Guth ve ark., 2013; Ahmetov ve ark., 2015). Bireylerin hangi spora yatkın olduğunu gösteren kas fibril tipi oranının da bireyin genetik farklılıklarıyla ilişkili olduğu görülmektedir (Ahmetov ve ark., 2011).

Bu çalışmada, günümüze kadar spor genetiği alanında yapılmış araştırmalara sistematik bir alan yazın araştırması yapılmıştır.

DAYANIKLILIK PERFORMANSI İLE İLİŞKİLİ GENLER

Dayanıklılık sporlarında önemli olan temel faktörler, yavaş kasılan (*slow-twitch*) fibril oranı ve mak-

simal kalp debisidir. Bu bileşenler genetik faktörlerin etkisi altındadır ve yüksek oranda kalıtsal olduğu gösterilmektedir (Simoneau ve ark., 1995; Bouchard ve ark., 1999; Alonso ve ark., 2014).

Dayanıklılık sporları ile ilişkisi gösterilen ve üzerinde en çok çalışılan genlerden birisi ACE genidir. ACE geni, anjiyotensin-1 dönüştürücü enzimi kodlamaktadır. Bu enzim, vücut sıvısı seviyesini düzenleyerek kan basıncının kontrolünden sorumlu olan renin-anjiyotensin sisteminin bir parçasıdır (Guth ve ark., 2013). 17. kromozomda bulunan bu gen dizisi bireyler arasında farklılık göstermektedir. ACE geninin bir bölgesine fazladan 287 baz çifti eklenmesi ile ACE I (*Insertion*) alleli, bu kısmın eksikliği ile de ACE D (*Deletion*) alleli oluşmaktadır. ACE I/I genotipinin dayanıklılık performansı ile ilişkisi olduğu ve yapılan araştırmalarda İngiliz elit ≥ 5000 m koşucularında, İspanyol elit bisikletçi ve uzun mesafe koşucularında, İtalyan olimpiik dayanıklılık atletlerinde, farklı milletlerden uzun mesafe yüzücülerinde, yüksek başarılı maraton koşucularında ACE I/I genotipinin yüksek frekansta olduğu gösterilmiştir (Myerson ve ark., 1999; Alvarez ve ark., 2000; Scanavini ve ark., 2002; Tsianos ve ark., 2004; Hruskovicova ve ark., 2006).

Sporcuların dayanıklılık özellikleriyle ilişkisi sıklıkla araştırılan bir diğer gen PPARA (Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör α) genidir. PPARA lipit, glikoz ve enerji dengesini düzenlemekte, bununla birlikte vücut ağırlığı ve damar iltihabını da kontrol etmektedir. PPARA, yavaş kasılan kas fibrillerinde, hızlı kasılan kas fibrillerine göre daha fazla miktarda eksprese edilmektedir (Ahmetov ve ark., 2015). PPARA, kaslarda yağ asidi oksidasyonunda görevi olan en önemli enzimlerin ekspresyonunu düzenlemektedir.

22. kromozomda bulunan PPARA geninin dizisinde bir *Guanin* nükleotidinin yerine *Sitozin* gelmesi ile (G/C, rs4253778) bu gende polimorfizm adı verilen, bireyler arasında farklılık gösteren DNA dizileri meydana gelmektedir. 2016 yılında yapılan detaylı bir incelemede 760 dayanıklılık sporcusu ile 1792 sedanter bireyin genotipleri incelenmiştir. Araştırmanın sonucuna göre dayanıklılık sporcularında, her iki kromozomunda da G alleli bulunan bireylerin (homozigot G), sedanter bireylere göre son derece yüksek sıklıkta olduğu gösterilmiştir (Lopez-Leon ve ark., 2016). Araştırmalar Rus dayanıklılık sporcularında, İsraili dayanıklılık sporcularında, Polonyalı kürekçilerde

GG allelinin yüksek frekansta olduğunu göstermektedir (Ahmetov ve ark., 2006; Eynon ve ark., 2010; Maciejewska ve ark., 2011).

Tablo 1: Dayanıklılık performansı ile ilişkili genler, çalışma sayıları ve incelenen toplam sporcu sayısı (Ahmetov ve ark., 2015)

Gen	Çalışma Sayısı	Toplam Sporcu Sayısı
ACE	16	1310
ACTN	4	560
ADRA2A	1	148
ADRB1	1	124
ADRB2	2	629
ADRB3	1	100
AGTR2	1	487
AQP1	2	1288
AMPD1	2	231
BDKRB2	3	840
CKM	1	176
COL5A1	3	491
COL6A1	1	661
EPAS1 (HIF2A)	2	902
GABPB1 (NRF2)	5	366
GNB3	1	74
HFE	2	148
HIF1A	1	316
IGF1R	1	77
IL15RA	1	73
KCNJ11	2	282
MCT1	1	142
mtDNA loci	17	1485
NFATC4	1	694
NFLA-AS1	1	218
NOS3	4	998
PPARA	5	740
PPARD	3	883
PPARGC1A	5	976
PPARGC1B	2	894
PPP3CA	1	123
PPP3CB	1	123
PPP3R1	1	694
RBFOX1	1	218
SLC2A4	1	102
SOD2	1	121
TFAM	1	588
TSHR	1	218
UCP2	1	694
UCP3	2	877
VEGFA	1	942
VEGFR2	1	182
Y-Kromozomu	1	44
Toplam	106	21239

