

Atletik Performans ve Anjiyotensin I-Dönüştürücü Enzim Geni

Athletic Performance and Angiotensin I-Converting Enzyme Gene: Review

Songül BUDAK DİLER^a

^aBiyoteknoloji Bölümü AD,
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi,
Niğde

Geliş Tarihi/Received: 30.11.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 27.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Songül BUDAK DİLER
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyoteknoloji Bölümü AD, Niğde,
TÜRKİYE/ TURKEY
budakdiler@gmail.com

"Bu çalışma; 10. Uluslararası Beden Eğitimi,
Spor ve Fiziksel Terapi Kongresi
(ICPESPT2016) (18-20 Kasım 2016
Elazığ)'nde sözel olarak sunulmuştur."

ÖZET İnsan fiziksel performansı, genetik ve çevresel faktörlerden çok etkilenir. İnsanda dayanıklılık performansı, hem kardiyovasküler kapasiteye hem de iskelet kaslarının metabolik özelliklerine bağlıdır. Bu faktörler kısmen genetik katkı ile belirlenir. Bu nedenle, elit bir sporcunun gelişimine katkıda bulunabilecek genetik belirteçler saptanmıştır. Son yıllarda, yetenekli sporcuların gösterdiği atletik performansın kalıtsal mı, yoksa sonradan mı kazanıldığı konusunda çok yönlü genetik araştırmalar yapılmaktadır. Moleküler genetik biliminin katkısıyla yapılan bu araştırmalarda, atletik performansı etkileyen önemli genler belirlenmiştir. Atletik performansı etkileyen genlerdeki polimorfik farklılıklar, ileri moleküler genetik teknikler kullanılarak ortaya çıkartılmıştır. Bu genlerden, günümüzde en çok çalışılanı, anjiyotensin I-dönüştürücü enzim (ADE) genidir. ADE genotipi ile çeşitli patolojik ve fizyolojik kardiyovasküler fonksiyonlar arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. İnsan ADE geninin yapısındaki bir varyasyonun, insersiyon varyantının delesyon varyantından daha düşük ADE seviyeleri ile ilişkili olduğu beyan edilmektedir. I allelinin, özellikle triatlonlarda dayanıklılık odaklı olaylarla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu arada, D alleli güç ve güç odaklı performans ile ilişkilidir ve özellikle elit yüzücüler arasında önemli bulunmuştur. Sonuç olarak, ADE genotipi, spor fenotipinin belirlenmesinde önemli bir faktördür, fakat tek faktör değildir. Bunun altında yatan mekanizmaların büyük bir kısmı son yıllarda yapılan araştırmalara rağmen hâlâ keşfedilmemiştir. Bu mekanizmaların, araştırmacılar tarafından belirlenmesinin spora büyük katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, ADE geninin mevcut durumu özetlenmiş ve aynı zamanda sporla ilgilenen profesyonellerin uygulamaları için genetik bilgilerin etkileri tartışılmış ve gelecekteki araştırmalar için yön gösterici olması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ADE I/D polimorfizmi; atletik performans; genetik

ABSTRACT Human physical performance is highly influenced by genetic and environmental factors. Human endurance performance depends on both cardiovascular capacity and the metabolic characteristics of the skeletal muscles. These factors are determined in part by genetic endowment. For this reason, genetic markers that might contribute to the making of an elite athlete have been identified. In recent years, multi-dimensional genetic studies on whether athletic performance of talented athletes are inherited or gained later have been conducted. In these studies that were done with the contribution of molecular genetics, important genes affecting athletic performance have been determined. Polymorphic variations in genes that affect athletic performance have been found out by using advanced molecular techniques. The most studied of these genes is angiotensin I-converting enzyme (ACE). The genotype of the ACE is closely related to various pathological and physiological cardiovascular functions. A variation in the structure of the human ACE gene has been declared in which the insertion variant is associated with lower ACE levels than the deletion variant. The I allele has been demonstrated to be associated with endurance-orientated events, especially, in triathlons. Meanwhile, the D allele is associated with power and power-focused performance and is found to be particularly important among elite swimmers. In conclusion, it was determined that ACE genotype is an important factor that is the determinant of sports phenotype but it is not the only factor. Much of the underlying mechanisms have not yet been explored, despite the research done in recent years. We hope that the detection of these mechanisms by the researchers will greatly contribute to the spore. In this review, we will summarize the current status of the ACE gene, discussing the implications of genetic knowledge for the practice of professionals involved with the sport and suggesting future directions for research.

