

Profesyonel Voleybolcularda Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) rs4680 Polimorfizminin Belirlenmesi

Determination of Catechol-O-Methyltransferase (Comt) rs4680 Polymorphism in Professional Volleyball Players

Seçil TUNALI*
Selin YİĞİT**
Canan SERCAN***
Tolga POLAT****
Rıdvan EKMEKÇİ*****
Korkut ULUCAN*****

Öz

Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) katekolamin nörotransmitterlerin (dopamin, epinefrin, norepinefrin) inaktivasyonunda rol alır. COMT genindeki keşfedilen fonksiyonel polimorfizmlerin COMT enzim aktivitesinde değişime sebep olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, COMT geninin Val(108/158) Met rs4680 polimorfizmi profesyonel voleybolcularda incelenmiş ve COMT rs4680 polimorfizminin voleybolcularda genotip ve allel dağılımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda 21 profesyonel voleybol sporcumuz çalışmamıza katılmıştır. Genotipleme alışması Swab DNA izolasyonu sonrasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tamamlanmıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre sporcularımızda AA, AG ve GG genotip dağılımları; 6 sporcumuzda (%29) GG, 7 sporcumuzda (%33) GA ve 8 sporcumuzsa ise (%38) AA genotipi saptanmıştır. Allellik dağılımlarında ise G Alleli 19 (%45) ve A Alleli 23(%55) olarak bulunmuştur. Kohortumuzda AA genotipi diğer genotiplere göre, A alleli G alleleline göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımıza göre voleybol sporcularının dşuk aktiviteli AA genotipinin fazla bulunması voleybol sporuna yatkınlık için biyolojik belirteç olabileceğini kanıtlanmıştır. Çalışmamız COMT rs4680 polimorfizminin voleybolcularda etkisini inceleyen ilk araştırma niteliğindedir.

* Yüksek lisans ğrenci, şkdar niversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı secil-tunali@hotmail.com

** Yüksek lisans ğrenci, şkdar niversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı ikra-sy@hotmail.com

*** Doktora ğrenci, şkdar niversitesi, Tıbbi Genetik ve Moleküler Tanı Laboratuvarı, canan.sercan@uskudar.edu.tr

**** Lisans ğrenci şkdar niversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik, tpolat1453@gmail.com

***** Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi, Spor Yöneticiliği, rekmecki@pau.edu.tr

***** Doç. Dr. Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, korkut.ulucan@marmara.edu.tr

Anahtar Kelimeler: COMT, Voleybol, Genetik, Spor, SNP

Abstract

Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) is involved in the inactivation of catecholamine neurotransmitters (dopamine, epinephrine, norepinephrine). The discovered functional polymorphisms in the COMT gene are known to cause changes in COMT enzyme activity. In our study, the Val (108/158) Met rs4680 polymorphism of the COMT gene was examined in professional volleyball players and it was aimed to determine the genotype and allele distributions of COMT rs4680 polymorphism in volleyball players. In this context, 21 professional volleyball athletes participated in our study. The genotyping study was completed with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) after swab DNA isolation. According to the results of our study, AA, AG and GG genotype distributions in our athletes; In 6 of our athletes (29%), 7 of our athletes (33%) had GA and 8 of our athletes (38%) had AA genotype. When we look at the allele numbers of our volleyball players, G Allele was 19 (45%) and A Allele 23 (55%). AA genotype in our cohort was higher than other genotypes, compared to A allele G allele. According to our findings, volleyball athletes' low activity AA genotype has been proved to be a biomarker for predisposition to volleyball sport. Our study is the first research to examine the effect of COMT rs4680 polymorphism on volleyball players.

Keywords: COMT, Volleyball, Genetics, Sport, SNP

GİRİŞ

Sporcuların herhangi bir sportif aktivitede gösterdikleri zihinsel ve fiziksel performansın toplamı atletik performans olarak kabul edilmektedir. Atletik performans düzenli antrenman ile geliştirilebilen bir özelliktir. Genetik faktörlerin atletik performansın hem oluşmasında, hem de gelişmesinde önemli katkıları bulunmaktadır (Ulucan ve ark., 2014). Sporcuların genetik yapı ve işleyişlerini inceleyen bilim dalı spor genetiği olarak kabul edilmektedir. İnsan Genom Projesinin çıktıları ile atletik performansa etkisi olan genetik faktörlerin belirlenmesi, anatomik ve fizyolojik sistemlerin aydınlatılmasını sağlamıştır. Günümüzde atletik performansa etki eden genlerin tanımlanması olanaklı hale gelmiştir.

