

## Futbolcularda Peroksizom Proliferatör – Aktive Reseptör Alfa rs4253778 Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi

### Determination of Peroxisome Proliferator – Activated Receptor Alpha rs4253778 Polymorphism in Football Players

Didem AKÇAMLI\*  
Selen SİPAHİ\*\*  
İpek YÜKSEL\*\*\*  
Nazlı Can KAVAS\*\*\*\*  
Tolga POLAT\*\*\*\*\*  
Canan SERCAN\*\*\*\*\*  
Sezgin KAPICI\*\*\*\*\*  
Başak Funda EKEN\*\*\*\*\*  
Korkut ULUCAN\*\*\*\*\*

#### Öz

İnsan genom projesinden sonra toplam sayısının 20-25 bin olduğu düşünölen genlerimizden yaklaşık olarak 250'si atletik performans ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bu gen bölgelerinden dayanıklılık performansına etki edenlerden biri de peroksizom – proliferatör aktive reseptör alfa (*PPARA*) rs4253778 polimorfizmidir. Çalışmamızda genç futbolcularda *PPARA* rs4253778 polimorfizminin dağılımlarını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamıza 64 genç Türk futbolcu katılmıştır. Futbolculardan DNA örnekleri, ağız içi epitel hücrelerden ticari DNA izolasyon kiti kullanılarak elde edilmiştir. Genotiplendirme işlemi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan futbolculardan 42'si GG, 21'i GC ve bir futbolcuda CC genotipinde olduğu saptanmıştır. G alleli 105, C alleli ise 23 olarak

- \* Yüksek lisans öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı didemakcamli@gmail.com  
\*\* Yüksek lisans öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı sipahiiseleni@gmail.com  
\*\*\* Yüksek lisans öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı ippekyuksel@gmail.com  
\*\*\*\* Yüksek lisans öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı nazlicankavas@gmail.com  
\*\*\*\*\* Lisans öğrencisi Üsküdar Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik, tpolat1453@gmail.com  
\*\*\*\*\* Doktora öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı, canan.sercan@uskudar.edu.tr  
\*\*\*\*\* Doktora öğrencisi, Üsküdar Üniversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı, sezginkapici@gmail.com  
\*\*\*\*\* Doktora Öğrencisi, Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, basak.funda@marmara.edu.tr  
\*\*\*\*\* Doç. Dr. Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, korkut.ulucan@marmara.edu.tr

Geliř tarihi: 11.08.2018, Kabul tarihi: 18.10.2018

belirlenmiştir. Kohortumuzda, patlayıcı güç fenotipi ile ilişkili olan PPARA GG genotipi ve G allelinin daha baskın olduğu görülmüştür. Futbolcular üzerinde gerçekleştirilen bu pilot çalışmanın bundan sonra yapılacak olan daha yüksek verili çalışmalara ışık tutacağı inancındayız.

**Anahtar kelimeler:** Futbol, Spor genetiği, Polimorfizm, PPARA

### Abstract

Approximately 250 regions of our genes, estimated to the total of 20-25 thousand genes, as a result of Human Genome Project, have been associated with athletic performance. One of these gene regions that affects endurance performance is the peroxisome – activated receptor alpha (*PPARA*) rs4253778 polymorphism. We aimed to determine the distribution of *PPAR* polymorphism in young football players. 64 young Turkish football players were enrolled to the study. DNA isolations were obtained from buccal cells by using commercial DNA isolation kit. Genotyping is carried out by real-time PCR technique. As a result, 42 of the players were found as GG, 21 players as GC and 1 player as CC genotypes. G allele was counted as 105 and C allele as 23. In our cohort, *PPARA* GG genotype and G allele, which are associated with power phenotype, were found to be more dominant. We believe that this pilot study among footballers will guide for further studies with an extended number of subjects.