Keywords: ACE I/D polymorphism; athletic performance; genetics

G ünümüzde, farklı ülkelerde ve farklı yaşlarda insanlar sporcuları izlemekte, onları taklit etmekte ve mücadelelerini kendi mücadeleleri olarak görmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkeler, birbirlerine olan üstünlüklerini ispat etmek için savaş alanları yerine spor sahalarını tercih etmektedir. Bu nedenle de sporcular, bu yüzyılın savaşçıları olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, yapılan her türlü sporun (özellikle futbolun) parasal olarak önemli bir sektör hâline gelmesi, hem sporcunun hem de kulüplerin ve dolayısıyla da ülkelerin başarısının önemini gün geçtikçe artırmıştır. İşte bu sporcuların başarısı ile bedensel yeteneklerin, performansın ve bunu sağlayacak olan bilimsel bilgimizin sınırları zorlanmaktadır.¹

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ADE), renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde önemli bir enzim olduğu ve anjiyotensin I'den anjiyotensin II oluşumunu katalizlediği belirlenmiştir. ADE'nin gen ekspresyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, doku spesifik olabileceği ileri sürülmüştür.² İnsanın 17. kromozomunda bulunan ADE geni insersiyon/delesyon (I/D) polimorfizmi, intron 16'da yer alan, 287 baz çifti (bç) büyüklüğünde bir DNA parçasının varlığı veya yokluğu ile belirlenmiştir. D allelinin varlığı ile yükselen ADE aktivite seviyesi, bradikininin metabolizmasında önemli bir artışa neden olmaktadır. Bu metabolizma, anjiyotensin II ile kan basıncının düzenlenmesi ve glukoz alımını da içeren çeşitli metabolik süreçler üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. D allelinin ayrıca, sol ventrikül hipertrofisi (büyümesi) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Homozigot delesyon genotipinin daha çok güç gerektiren sporlarla, II genotipinin ise dayanıklılık sporlarıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir.³

Spor fenotipinin oluşmasında önemli bir faktör olan ADE I/D polimorfizmi, insan performansı ile ilişkilendirilen ilk genetik faktördür.³ Bu çalışmada, genetiğin ve ADE geninin atletik performans ile ilişkisi tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, resmi olarak yapılandırılmış sistematik bir incelemeden ziyade, alanın ve ilgili önemli bel-

gelerin bağlamsal tartışmasını kapsamaktadır. Bu nedenle, "PubMed", "MEDLINE" ve "Google Akademi"de, ADE genotipinin atletik performansla ilişkili olan ilk makalesi (1998) ve diğer makaleler tarandı. Bu taramada birinci olarak, "ADE/ADE/ADE", "genotip/polimorfizm" ve "atletik performans" terimleri kullanıldı. Daha sonra tarama, performans fenotipleriyle ilgili "performans", "güç", "sporcu", "elit", "Türk sporcu" gibi terimlerle daraltıldı. Çalışmaya, sadece insanlarla yapılan ve hem İngilizce hem de Türkçe olan makaleler dâhil edildi.