Kaslarda enerji desteği için temel bir enzim olan kreatin kinaz (CKM) 19. kromozomda bulunan CKM geninden kodlanmaktadır. Kaslarda ADP

oluşumu, anaerobik ATP resentezinin kreatin kinaz mekanizmasını tetiklemekte ve bu da kreatin fosfat ile ADP arasında refosforilasyon sağlamaktadır. CKM genindeki bir Adenin/Guanin polimorfizminin spor performansı ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Rus dayanıklılık sporcularında CKM AA genotipinin sedanterlere göre daha yüksek frekansta olduğu gösterilmiştir (Fedotovskaia ve ark., 2012). CKM geninin spor performansı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar günümüzde oldukça azdır ve bu ilişkinin net olarak belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bunlara ek olarak, iskelet kasında termoregülatör görevi gören ADRB3 geninde bireyler arasında polimorfizmler bulunmaktadır. Dayanıklılık sporcularının ADRB3 polimorfizmini (Trp64Arg) heterozigot taşıdıkları, yani bu genin her iki tipine de sahip oldukları gösterilmiştir (Santiago ve ark., 2011).

Dayanıklılık performansı ile ilişkisi en çok incelenen genler ACE, ACTN3, PPARA, PPARGC1A ve Gly482 genleridir. Bu genlerle beraber günümüze kadar 77 genin dayanıklılık performansı ile ilişkisi incelenmiştir (Tablo 1) (Ahmetov ve ark., 2015).

GÜÇ/KUVVET PERFORMANSI İLE İLİŞKİLİ GENLER

Yapılan çalışmalar kas kuvvetinin %30-80 oranında kalıtsallıktan etkilendiğini göstermektedir (Hughes ve ark., 2011). Araştırmalarda maksimum oksijen alımının, kardiyak kütle ve yapısının %40-70 oranında, anaerobik güç ve kapasitenin ise %30-90 oranında kalıtsal olduğunu belirtmektedir (Costa ve ark., 2012). 43 genin güç/kuvvet ile ilişkisi gösterilmiştir (Ahmetov ve ark., 2015). Güç/kuvvet performansı ile ilişkili çok sayıda gen üzerinde yapılan araştırmalar mevcuttur (Tablo 2) (Nazarov ve ark., 2001; Woods ve ark., 2001; Williams ve ark., 2005; Charbonneau ve ark., 2008; Ahmetov ve ark., 2015).

ACE geninin D alleli yüksek ACE aktivitesine yol açmaktadır. Dolaşımdaki ACE aktivitesi ise izometrik ve izokinetik kuadriseps kas kuvveti ile önemli derecede ilişkilidir (Williams ve ark., 2005). Çalışmalar D allelinin yüksek kas kuvveti, yüksek kas volümü ve yüksek *fast-twitch* kas fibril oranı ile ilişkili olduğunu ifade etmektedir (Zhang ve ark., 2003; Charbonneau ve ark., 2008). Rus ve Avrupalı kısa mesafe yüzücülerinde D alleli yüksek frekansta bulunmuştur (Nazarov ve ark., 2001; Woods ve ark., 2001). Benzer şekilde, futbolda

kuvvet ve gücün son derece etkili olduğu mevki olan kalecilerde D alleli yüksek frekansta bulunmuştur (Egorova ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar D allelinin genç kızlarda yüksek el kuvveti ve ortaokul çocuklarında ayakta uzun atlama performansında artışla sonuçlandığını göstermektedir (Chiu ve ark., 2012; Ahmetov ve ark., 2013). Litvanyalı ve İranlı kuvvet/güç sporcularında da benzer şekilde, sedanterlere göre daha yüksek frekansta D alleli olduğu görülmüştür (Gineviciene ve ark., 2011; Shahmoradi ve ark., 2014).

Tablo 2: Kuvvet/Güç performansı ile ilişkili genler, çalışma sayıları ve incelenen toplam sporcu sayısı (Ahmetov ve ark., 2015)

Gen	Çalışma Sayısı	Toplam Sporcu Sayısı
ACE	7	385
ACTN3	12	1484
ADRB2	1	100
AGT	2	163
AGTR2	1	615
AMPD1	3	510
CKM	2	233
CREM	1	257
DMD	1	492
EPAS1	1	338
GALNT13	1	257
HIF1A	4	476
IGF1	1	87
IGF1R	1	82
IL1RN	1	205
IL6	2	211
MCT1	1	100
mtDNA loci	6	264
MTHFR	3	923
MTR	1	77
MTRR	1	77
NOS3	4	221
PPARA	2	260
PPARG	3	552
SOD2	2	598
UCP2	1	29
VDR	1	125
Toplam	66	9121