**Keywords:** Football, Sports genetics, Polymorphism, PPARA

## GİRİŞ

İnsan genom projesinin tamamlanması, yaklaşık 20-25 bin arasında olduğu tahmin edilen genlerimizin yapı ve fonksiyonlarının araştırılmasını mümkün kılmıştır, bu araştırmaların sonucunda da atletik performansa etki eden genlerin büyük bir kısmı belirlenmiştir. Atletik performansa etki eden genetik parametrelerin belirlenmesi, biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamış ve farklı biyolojik teorilerin ortaya çıkarılmasına neden olmuştur, böylelikle farklı spor ve egzersiz çeşitlerine olan yatkınlıklar arasındaki ilişkiler ortaya çıkmıştır (Ulucan ve ark., 2013). Günümüzde insan genomunda bulunan gen bölgelerinden yaklaşık 250 tanesinin atletik performans ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu genetik bölgelerin farklı popülasyonlarda analizleri yapılmıştır (Santos ve ark., 2015).

Atletik performans, bireyin doğuştan gelen genetik yeteneklerinin yanı sıra sonradan çevresel faktörlerin etkisiyle edinilen yeteneklerin birleşimidir. Bu alanda yapılan güncel çalışmalar bireysel atletik performansa önemli derecede katkıda bulunan genetik varyantlara odaklanmaktadır. Genetik varyantlar dayanıklılık, güç, kuvvet, esneklik, nöromüsküler koordinasyon ve psikolojik faktörler gibi bireylerin atletik performans bileşenleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Ulucan ve ark., 2014).

Atletik performansta dayanıklılık / güç ile ilişkilendirilen genlerden biri de peroksizom proliferatör – aktive reseptör alfa kodlayan genidir (*PPARA*). Peroksizomlar, hücre içinde yağ asitlerinin metabolizmasında önemli rol oynayan organellerdir. Çok uzun zincirli yağ asitlerinin kısaltılması, daha sonra mitokondride bozunması ve hücrelerin toksik peroksitlerden kurtulması gibi çeşitli temel metabolik fonksiyonları sağlarlar. Bu reseptörler uyarıldıktan sonra transkripsiyon faktörü gibi hareket ederler. *Bunlar PPARA* , *PPARD* ve *PPARG* genleri tarafından kodlanan PPAR-alfa

(PPAR $\alpha$ ), PPAR-beta/delta (PPAR $\beta$  /  $\delta$ ) ve PPAR-gama (PPAR $\gamma$ ) olarak adlandırılan üç farklı formda bulunurlar (Braissant ve ark., 1996). PPAR reseptörleri diğer nükleer hormon reseptörlerine benzer ligand ile aktive edilmiş transkripsiyon faktörleri olarak hareket ederler. Doymamış yağ asitleri, kalp, karaciğer, böbrek ve iskelet kaslarında yüksek oranda eksprese edilen PPAR $\alpha$ ' ya bağlanırlar (Braissant ve ark., 1996) ve yağ asidi metabolizmasında rol oynayan genleri aktive eder. Uzun süreli açlık sırasında, adipoz dokudan harekete geçen serbest yağ asitleri, PPAR $\alpha$ 'ya bağlanır ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu ve keton cisimciklerinin üretimini artırır ve hipoglisemiyi önler (Leone ve ark., 1999). PPAR $\alpha$  geninin 7. intronunda G> C transversiyonunun (rs4253778; g.46630634G> C) fiziksel aktiviteye ve diğer ilgili gen-çevre etkileşimlerine yanıt olarak önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir. Sağlıklı genç erkeklerde egzersiz kaynaklı kalp büyümesi, PPAR $\alpha$  geninin rs4253778 polimorfizmi ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Jamshidi ve ark.,2002).