ATLETİK PERFORMANS VE BİLEŞENLERİ

Atletik performans; yapılması gereken atletik görev sırasında, başarılı olmak için ortaya konulan çabalar olarak tanımlanabilmektedir.^{1,4} Türkiye'de son yıllarda gençlerde, sağlıklı bedensel ve ruhsal gelişimin sağlanması, şişmanlığın önlenmesi, sosyal uyum becerilerinin kazanılması ve çeşitli spor müsabakalarında uluslararası başarı için atletik performansa önem verilmektedir.^{4,5} Yapılan araştırmalar, sporculardaki yüksek performansın çevresel ve genetik faktörlerin bir araya gelmesiyle gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.⁴

Atletik performansı etkileyen en önemli faktörler, genlerimiz tarafından belirlenen anatomik ve fizyolojik farklılıklar ile sporcuların antrenman programlarını aksatmadan düzenli, disiplinli çalışmalarını gösterilmektedir. Ayrıca, beslenme ve spor odaklı yaşamında performansı etkilediği belirlenmiştir.^{1,4,6}

Sporla genetik farklılıklar, birçok yapısal ve fonksiyonel karakterlerin oluşması açısından önemlidir.^{7,8} İnsanlarda genetik faktörler, özellikle kuvvet, dayanıklılık, kas-iskelet sistemi, kas kitlesi, kas lifleri tipi (ayrıca oranı), refleks ve akciğer kapasitesi ile enerjisini en iyi şekilde kullanabilmeyi etkilemektedir.^{8,9} Ayrıca, göğüs genişliği, kasenzim aktivitesi, kasılma hızı, kan basıncı, akciğerlerde hava sirkülasyonu, kastaki mitokondri miktarı ve anaerobik dayanıklılık gibi özellikler az da olsa genetik faktörlerin etkisindedir. İnsanlarda daha çok genlerin etkisinde olan özellikler ise şunlardır: Boy, kol uzunluğu, kasın gücü, büyüklüğü, dayanıklılığı ve lif yapısı, kalp büyüklüğü ve hızı,

akciğer büyüklüğü ve hacmi ile eklemlerin esnekliği gibi özelliklerdir.^{10,11}

Örneğin; iskelet kaslarında, hızlı ve yavaş kasılabilme özelliğine sahip iki farklı fibril tipi olduğu ve vücudumuzda hangi fibril tipinin baskın olduğunun genetik olarak belirlendiği bilinmektedir. Bu fibrillemeden, hızlı kasılan ve fazla güç üretenlerin daha çabuk yorulduğu, yavaş kasılanların ise daha uzun süre dayandığı gözlenmiştir. Bu özelliklerin dayanıklılık ve sürat sporlarını yapan sporcuların başarısında etkin rol oynadığı belirlenmiştir.^{9,12}

Son yıllarda yapılan genetik taramalarla, sporcuların potansiyellerinin ve fonksiyonel karakterlerinin belirlenebileceği öngörülmektedir. Özellikle elit sporcuların, taktik-teknik konuda çok iyi atletik performans gösterebildiği bilimsel çalışmalarla belirlenmiştir. Ayrıca, bu araştırmalarda tek bir genin değil, birçok farklı genin sporcu başarısını etkilediği de saptanmıştır.^{13,14,15,16,17}

KALITIM ÇALIŞMALARI

Atletik performans ile genetik farklılıklar arasındaki ilişki, ilk olarak İtalyan bilim insanı Luigi Gedda tarafından 1960'lı yıllarda, ikizler üzerinde yapılan çalışmalarla araştırılmaya başlanmıştır.¹⁸ İkizlerle yapılan çalışmalarda, atletik başarının %66 oranında genetik faktörlere bağlı olduğu belirlenmiştir.¹⁹ Performans artırıcı polimorfizmler, atletik dürtülerin sonucunu etkileyen doğal genetik varyasyonlara örnek oluşturmaktadır. Bunların genel nüfusa göre şaşırtıcı bir şekilde yaygın olduğu ve 2005 yılına kadar yapılan araştırmalara göre de 165 otozomal ve 5'te X-bağımlı polimorfizm gözleendiği saptanmıştır.²⁰ Son yapılan çalışmalarla, insan genomunda 214 otozomal gen ile X kromozomu üzerinde bulunan yedi lokusun ve ayrıca 18 mitokondriyal DNA genin atletik performansla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{21,22} Atletik performans ile genetik özellikler arasındaki bu güçlü kanıtlar, günümüzde spor alanında daha fazla genetik bilgilerden yararlanma fikrini gündeme getirmiştir.²²