İskelet kas fibrillerinde son derece önemli bir bileşen de α -aktininlerdir. α -aktininler iskelet kas fibrillerinde sarkomerik Z çizgilerinde baskın bir protein bileşendir (Ahmetov ve ark., 2015). İnsanlarda iskelet kası α -aktininleri ACTN2 ve ACTN3 genleri tarafından kodlanmaktadır. ACTN2 tüm kas fibrillerinde eksprese olurken, ACTN3 yalnızca *fast-twitch* fibrillerde eksprese olmaktadır (Yang ve ark., 2003b). Yani ACTN3'ün ekspres-

yonu, yüksek hızda kuvvet oluşturan hızlı kas lifleri ile sınırlıdır.

ACTN3 geni için yaygın olan bir genetik çeşitlilik bulunmaktadır. ACTN3 gen dizisinin 577. sırasında arjinin (R) aminoasiti yerine bir dur kodonu (X) gelmesiyle ACTN3 proteini kodlanamamaktadır ve bu da fonksiyonel bir α -aktinin-3 proteininin üretilmesini engellemektedir. Yapılan ilk çalışma, Avustralyalı güç sporcularında ACTN3 XX genotipinin sedanterlerden düşük olduğunu, Olimpiyat sporcularında ise hiç XX genotipine rastlanmadığı görülmüştür (Yang ve ark., 2003a). Bu sonuç Amerikan elit güç sporcularında, Rus kısa mesafe koşucularında, İsraili sprinterlerde, İtalyan artistik jimnastikçilerde de kanıtlanmıştır (Roth ve ark., 2008; Eynon ve ark., 2009; Ahmetov ve ark., 2011). Rus futbolcularla yapılan bir çalışmada dayanıklılığın önem kazandığı hücum oyuncularında RR genotipinin daha yüksek frekansta olduğu ifade edilmiştir (Egorova ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada, XX genotipine sahip bireylerin daha yüksek oranda *hızlı kasılan* kas fibril oranına sahip olduğu gösterilmiştir (Ahmetov ve ark., 2012).

Dayanıklılık ile ilişkili genlerde bahsedilen PPARA geninin, C alleli ve güç sporcuları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. PPARA C alleleline sahip bireylerin, G alleleline sahip olanlara göre egzersize cevap olarak daha yüksek sol ventrikül kütlelerine sahip oldukları gösterilmiştir (Jamshidi ve ark., 2002). Rusyalı güç sporcularında PPARA C allelinin yüksek sıklıkta olduğu ve bu sporcuların yüksek oranda *fast-twitch* kas fibriline sahip oldukları görülmüştür (Ahmetov ve ark., 2006; Egorova ve ark., 2014). PPARA C alleli yüksek el kuvveti ile de ilişkili bulunmuştur (Ahmetov ve ark., 2013).

GENETİK TEST

Yetenek seçimi, genç yaştaki sporcuların doğru ve kişiye özelleştirilmiş bir antrenman programına tabi tutulması için önemli bir aşamadır. Bu seçim büyük çoğunlukla bireyin fiziksel ve fizyolojik özelliklerine ve spor performansına göre yapılmaktadır. Bu aşamada sporcunun daha başarılı olabileceği bir spor branşına yönlendirilmesi çok önemlidir (Vaeyens ve ark., 2008).

Genetik test, birey henüz spora başlamadan dahi önemli bilgiler verebilmektedir. Bu kapsamda genetik test, araştırmacılar tarafından yetenek

seçimi aşamasında bireyin yatkın olacağı spor türü hakkında bilgiler veren alternatif bir yöntem olarak gösterilmektedir (Jamshidi ve ark., 2002; Katsnelson, 2011; Roth, 2012; Guth ve ark., 2013).

DNA dizisi, insanın ömrü boyunca sabit kalmaktadır ve DNA, insanın bebekliğinde veya doğumundan önce dahi elde edilebilmektedir. Günümüzde ACTN3, ACE gibi sık çalışılan genlerle yapılan bazı genetik testler mevcuttur (Roth, 2012). Bu genlerin polimorfizmine göre sporcunun dayanıklılık veya güç sporlarının hangisine daha yatkın olacağı öngörülebilir. Örnek olarak ACE DD ve ACTN3 XX genotipleri güç sporcularında yüksek frekansta bulunmuştur ve bu polimorfizme sahip bireylerin de güç sporlarında daha başarılı olabileceği öngörülebilir. PPARA C allele sahip kişilerde yüksek oranda hızlı kasılan kas fibrillerinin bulunması (Ahmetov ve ark., 2013) da bu polimorfizme sahip kişilerin güç sporlarına daha yatkın olacağı tahmin edilebilir.