Bu çalışmamızda PPAR $\alpha$  rs4253778 polimorfizmlerinin genç Türk futbolcularda dağılımlarını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 64 erkek Türk futbolcu katılmıştır. Çalışmamıza katılan genç futbolcuların yaş ortalaması 18,34  $\pm$  0,47' dir. Futbolculardan çalışma öncesinde yapılacak olan analizler ve sonuçların çıktıları hakkında detaylı bilgi verilmiş, kendilerinden imzalı bilgilendirilmiş onam formları temin edilmiştir. Futbolculardan ağız içi epitel hücreleri sürüntü olarak alınmıştır. Laboratuvarımıza gelen örnekler izolasyon tarihine kadar - 20<sup>0</sup>C de bekletilmiştir. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş ve çalışma, Üsküdar Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamıza katılan sporcuların ağız içi epitel hücrelerinden DNA izolasyonu, PureLink DNA izolasyon kitinin (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad,CA, USA) kullanıcı protokolleri izlenerek tamamlanmıştır. PPAR $\alpha$  rs4253778 genotipleri, izole edilen DNA materyalinden gerçek zamanlı PZR cihazı (Roche Light Cycler Nano, Almanya) ile Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City, CA, USA) genotipleme kiti ve FAM/VIC propları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Totalde 10uL olacak şekilde 5  $\mu$ L master mix, 3,75 $\mu$ L H<sub>2</sub>O, 0,25 $\mu$ L assay ve 1 $\mu$ L (10 ng) DNA kullanılarak genotipleme işlemleri tamamlanmıştır. Moleküler çalışmalara Üsküdar Üniversitesi Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı laboratuvarı ile Marmara Üniversitesi Diř Hekimliği Fakültesi Moleküler Tanı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza 64 erkek futbolcu katılmıştır. PPAR $\alpha$  rs4253778 gen bölgesi için genotip ve allelik dağılımları sırasıyla Tablo 1'de özetlenmiştir. PPAR $\alpha$  analiz sonuçlarına göre 42 (%65,6) futbolcu GG, 21 (%32,8) futbolcu GC ve 1 (%1,6) futbolcu da CC genotipinde oldukları belirlenmiştir. Allelik dağılımlar incelendiğinde ise PPAR'ın G alleli 105 (%82), C alleli ise 23 (%18) olarak bulunmuştur.

**Tablo 1.** *PPARA* rs4253778 polimorfizminin genotip ve allelerin futbolcularda dağılımı

ÖZELLİK	GENOTİP			ALLEL DAĞILIMI	
	GG	GC	CC	G	C
SAYI	42	21	1	105	23
YÜZDE	%65,6	%32,8	%1,6	%82	%18

## TARTIŞMA

Çalışmamızda *PPARA* rs4253778 polimorfizmi çalışmamıza katılan 64 futbolcunun tamamında incelenmiştir. GG genotipi ve G alleli diğer genotiplere ve C allele kıyasla daha yüksek sayıda ve yüzdede bulunmuştur.

Literatürde sporcularda ilgili polimorfizm ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada 40 genç erkekte kas lifi bileşimi analiz edilmiş, yavaş kasılan liflerde CC genotipinin GG genotipine kıyasla daha yüksek oranda bulunduğunu ortaya koymuş, ancak bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Tip I kas lifinin bulunma yüzdesi, GG homozigotlarında CC genotipli bireylere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Ahmetov ve ark., 2006). Gineviçiené ve ark. (2010) 193 elit Litvanyalı sporcularla yaptığı çalışmada, C alleli taşıyan erkek atletlerin kas kütlelerinde anlamlı derecede yüksek olduğunu ve GG genotipinin daha düşük patlayıcı gücü ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada dayanıklılık ve takım sporlarında CC genotipinin daha sık olduğu görülmüştür.

Ahmetov ve ark.'nın (2006) 13 farklı spor dalı atletlerinde gerçekleştirdiği çalışmasında ise fiziksel performansın C alleli ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Eynon ve ark. (2010) dayanıklılık sporcularını sprinterler ile karşılaştırdığında GG genotipinin daha yüksek oranda bulunduğunu bildirmiştir. Maciejewska ve ark.'nın (2011) 55 Polonyalı elit kürekçilerde yaptığı analizlerde GG genotipinin ve G allelinin sporcularda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar bizim bulduğumuz sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