Son yıllarda, farklı branşlarda spor yapan ve elit düzeyde olan sporcuların genetik profillerinin belirlenmesi için yoğun araştırmalar yapılmıştır.^{17,23} Bu araştırmalar sonucu miyostatin, eritro-

poietin, büyüme hormonu üreten nitrik oksit sentaz (NOS) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) genlerinin atletik performansla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, ADE, anjiyotensinojen [angiotensinogen (AGT)] ve monositrik genleri ile insüline benzer büyüme faktörü-1, peroksizom proliferatör aktif reseptör, C-aktinin, beta adrenerjik reseptörünü kodlayan ve nükleer solunum faktörü olan genlerinin de atletik performansı etkilediği saptanmıştır.^{4,20,24}

Günümüzde kalıtımının, atletik performansa etkisinin %66 olduğu tahmin edilmektedir. Fakat, bazı spor branşlarında kritik öneme sahip olan boy uzunluğunda bu değer %80 olduğu rapor edilmiştir. Son yıllarda aile ve ikizlerle yapılan çalışmalarda, aerobik dayanıklılığın kalıtımının yaklaşık %50 olduğu ve belirli kaslar ile kasılma türüne göre de kalıtımın %30-83 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Ayrıca insanlarda, vücut tipinin de son derece kalıtsal olduğu saptanmıştır.²²

ANJİYOTENSİN I-DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM GENİ

Endokrin renin-anjiyotensin sistemi (RAS), sirküler homeostazın önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu sistem kan basıncını ve sıvı dengesini düzenleyen hormonal bir sistemdir. Kan basıncı düştüğünde, renin (37 kDa aspartil proteaz) salgılanmasının, AGT'den anjiyotensin I (AI) oluşumunu uyardığı saptanmıştır. AI'in ise daha sonra ADE ile anjiyotensin II (AII)'ye dönüştürüldüğü belirlenmiştir. AII'nin hem kan damarlarında kan basıncının artmasını hem de adrenal korteksten aldosteron hormonunun salınımını uyardığı bilinmektedir. Endotel hücrelerinde membrana bağlı olarak bulunan ADE'nin AI'in, AII'ye dönüşümünü ve bradikininin parçalanmasını sağladığı ve böylece de dolaşımdaki homeostazda önemli rol oynadığı saptanmıştır.^{25,26}

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNSERSİYON/ DELESYON POLİMORFİZMİ

İlk kez 1998 yılında, Montgomery ve ark. tarafından yapılan çalışma ile, ADE geninin, I/D polimorfizminin insanların atletik performansı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁷ İnsan ADE, genomunun 17q23 lokusunda bulunan 26 ekson ve 21 Kb ağır-

lığına sahip bir genidir (23). Bu geninin 78 polimorfizmi saptanmış olup, bunlar arasında en çok çalışılan ve atletik performansla ilişkili olanı I/D polimorfizmidir.^{2,25} ADE geninin I/D polimorfizminin (rs 1799752), 17. kromozomda bulunan, in-tron 16'daki 287-bp fragmanının mevcudiyetinde, insersiyon I alleli ya da yokluğunda delesyon D alleli polimorfizmini oluşturduğu belirlenmiştir.^{22,27,28}

ADE geninde, homozigot insersiyon (II), DD ve heterozigot (DI) olmak üzere üç farklı genotip saptanmıştır.^{4,26,28}