Genetik faktörlerin performansa olan katkısının, yetenek seçimini iyileştirmek için kullanılabileceği öngörülmektedir (Guth ve ark., 2013). Ancak genetik tarama, kesin olarak atletik başarıyı öngörmek veya elemek için kullanılmaz (edited by Claude ve ark., 2011). Çünkü genetik ilişkilerin araştırıldığı çalışmalarda, nüfus düzeyinde atletik performans özellikleriyle ilişkili faktörlerin ortaya çıktığı ve herhangi bir değişkenin bir birey için göreceli olarak daha değişken olabileceği unutulmamalıdır. Guth ve Roth, özellikle sakatlıklarla ilişkili genlerin ortaya konması üzerine çalışmalar yapılmasının gerektiğini ve bu bilgilerin genç sporcuların spor katılımları için faydalı olabileceğini ifade etmiştir (Guth ve ark., 2013).

GEN DOPİNGİ

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından gelişen süreçte atletik performansı arttırmak için gen aktarımı üzerine hareketli bir araştırma süreci başlamıştır. Bunun üzerine Dünya Dopingle Mücadele Ajansı (*World Anti-Doping Agency, WADA*), atletik performansı arttırma kapasitesine sahip hücrelerin, genlerin, genetik elementlerin veya gen ekspresyonunun yeniden düzenlenmesinin tedavisel olmayan kullanımını gen dopingi olarak tanımlamıştır (Striegel ve ark., 2005; Dvorak, Baume, ve ark., 2014; Dvorak, Budgett, ve ark., 2014; Hughes, 2015; Fitch, 2016).

Genetik hastalıklarda, kusurlu olan genin yerine sağlıklı genin aktarılmasını içeren gen tedavisi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu kapsamda genetik bilgi, hücrelere çeşitli genetik mühendisliği teknikleri ile aktarılmaktadır. Bir hücreye genetik bilginin aktarımı organizma içerisinde (*in vivo*) veya organizma dışarısında (*ex vivo*) yapılabilmektedir. Genetik bilginin *in vivo* aktarımı direkt olarak kan damarlarına veya hedef dokuya yapılmaktadır. Bir diğer yöntem olan *ex vivo* aktarımda ise hastadan alınan hücreler, laboratuvar ortamında genetik bilgi aktarıldıktan sonra tekrar hastaya verilmektedir (Brzezińska ve ark., 2014).

Genlerin virüsler aracılığı ile hücreye aktarılması çok etkili ve sıkça kullanılan bir yöntemdir (Jager ve ark., 2007). Aktarılabilecek geni taşıyan virüse vektör adı verilir. Genler bazı vektör virüslerle canlı organizmadaki bir hücreye aktarıldığında bu genler kromozomlara yerleşmektedir veya kromozomlara yerleşmeden hücre çekirdeğine girmektedir (Inesi ve ark., 1998; Brzezińska ve ark., 2014). Böylece, aktarılan bu genlerin ekspresyonu uzun süreler boyunca devam etmektedir. Genlerin virüslerle aktarımı, taşıyıcı hücrede hızlı değişikliklere neden olabilmekte ve bu süreç tümör oluşumu ile sonuçlanabilmektedir (Cooper ve ark., 1985; Gessain, 1998; Boris-Lawrie, 2007; Nair, 2008; Allison ve ark., 2014). Ayrıca vektör virüslerle gen aktarımı, taşıyıcının bağışıklık yanıtında bir artışa neden olabilmektedir (Brzezińska ve ark., 2014).

Viral olmayan en popüler gen aktarım metotları ise "gen tabancası" ve "elektroporasyon" yöntemleridir (Klebe ve ark., 2000; Sakai ve ark., 2003; Fallahi ve ark., 2011). Bu yöntemlerden elektroporasyon oldukça etkili bir gen aktarım metodudur. Elektroporasyon, voltaj değişikliği ile hücre zarındaki porların açılmasını sağlamaktadır ve DNA bu porlardan hücre içerisine girmektedir (Bestman ve ark., 2006; Miyahara ve ark., 2012; Peng ve ark., 2012; Sato ve ark., 2012; Calvet ve ark., 2014).

Gen aktarımının atletik performansı arttırabildiği farelerle yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fosfoenolpiruvat karboksikinas-1 (Pck1) geninin farelere aktarılması farelerde kuvvet ve hız artışı ile sonuçlanmıştır (Hakimi ve ark., 2007). Bir diğer çalışmada fare zigotlarına peroksizom proliferatör aktive reseptör-delta/beta (*PPAR δ / β*) geninin aktarımı ile farelerde dayanıklılığın ve koşu kapasitesinin arttığı kaydedilmiştir (Wang ve ark., 2004). Yapılan detaylı bir araştırmada eritropoie-

tin (EPO) geninin viral bir vektör aracılığı ile gen dopingi olarak verilmesinin, daha yüksek miktarda eritropoietin ekspresyonu ile beraber kırmızı kan hücrelerinde artış ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin artması ile sonuçlanabileceği öngörülmüştür. Aynı çalışmada IGF1, HIF-1, PPAR, PPARG, AMP, MSTN ve PCK1 genlerinin de benzer şekilde gen dopingi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Brzezińska ve ark., 2014).