Spor genetiği ile ilgili çalışmaların ilk aşaması sportif performansa etkisi olduğu düşünülen genetik bölgelerin ve genlerin belirlenmesiyle başlar. Belirlenen bu genetik bölgelerin ve aday genlerin farklı spor dallarındaki sporcularda ve sporcu olmayan normal bireyler arasında karşılaştırılması çalışmaların ikinci basamağını oluşturmaktadır (Ulucan ve ark., 2015).

Sadece fizyolojik özelliklerin değil, psikolojik faktörlerinde sporcularda atletik performansı etkilemektedir (Corak ve ark. 2017). Bu faktörlerden başlıcaları serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerdir. Özellikle serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin metabolizması oldukça önemlidir. Katekol-o-metiltransferaz enzimini kodlayan gen (COMT) 22q11.1-22q11.2 bölgesindedir. Katekol-o-metiltransferaz enzimi, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda yer almaktadır. Farklı memeli dokularında ve alyuvarlarda ise önemli miktarlarda COMT enzimi bulunmaktadır. Enzim, birçok dokuda çözülmüş sitoplazmik (S-COMT) ve özellikle beyinde membrana bağlı (MB-COMT) isoformları halinde bulunur (Grossman, ve ark., 1992; Tenhunen ve ark., 1994).

COMT geninde en çok çalışılan tek nükleotid polimorfizmi (SNP), aynı zamanda Val158Met olarak bilinen rs4680'dir. COMT enzim aktivitesinde değişikliğe neden olan bu polimorfizm, membrana bağlı formun (MB-COMT) 158., sitoplazmada ozlmş formunun (S-COMT) 108. Kodonuna etki eden guanin-adenin (G-A) nükleotid değişimine, ve sonrasında Valin-Metionin (Val-Met) amino asit değişimine neden olmaktadır. Valin aminoasidinin 108./158. kodonda bulunması yüksek aktiviteli ve ısıya dayanıklı COMT formunun (G), metionin bulunması ise düşük aktiviteli ve ısıya dayanıksız COMT formunu (A) ifade edilmesine sebep olmaktadır. AA genotipi düşük enzim aktivitesi göstererek katekolamin metabolizması yavaşlamakta; GG ve AG genotipi ise hızlı enzim aktivasyonu göstererek katekolamin metabolizması hızlanmaktadır. Bu nedenle AA genotipinde bulunan bir bireyde, GG ve GA genotipine kıyasla daha çok katekolamin bulunmaktadır. Genotiplere bakıldığında katekolamin metabolizması üzerinde oluşan değişiklikler nöropsikiyatrik hastalıklara sebep olabilmektedir.

Sportif aktiviteye etki eden genlerin ve serotoenerjik, dopaminenerjik ve androjenik sistemlerin işleyişine bağlı olduğu düşünülen stres, duygusal kontrol, rekabet ve saldırganlık direnci gibi psikolojik faktörlere etki eden genlerin belirlenmesinin atletik performansının düzenlenmesinde önemli bir etkisi vardır. Bu kapsamda yapılan araştırmamızda sporcularımız *COMT* rs4680 polimorfizmi açısından incelenmiştir. Bu çalışmayı yaparken amacımız Türk sporcularda bu gen varyasyonlarının incelenmesi ve veri sayısının arttırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamıza Sarıyer Belediyesi Kadın Voleybol takımı oyuncularını katılmıştır. Çalışmamızda olgu grubuna dahil olan ve 18 yaşından büyük katılımcılarımıza araştırmamızın içeriğini kısaca özetleyen, araştırma sırasında uygulanacak işlemler hakkında bilgilendirici, araştırmaya yönelik sahip oldukları haklar ve sorumlulukları katılımcılara bildiren “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları” kullanılmıştır.

Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş ve araştırmamız, Üsküdar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının etik kurulu tarafından “(61351342-/2019-13)” sayılı yazı ile onaylanmıştır.