ADE genindeki I/D polimorfizmi en çok araştırılan polimorfizmdir.^{22,25} ADE I alleli taşıyanların serum ve dokularında enzim miktarının düşük olduğu, ADE D alleli taşıyanlarda ise plazma ADE aktivitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, ADE II genotipinin dayanıklılık performansı ve daha yüksek egzersiz verimliliği, ADE DD genotipinin ise kuvvet ve güç performansı sağladığı rapor edilmiştir.²² Alvarez ve ark., ADE polimorfizmi için 60 elit erkek sporcu, Gayagay ve ark., ise 64 kürekçiyi incelemişler ve bu sporcuların ADE II genotipi ile dayanıklılık performansı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.^{8,15} Ayrıca, Türk sporcu ve sedanter grupların oluşturduğu 160 kişiden oluşan bir çalışmada da ADE I/D polimorfizmi araştırılmış ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir.²⁸ Yapılan bu ve buna benzer başka çalışmalarla, ADE I alleli ile dayanıklılık performansının ilişkili olduğu görüşü yaygınlaşmıştır. ADE DD genotipli kişilerin, maxVO₂ gerektiren kısa süreli aerobik dayanıklılık sporlarında iyi performans gösterdiği ve yüksek maxVO₂ düzeyine sahip olduğu saptanmıştır.^{2,6,28} Fakat, Orysiak ve ark. tarafından kış sporlarına katılan, Polonyalı kadın ve erkek iyi eğitilmiş dayanıklılık sporcularda yapılan çalışmada, ADE genindeki varyasyonunun, aerobik kapasitenin belirleyicisi olmadığı tespit edilmiştir.²⁹

ADE geni ile üstün atletik performans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu homojen olmayan gruplar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Örneğin; Alvarez ve ark., 60 elit erkek sporcu, Gayagay ve ark., 64 kürekçiyi incelemişlerdir. Bunların 25'i bisikletçi, 20'si uzun mesafe koşucusu ve 15'i de hentbol oyuncusudur.

Bu sporcuların (incelenen grupların homojen olmaması), farklı düzeyde maxVO₂, anaerobik eşik, kassal dayanıklılık, hareket ekonomisi gibi farklı kriterlere ihtiyaç duyması ve antrenmanlarının da bu farklılıklara göre düzenlenmesi nedeni ile bu çalışmaların ADE II genotipi ile dayanıklılık kriterinin ilişkisini açıklamada yetersiz olduğu görülmüştür.¹⁵ Myerson ve ark. ise 19 farklı spor dalını içeren 404 elit sporcu çalışmışlar ve bu farklı spor branşları ile I alleli arasında bir ilişki olmadığını; ancak bu çalışmada I alleli ile 91 elit uzun mesafe koşucu arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptamışlardır.⁹ Aynı şekilde Gayagay ve ark. 64 kürekçinin müsabaka eforlarının ne kadar sürdüğüne, aynı mesafede yarışıp yarışmadıklarına ve performans düzeylerine bakmadan, ADE II genotipi ile dayanıklılık performansı arasında ilişki olduğunu saptamışlardır.⁸

Amir ve ark., 121 İsraili elit atletle yaptıkları çalışmada, ADE I/D polimorfizminde D alleli ile DD genotipinin maraton ve hız koşucularında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu çalışma ile sporda, ADE DD genotipinin hız ve güç performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁰ Cam ve ark., da elit olmayan Türk atletlerle yaptıkları çalışmada, kısa mesafe koşucularla ADE DD genotipinin ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.³¹ Türk sporcularla yapılan başka bir çalışmada, 99 elit olmayan sporcunun ADE DD genotipinin kuvvet antrenman gruplarında üstün mukavemet kazancı gösterdiği saptanmıştır.³² Lucia ve ark., ADE gen polimorfizmini belirlemek için 50 elit bisikletçi, 27 elit koşucu ve 119 sedanter kontrol grubunu çalışmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, DD ve I/D genotipi ile D allelinin elit bisikletçilerde diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada, koşuculara II genotipi ile I allelinin, elit bisikletçi ve kontrol grubuna göre daha fazla olduğu da belirlenmiştir.³³

Bir başka çalışmada, atletik performans ile ilgili bazı gen polimorfizimleri (ACTN3 R577X, ACE ID, PPARGC1A Gly482Ser, AMPD1 C34T, CKMM 985bp/1170bp ve GDF8 (miyostatin) K153R) 50 profesyonel bisikletçi, 52 elit koşucu, 39 kürekçi ve 129 kontrol grubunda incelenmiş ve sadece ADE