Günümüzde, hayvan modellerinde gen dopinginin denenmesi ve insanlar üzerinde yapılan ve sayısı gün geçtikçe artan gen tedavisi çalışmaları üzerine WADA, gen dopingini test edebilecek başarılı bir test arayışı içerisine girmiştir. Bu aşamada en büyük problem, gen dopinginin kan veya idrar yoluyla tespit edilememesidir. Bu nedenle gen dopingi testinde en güvenilir yöntem olarak kas biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır ancak bu yaklaşımın spor ortamında kullanımı mümkün görünmemektedir.

Gen dopinginin tespitine yönelik bir diğer yaklaşım ise artan bağışıklık yanıtının analizidir. Ancak, herhangi bir viral enfeksiyonda da bağışıklık yanıtının artıyor olması bu yaklaşımın da güvenilirliğini azaltmaktadır (Azzazy ve ark., 2007; Baoutina ve ark., 2008). Günümüzde araştırmacılar gen dopinginin tespiti için öncelikle hangi genlerin bu kapsamda kullanılabileceğinin geniş çaplı olarak aydınlatılması gerektiği görüşünde birleşmektedir. Bir ileri aşamada bu genlerin ürünü olan proteinlerin tespitini sağlayacak çipler geliştirilmesi hedeflenmektedir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2005; Brzezińska ve ark., 2014). Bu kapsamda WADA, gen dopinginin tespiti ile ilgili olarak yapılacak projelere destek vermektedir.

EPİGENETİK ETKİLER

DNA dizisinde herhangi bir değişiklik bulunmadığı halde kalıtsal olduğu görülen özellikler epigenetik çalışmalar ile araştırılmaktadır. DNA dizisinden fonksiyonel bir protein üretimini ifade eden gen ekspresyonu, epigenetik mekanizmalar tarafından koordine edilmektedir (Robertson, 2005).

DNA metillenmesi ve histon asetillenmesi iki önemli epigenetik mekanizmadır. DNA metillenmesi (veya metilasyonu), metil gruplarının (-CH₃) DNA molekülüne eklenmesi ile gerçekleşir. DNA metilasyonu, bir genin dizisinde herhangi bir değişiklik olmadan genin aktivitesini değiştirebilmektedir. DNA'nın paketlenerek nükleozom olarak adlandırılan yapılara dönüşme sürecinde temel

proteinler olan histonların asetillenmesi de gen aktivitesini değiştiren diğer bir mekanizmadır (Pattamaprapanont ve ark., 2016).

Yapılan detaylı bir incelemede PPARGC1A, PPARG, ve TFAM genlerinde aerobik egzersiz sonrasında metilasyonun azaldığı ve buna bağlı olarak iskelet kasında oluşan şekillenme ile dayanıklılığın arttığı ifade edilmiştir. Aynı çalışmada histonlardan asetil grubunu ayıran histon deasetilaz enzimlerinin baskılanması ile kasların daha fazla ve hızlı kasılabileceği, 9 günlük yatak istirahati ile PPARGC1A geninde metilasyon görüldüğü de vurgulanmıştır (Eroglu ve ark., 2015).

İnterlökinler (IL) bağışıklık sisteminde çok büyük rolleri olan sitokinlerdir. IL-1 β ve IL-18 sitokinlerinin aktive olması için ASC (*Apoptosis-associated Speck-like Protein*) adaptör proteini gereklidir. ASC geninin ekspresyonu epigenetik modifikasyonlarla kontrol edilmektedir. Yapılan bir araştırma ASC metilasyonunun bağışıklık yanıtını azaltarak aerobik kapasiteyi arttırdığını belirtmektedir (Butts ve ark., 2017). Benzer sonuca ulaşan bir diğer çalışmada yüksek yoğunluklu yüzme antrenmanının epigenetik düzenlemeler aracılığıyla kalbin boyutunu, kütlelerini, geometri ve fonksiyonunu değiştiren fizyolojik kardiyak yeniden modellenmesini sağladığı ifade edilmektedir (Soci ve ark., 2016).

Egzersiz sonrasında ortaya çıkan biyokimyasal mekanizmaların detaylı olarak incelendiği bir çalışmada egzersizin gen ekspresyonu ve DNA hasar tamir mekanizmalarını ilgilendiren epigenetik etkiler oluşturduğu ve kanser oluşumunun önlenmesinde faydaları olduğu ifade edilmiştir (Thomas ve ark., 2016).

İskelet kaslarında sportif aktivite sonrasında aktive olarak enerji homeostazında görev alan AMPK (AMP-aktive Protein Kinaz), AMPK α 2 geni tarafından kodlanmaktadır. Egzersizin AMPK α 2 gen metilasyonunu etkilediği ve bu genin ekspresyonunu baskıladığı ifade edilmektedir (King-Himmelreich ve ark., 2016).