## SONUÇ

Elit sporcularda yüksek performansın, antrenman ve beslenme gibi çevresel faktörler ile genetik özelliklerin birlikte etkileşimi ile meydana geldiği bilinmektedir (Corak ve ark., 2017). Sporcuların performanslarındaki değişimleri anlayabilmek için, hem genetik hem de çevresel faktörler ayrı ayrı incelenmeli, genetik ile çevresel faktörler arasındaki bağlantı göz önünde bulundurulmalıdır. *PPARA* rs4253778 polimorfizmi ile ilgili Türk sporcu örneklerini içeren yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın en büyük sınırlılığı çalışmamıza katılan denek sayısıdır. Bu sayı, araştırılan polimorfizmin futbolcu performansına olan etkisinin belirlenmesi için yeterli değildir. Bir diğer eksikliğimiz çalışmaya katılan futbolculardan herhangi bir fiziksel veya biyokimyasal verilerin alınmamış olmasıdır. Bu eksikliklere rağmen elde ettiğimiz veriler genç ve Türk erkek futbolcular

ile ilgili ilk çalışmadır. Yakın yaş grubundan olması da çevresel faktörlerin olası etkilerini minimize ettiğini düşündürmektedir. Aynı gen polimorfizmi ile daha yüksek sporculu çalışmaların gerçekleştirilmesinde fayda görmektediriz.

## KAYNAKLAR

- Ahmetov, I.I., Mozhayskaya, I.A., Flavell D.M., Astratenkova I.V., Komkova A.I., ve ark. (2006). PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*, 97, 103–108.
- Corak, A., Kapıcı, S., Sercan, C., Akko, O. ve Ulucan, K. (2017). A pilot study for determination of anxiety related *SLC6A4* promoter “S” and “L” alleles in healthy Turkish athletes. *Cellular and Molecular Biology*, 63(5), 29-31.
- Braissant, O., Fougelle, F., Scotto, C., Dauca, M. ve Wahli, W. (1996). Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, 137, 354–366.
- Cabrero, A., Laguna, J.C. ve Vazquez, M. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. *Curr Drug Targets*, 1, 243–248.
- Dubuquoy, L., Dharancy, S., Nutten, S., Pettersson, S., Auwerx, J., ve ark. (2002). Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and retinoid X receptor heterodimer in hepatogastroenterological diseases. *Lancet*, 360, 1410–1418.
- Eynon, N., Meckel, Y., Sagiv, M., Yamin, C., Amir, R. ve ark. (2010). Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports*, 20, e145–150.
- Gineviienė, V., Pranceviiene, E., Milasius, K., ve Kuinskas, V. (2010). Relating fitness phenotypes to genotypes in Lithuanian elite athletes. *Acta Medica Lituanica*, 17, 1–10.
- Jamshidi, Y., Montgomery, H.E., Hense, H.W., Myerson, S.G., Torra, I.P., ve ark. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*, 105, 950–955.
- Leone, T.C., Weinheimer, C.J. ve Kelly, D.P. (1999): A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 7473–7478.
- Maciejewska, A., Sawczuk, M. ve Cięszczyk, P. (2011). Variation in the PPARa gene in Polish rowers. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 14(1), 58-64.
- Pyper, S.R., Viswakarma, N., Yu, S. ve Reddy, J.K. (2010). PPARAlpha: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nucl Recept Signal*, 8, e002.
- Santos, C.G., Pimentel-Coelho, P.M. Budowle, B., de Moura-Neto, R.S., Dornelas-Ribeiro, M., Pompeu, F.A. ve Silva, R. (2015). The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the “next generation”. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 26(6), 600-612.
- ředa, O. ve ředová, L. (2007). Peroxisome proliferator-activated receptors as molecular targets in relation to obesity and type 2 diabetes. *Pharmacogenomics*, 8, 587–596.
- Staels, B., Koenig, W., Habib, A., Merval, R., Lebre, M. ve ark. (1998). Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature*, 393, 790–793.
- Ulucan, K., Göle, S., Altindas, N., Güney, A.I. (2013): Preliminary findings of alphaactinin-3 gene distribution in Turkish elite wind surfers. *Balkan journal of medical genetics*, 16(1), 69 – 72.
- Ulucan, K., Yałın, S., Akbař, B., Konuk, M. (2014): Genç Türk basketbol oyuncularında SLC6A4 promotör polimorfizminin analizi. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 1(2), 37-40.