Çalışmamıza katılan sporcuların ağız içi epitel hücrelerinden Swab DNA izolasyon kiti yardımıyla epitel hücreler toplanmış, sonrasında DNA izolasyonları ise Invitrogen Kiti kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme ise Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemi ile tamamlanmıştır. Genotipleme işlemi TaqMan SNP Genotipleme ve TaqMan Universal Master Mix Kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmamızda *COMT* rs4680 polimorfizmini belirlemek için, 18 yaş üstü 21 sağlıklı sporcunun her birinden alınan swab örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Alınan swab örneklerine genomik DNA izolasyonu yapılmıştır. *COMT* rs4680 RT-PZR ile çoğaltılmıştır.

Çalışmamıza katılan sporcularımızdan sırasıyla 6'sı (%29) GG, 7'si (%33) AG ve 8 sporcu ise (%38) AA genotipinde olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Kohortumuzda allel sayılarına bakıldığında G Alleli 19 (%45) ve A alleli 23 (%55) olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Kohortun *COMT* rs4680 polimorfizminin genotip ve allel dağılımları

Allel	Genotip Dağılımları			Allel Frekansı	
	GG	GA	AA	G	A
Voleybolcuların Sayısı	6	7	8	19	23
%	% 29	% 33	% 38	% 45	% 55

TARTIŞMA

Genetik faktörlerin spor ve sporcu üzerindeki etki mekanizmalarının araştırılması sporcuların atletik performansının düzenlenmesine önemli katkılarda bulunmaktadır. Bu kapsamda araştırmamıza dahil olan 21 voleybolcu *COMT* rs4680 polimorfizmi açısından incelenmiştir. Kohortumuzda AA genotipi diğer genotiplere göre, A alleli ise G allele göre daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımıza göre voleybol sporcularının *Comt* enziminin düşük aktiviteli ile ilişkili AA genotipinin fazla bulunması, voleybol sporuna yatkınlık için biyolojik belirteç olabileceğini öne sürülmüştür. Atletik performansa etki eden genlerin stres, duygusal kontrol, rekabet ve saldırganlık direnci gibi psikolojik faktörlerin oluşmasında ve ilerlemesinde önemli bir etkisi vardır. *Comt* enzimi katekolaminler olarak bilinen dopamin, epinefrin, ve norepinefrin nörotransmitterlerin inaktivasyonunda rol alır. *COMT* geninde keşfedilen polimorfizmlerin *COMT* enzim aktivitesinde değişime yol açarak psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi olduğunu ortaya koyan bir çok araştırma bulunmaktadır

COMT rs4680 polimorfizmi ile spor performansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan bir çalışmada Met158 homozigot sporcuların Val158 taşıyıcılarına göre daha yüksek yenilik arayışı gerektiren yamaç paraşütü, kayak, kaya tırmanışı gibi güç ve dayanıklılık sporlarında daha yatkın oldukları belirtilmiştir (Eken ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda da A alleli G allele göre daha yüksek bulunmuş, ve bu çalışmayı destekler niteliktedir. Rodi ve ark (2018) 76 tenisçi ve 57 yüzücü üzerinde *COMT* Val158met polimorfizminin motivasyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir, Met alleli taşıyıcıların Val geneotip taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek ego yönelimli motivasyon değerleri sahip oldukları bildirmiştir. Dahası, tenisçilerde Met-Met genotipinin taşıyıcıları, yüzücülere Met-Met genotipinin taşıyıcılarına kıyasla daha yüksek iç motivasyon değerleri olduğu belirtilmiştir. Bizim sonuçlarımızda bu bağlamda yüksek ego yönelimli ve yüksek motivasyona sahip oldukları düşünülmektedir. Breda ve ark. (2015) 51 Ironman atletleri ve 56 kontrol bireyi grubunda