Tüm bu çalışmalar egzersizin epigenetik mekanizmalar üzerinde değişiklikler oluşturduğunu göstermektedir. Bu mekanizmaların sporcuların başarısı üzerine olumlu veya olumsuz etkileri halen birçok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Epigenetik mekanizmalar ile spor arasındaki ilişkinin daha detaylı anlaşılabilmesi için bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Elit sporcular üzerinde yapılan incelemeler göstermektedir ki, özellikle dayanıklılık ve güç sporları ile uğraşan sporcuların birbirinden farklı genetik özellikleri bulunmaktadır. Özellikle, bireyde oramı doğuştan belirli olan ve değiştirilemeyen kas fibril tipleri oranı, genetik bilginin önemini ortaya koymaktadır. “Sporcu olunmaz sporcu doğulur” (Andersen ve ark., 1988) tezi de sporun genetik temellerine dikkat çekmektedir. Genetik bilginin, kişinin hangi spor türünde daha başarılı olabileceği üzerine fikir verebilecek olması son derece önemlidir. Sporla ilişkisi gösterilen bazı genler sıklıkla çalışılmışken, birçok gen üzerine henüz çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda, üzerinde az çalışılan genlerle ilgili daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Spor genetiği ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu son 5 yıl içerisinde yapılmıştır. Bu alandaki çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Yapılacak çalışmalarla beraber, ilişkisi bulunan genlerle ilgili kanıtların artması veya ilişkisi olmayan genlerin aradan çıkartılması ile daha net bilgilere ulaşılabilecektir. Tüm bu araştırmaların vardığı ortak bir sonuç ise, genetik bilginin spor performansı hakkında önemli bilgiler verebileceği ve yetenek seçimine önemli katkılarda bulunacağıdır.

KAYNAKLAR

- Ahmetov, II, A. M. Druzhevskaya, E. V. Lyubaeva, ve ark. (2011): The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters. *Exp Physiol*, 96, 1302-1310.
- Ahmetov, II, ve O. N. Fedotovskaya. (2015): Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem*, 70, 247-314.
- Ahmetov, II, D. N. Gavrillov, I. V. Astratenkova, ve ark. (2013): The association of ACE, ACTN3 and PPARA gene variants with strength phenotypes in middle school-age children. *J Physiol Sci*, 63, 79-85.
- Ahmetov, II, I. A. Mozhayskaya, D. M. Flavell, ve ark. (2006): PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*, 97, 103-108.
- Ahmetov, II, O. L. Vinogradova, ve A. G. Williams. (2012): Gene polymorphisms and fibril-type composition of human skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 22, 292-303.
- Allison, A. B., M. Kevin Keel, J. E. Philips, ve ark. (2014): Avian oncogenesis induced by lymphoproliferative disease virus: a neglected or emerging retroviral pathogen? *Virology*, 450-451, 2-12.
- Alonso, L., E. Souza, M. Oliveira, ve ark. (2014): Heritability of aerobic power of individuals in north-east Brazil. *Biol Sport*, 31, 267-270.
- Alvarez, R., N. Terrados, R. Ortolano, ve ark. (2000): Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol*, 82, 117-120.
- Andersen, R. E., ve D. L. Montgomery. (1988): Physiology of Alpine skiing. *Sports Med*, 6, 210-221.
- Azzazy, H. M., ve M. M. Mansour. (2007): Rogue athletes and recombinant DNA technology: challenges for doping control. *Analyst*, 132, 951-957.
- Baoutina, A., I. E. Alexander, J. E. Rasko, ve ark. (2008): Developing strategies for detection of gene doping. *J Gene Med*, 10, 3-20.
- Bestman, J. E., R. C. Ewald, S. L. Chiu, ve ark. (2006): In vivo single-cell electroporation for transfer of DNA and macromolecules. *Nat Protoc*, 1, 1267-1272.
- Boris-Lawrie, K. (2007): Bridging fundamental RNA biology, retroviral replication, and oncogenesis: Karen Beemon wins the 2007 Retrovirology Prize. *Retrovirology*, 4, 88.
- Bouchard, C., P. An, T. Rice, ve ark. (1999): Familial aggregation of VO(2max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985), 87, 1003-1008.
- Bouchard, C., E. W. Daw, T. Rice, ve ark. (1998): Familial resemblance for VO2max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*, 30, 252-258.
- Brzezianska, E., D. Domanska, ve A. Jegier. (2014): Gene doping in sport - perspectives and risks. *Biol Sport*, 31, 251-259.
- Butts, B., J. Butler, S. B. Dunbar, ve ark. (2017): ASC Methylation and Interleukin-1beta Are Associated with Aerobic Capacity in Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc*.
- Calvet, C. Y., F. M. Andre, ve L. M. Mir. (2014): Dual therapeutic benefit of electroporation-mediated DNA vaccination in vivo: Enhanced gene transfer and adjuvant activity. *Oncoimmunology*, 3, e28540.
- Charbonneau, D. E., E. D. Hanson, A. T. Ludlow, ve ark. (2008): ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 677-683.
- Chiu, L. L., T. W. Chen, S. S. Hsieh, ve ark. (2012): ACE I/D, ACTN3 R577X, PPARA T294C and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms and physical fitness in Taiwanese late adolescent girls. *J Physiol Sci*, 62, 115-121.
- Cooper, H. L., N. Feuerstein, M. Noda, ve ark. (1985): Suppression of tropomyosin synthesis, a common biochemical feature of oncogenesis by structurally diverse retroviral oncogenes. *Mol Cell Biol*, 5, 972-983.

22. Costa, A. M., L. Breitenfeld, A. J. Silva, ve ark. (2012): Genetic inheritance effects on endurance and muscle strength: an update. *Sports Med*, 42, 449-458.
23. Diamanti-Kandarakis, E., P. A. Konstantinopoulos, J. Papailiou, ve ark. (2005): Erythropoietin abuse and erythropoietin gene doping: detection strategies in the genomic era. *Sports Med*, 35, 831-840.
24. Dvorak, J., N. Baume, F. Botre, ve ark. (2014): Time for change: a roadmap to guide the implementation of the World Anti-Doping Code 2015. *Br J Sports Med*, 48, 801-806.
25. Dvorak, J., R. Budgett, M. Saugy, ve ark. (2014): Drawing the map to implement the 2015 World Anti-Doping Code. *Br J Sports Med*, 48, 800.
26. edited by Claude, Bouchard, ve P. Hoffman Eric. (2011): Genetic and molecular aspects of sport performance (Chichester : Wiley-Blackwell, [2011] ©2011).
27. Egorova, E. S., A. V. Borisova, L. J. Mustafina, ve ark. (2014): The polygenic profile of Russian football players. *J Sports Sci*, 32, 1286-1293.
28. Eroglu, O., ve R. Zileli. (2015): Genetik Faktörlerin Sportif Performansa Etkisi. *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi Dergisi*, 1, 63-76.
29. Eynon, N., J. A. Duarte, J. Oliveira, ve ark. (2009): ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med*, 30, 695-698.
30. Eynon, N., Y. Meckel, M. Sagiv, ve ark. (2010): Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports*, 20, e145-150.
31. Fallahi, A., A. Ravasi, ve D. Farhud. (2011): Genetic doping and health damages. *Iran J Public Health*, 40, 1-14.
32. Fedotovskaia, O. N., D. V. Popov, O. L. Vinogradova, ve ark. (2012): [Association of the muscle-specific creatine kinase (CKMM) gene polymorphism with physical performance of athletes]. *Fiziol Cheloveka*, 38, 105-109.
33. Fitch, K. (2016): The World Anti-Doping Code: can you have asthma and still be an elite athlete? *Breathe (Sheff)*, 12, 148-158.
34. Gessain, A. (1998): [Retroviral oncogenesis. HTLV-I and T-cell acute leukemia-lymphoma in adults]. *Ann Pathol*, 18, 72-73.
35. Gineviciene, V., A. Pranculis, A. Jakaitiene, ve ark. (2011): Genetic variation of the human ACE and ACTN3 genes and their association with functional muscle properties in Lithuanian elite athletes. *Medicina (Kaunas)*, 47, 284-290.
36. Guth, Lisa M., ve Stephen M. Roth. (2013): Genetic influence on athletic performance. *Current opinion in pediatrics*, 25, 653-658.
37. Hakimi, P., J. Yang, G. Casadesus, ve ark. (2007): Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J Biol Chem*, 282, 32844-32855.
38. Hruskovicova, H., D. Dzurenkova, M. Selingerova, ve ark. (2006): The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *J Sports Med Phys Fitness*, 46, 509-513.
39. Hughes, D. (2015): The World Anti-Doping Code in sport: Update for 2015. *Aust Prescr*, 38, 167-170.
40. Hughes, D. C., S. H. Day, Ahmetov, II, ve ark. (2011): Genetics of muscle strength and power: polygenic profile similarity limits skeletal muscle performance. *J Sports Sci*, 29, 1425-1434.
41. Inesi, G., D. Lewis, C. Sumbilla, ve ark. (1998): Cell-specific promoter in adenovirus vector for transgenic expression of SERCA1 ATPase in cardiac myocytes. *Am J Physiol*, 274, C645-653.
42. Jager, L., ve A. Ehrhardt. (2007): Emerging adenoviral vectors for stable correction of genetic disorders. *Curr Gene Ther*, 7, 272-283.
43. Jamshidi, Y., H. E. Montgomery, H. W. Hense, ve ark. (2002): Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, 105, 950-955.
44. Katsnelson, A. (2011): Gene tests for brain injury still far from the football field. *Nat Med*, 17, 638.
45. King-Himmelreich, T. S., S. Schramm, M. C. Wolters, ve ark. (2016): The impact of endurance exercise on global and AMPK gene-specific DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 474, 284-290.
46. Klebe, S., J. W. Stirling, ve K. A. Williams. (2000): Corneal endothelial cell nuclei are damaged after DNA transfer using a gene gun. *Clin Exp Ophthalmol*, 28, 58-59.
47. Lopez-Leon, S., C. Tuvblad, ve D. A. Forero. (2016): Sports genetics: the PPARA gene and athletes' high ability in endurance sports. A systematic review and meta-analysis. *Biol Sport*, 33, 3-6.
48. Maciejewska, A., M. Sawczuk, ve P. Cieszczyk. (2011): Variation in the PPARalpha gene in Polish rowers. *J Sci Med Sport*, 14, 58-64.
49. Miyahara, T., Y. Umeda, S. Yoshikawa, ve ark. (2012): Selective blockade of apoptosis by in vivo electroporation-mediated gene transfer combined with portal infusion of plasmid DNA attenuates liver cirrhosis. *Minerva Chir*, 67, 249-255.
50. Myerson, S., H. Hemingway, R. Budgett, ve ark. (1999): Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* (1985), 87, 1313-1316.
51. Nair, V. (2008): Retrovirus-induced oncogenesis and safety of retroviral vectors. *Curr Opin Mol Ther*, 10, 431-438.
52. Nazarov, I. B., D. R. Woods, H. E. Montgomery, ve ark. (2001): The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, 9, 797-801.
53. Pattamaprapanont, Pattarawan, Christian Garde, Odile Fabre, ve ark. (2016): Muscle Contraction Induces Acute Hydroxymethylation of the Exercise-