COMT Val158Met polimorfizmini yenilik üzerinde incelemiştir, sonuçlara göre Met158 homozigot allel taşıyıcılarında yenilik arama skorları diğer allelere göre yüksek bulunmuştur. Butovskaya ve Vasilyev (2013) 18-30 yaş aralığındaki 16 judo milli sporcusu ile kontrol bireylerini karşılaştırmış, COMT polimorfizminin saldırganlık direnci arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. COMT geninin Val/Val genotipinin kontrol grubundan daha yüksek frekansta bulunması nedeniyle sporcularda rekabet, risk alma ve saldırganlık direncinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Abe ve ark. (2018) yüzücülerde dopaminerjik nöral fonksiyon ve aynı gen polimorfizmini analiz etmiş, Val/Val genotipi olanlara kıyasla Met alleleline sahip olan yüzücülerin rekabetçi performansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımıza baktığımızda Met alleli yüksek oranda bulunmuştur. Mc Fie ve ark. (2018), 303 ragbi oyuncusu, 137 lise ğrencisi, 166 st düzey amatör ve profesyonel atletlerde kişilik özelliği, depresyon geçmişi ile COMT genotipi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve Val/ Val genotipinde olan sporcularda ‘beklenti endişesi’ özelliğinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmışlardır. Elde edilen sonuçlar bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermemektedir.

Bu çalışmada ki amacımız Türk sporcularda *COMT rs4680* gen varyasyonlarının analiz edilmesi ve polimorfizmin dağılımının belirlenmesidir. Araştırmamıza katılan kişi sayısının az olması, psikolojik değerlendirme yöntemlerini kullanmamamız ve dopamin düzeylerini lmememiz çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Diğer açıdan araştırmamız profesyonel Türk voleybolcularda *COMT rs4680* polimorfizmini inceleyen ilk çalışma olması ve bu tür araştırmaların sayısının az olması çalışmamızın güçlü yanları arasındadır. Sporda başarının içsel faktörler (genetik, yaş, cinsiyet, psikolojik durum, anatomik yapı, zeka) ve dışsal faktörler (iklim, sıcaklık, seyirci, aile, sosyal vre, eğitim, mentörlük, beslenme) gibi birden çok değişkene bağlı olmasından dolayı sadece bir genetik varyasyon ile ilişkilendirmek her zaman istenilen sonuçları vermeyeceği kanısındayız. Bulgularımızın atletik performansa olan etkilerinin eğilimlerini belirlemek ve spor genetiği alanında yapılan bilimsel çalışmalara katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abe, D., Doi, H., Asai, T., Kimura, M., Wada, T., Takahashi, Y. & Shinohara, K. (2017). Association between COMT Val158Met polymorphism and competition results of competitive swimmers. *Journal of Sports Sciences*, 36(4), 1–5.
- Butovskaya, P. R., & Vasilyev, M. L. B. (2013). Molecular-Genetic Polymorphisms of Dopamine, Serotonin and Androgenic Systems as Molecular Markers of Success in Judo Wrestling Sportsmen. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, s3(01), 1–6.
- Breda, V.K., Collins, M., Stein, D. J., & Rauch, L. (2015). The COMT val158met polymorphism in ultra-endurance athletes. *Physiology & Behavior*, 151, 279–283.
- Corak, A., Kapıcı, S., Sercan, C., Akko, O. & 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.
- Eken, B.F., Akpınaroglu, C., Arslan, K.S., Sercan, C. & Ulucan, K. (2018). Genlerin sporda psikolojik faktrlerle ilişkisi, *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 5(1), 56-61.
- Grossman, M. H., Emanuel, B. S., & Budarf, M. L. (1992). Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics*, 12(4), 822–825.

- Knöpfli, B., Calvert, R., Bar-Or, O., Villiger, B., & Von Duvillard, S. P.** (2001). Competition performance and basal nocturnal catecholamine excretion in cross-country skiers. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(7), 1228–1232.
- Mc Fie, S., Abrahams, S., Patricios, J., Suter, J., Posthumus, M., & September, A. V.** (2018). The association between *COMT* rs4680 and 5-HTTLPR genotypes and concussion history in South African rugby union players. *Journal of Sports Sciences*, 36(8), 920–933.
- Tenhunen, J., Salminen, M., Lundström, K., Kiviluoto, T., Savolainen, R., & Ulmanen, I.** (1994). Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *European journal of biochemistry*, 223(3), 1049–1059.
- Ulucan, K., Yalcin, S., Akbas, B., Uyumaz, F., & Konuk, M.** (2014). Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 1(2), 37.
- Ulucan, K., Topal, E.S., Aksulu, B.K., Yaman, B., Çiftçi, İ.C., & Türker Bıyıklı.** (2015). Atletik Performans, Genetik ve Gen Dopingi. *İKSST Derg.* 7(2),58-62.