- Responsive Gene Nr4a3. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 165.
54. Peeters, M. W., M. A. Thomis, R. J. Loos, ve ark. (2007): Heritability of somatotype components: a multivariate analysis. *Int J Obes (Lond)*, 31, 1295-1301.
55. Peng, J., Y. Zhao, J. Mai, ve ark. (2012): Short noncoding DNA fragment improve efficiencies of in vivo electroporation-mediated gene transfer. *J Gene Med*, 14, 563-569.
56. Robertson, Keith D. (2005): Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation. in, *DNA Methylation and Cancer Therapy* (Springer US: Boston, MA).
57. Roth, S. M. (2012): Critical overview of applications of genetic testing in sport talent identification. *Recent Pat DNA Gene Seq*, 6, 247-255.
58. Roth, S. M., S. Walsh, D. Liu, ve ark. (2008): The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. *Eur J Hum Genet*, 16, 391-394.
59. Sakai, T., ve K. Himeno. (2003): Gene gun-based in vivo gene transfer. Application to DNA vaccination. *Methods Mol Biol*, 215, 181-191.
60. Santiago, C., J. R. Ruiz, A. Buxens, ve ark. (2011): Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance. *Br J Sports Med*, 45, 147-149.
61. Sato, M., E. Akasaka, I. Saitoh, ve ark. (2012): In vivo gene transfer in mouse preimplantation embryos after intraoviductal injection of plasmid DNA and subsequent in vivo electroporation. *Syst Biol Reprod Med*, 58, 278-287.
62. Scanavini, D., F. Bernardi, E. Castoldi, ve ark. (2002): Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur J Hum Genet*, 10, 576-577.
63. Shahmoradi, S., A. Ahmadalipour, ve M. Salehi. (2014): Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranian elite athletes. *Adv Biomed Res*, 3, 207.
64. Silventoinen, K., P. K. Magnusson, P. Tynelius, ve ark. (2008): Heritability of body size and muscle strength in young adulthood: a study of one million Swedish men. *Genet Epidemiol*, 32, 341-349.
65. Simoneau, J. A., ve C. Bouchard. (1995): Genetic determinism of fibril type proportion in human skeletal muscle. *FASEB J*, 9, 1091-1095.
66. Soci, U. P., T. Fernandes, V. G. Barauna, ve ark. (2016): Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. *Clin Sci (Lond)*.
67. Striegel, H., D. Rossner, P. Simon, ve ark. (2005): The World Anti-Doping Code 2003--consequences for physicians associated with elite athletes. *Int J Sports Med*, 26, 238-243.
68. Thomas, Robert James, Stacey A Kenfield, ve Alfonso Jimenez. (2016): Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *British Journal of Sports Medicine*.
69. Tsianos, G., J. Sanders, S. Dhamrait, ve ark. (2004): The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*, 92, 360-362.
70. Vaeyens, R., M. Lenoir, A. M. Williams, ve ark. (2008): Talent identification and development programmes in sport : current models and future directions. *Sports Med*, 38, 703-714.
71. Wang, Y. X., C. L. Zhang, R. T. Yu, ve ark. (2004): Regulation of muscle fibril type and running endurance by PPARdelta. *PLoS Biol*, 2, e294.
72. Williams, A. G., S. H. Day, J. P. Folland, ve ark. (2005): Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*, 37, 944-948.
73. Woods, D., M. Hickman, Y. Jamshidi, ve ark. (2001): Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet*, 108, 230-232.
74. Yang, N., D. G. MacArthur, J. P. Gulbin, ve ark. (2003a): ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*, 73, 627-631.
75. Yang, Nan, Daniel G. MacArthur, Jason P. Gulbin, ve ark. (2003b): ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *American Journal of Human Genetics*, 73, 627-631.
76. Zhang, B., H. Tanaka, N. Shono, ve ark. (2003): The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibrils in human skeletal muscle. *Clin Genet*, 63, 139-144.