I/D gen polimorfizmi kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.³⁴ Woods ve ark., kısa mesafe yüzücülerde ADE I/D gen polimorfizminde D allelinin kontrole göre önemli olduğunu saptamışlardır.³⁵ Aynı şekilde, Costa ve ark. da ADE I/D gen polimorfizmini Portekizli kısa ve uzun mesafe yüzücülerde (39 elit yüzücü ve 100 kontrol) araştırmışlar ve kısa mesafe yüzücülerde, D allelinin kontrole göre önemli olduğunu saptamışlardır.³⁶

ADE gen polimorfizmi bakımından, karışık spor branşları ile kontrol grupları arasında ilişki olup olmadığı birkaç araştırmacı tarafından incelenmiş ve anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.^{9,37,38} Bu araştırmacılardan Nazarov ve ark.nın çalışmasında, sadece ADE geninde, D allelinde kontrole göre anlamlı bir sonuç bulunmuş, fakat bu genin genotiplerinde kontrole göre önemli bir farkın olmadığı gösterilmiştir.³⁷

Özellikle elit uzun mesafe koşucular, kayakçılar ve dağcılarla yapılan birkaç çalışmada, ADE genindeki I alleli ile dayanıklılık performansının ilişkili olduğu saptanmıştır.^{39,40,41,42} Fakat, karışık spor dalları ile yapılan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.⁷ Örneğin; Juffer ve ark.; 54 profesyonel erkek futbolcu; 52 elit erkek koşucu ve 123 sağlıklı erkek kontrol gruplarında yaptıkları çalışmada, 52 elit erkek koşucuda, ADE II ve ADE I/D genotipinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu, fakat futbolcularda bu polimorfizm açısından fark bulunmadığını belirlemişlerdir.⁴³

ADE DD genotipli kişilerin maxVO₂ gerektiren kısa süreli aerobik dayanıklılık sporlarında daha iyi performansa ve dolayısıyla daha yüksek maxVO₂ düzeyine sahip olduğu saptanmıştır.^{44,42} Rankinen ve ark., beyaz (476) ve siyah (248) ırktan oluşan büyük heterojen grubun içinde yer alan beyaz ebeveynlerden, ADE DD genotipine sahip olanların antrenmanlara daha yüksek maxVO₂ artışı ile yanıt verdiğini saptamışlardır.⁴⁴ Benzer şekilde Çin'de yapılan çalışmada, ADE DD genotipli erkek üniversite öğrencilerinin, antrenmanlara yanıt olarak daha fazla maxVO₂ artışı gösterdiği belirlenmiştir.⁴⁵ Zhang ve ark.nın yaptığı çalışmada da, I allel ile yavaş kasılan fibriller

(Tip I) ve D alel ile de Tip II fibriller arasında ilişki olduğunu ve DD genotipli bireylerde Tip-II kas fibrillerine sahip olanların daha fazla bulunduğunu destekler niteliktedir.⁴⁶ Fakat Sonna ve ark., ADE genotipinin, maxVO₂ ve kassal dayanıklılık performanslarıyla anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmişlerdir.⁴⁷

ADE I/D polimorfizmi ile atletik performans arasında pozitif bir ilişki olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiş olmakla birlikte, bazı araştırmacılar yaptığı çalışmalarla böyle bir ilişkinin bulunmadığı sonucuna varmışlardır.^{48,49,50,51,52,53} Rankinen ve ark., elit dayanıklı sporcularla yaptıkları çalışmada, ADE I/D polimorfizmi ile atletik performans arasında farkın anlamlı olmadığını belirlemişlerdir.⁴⁸ Benzer şekilde Taylor ve ark.nın çalışmasında, değişik spor branşlarında, ADE genotipi ve elit atletik performans arasında ilişki olmadığı, ancak sporcular cinsiyete göre ayrıldığında, erkeklerde performans düzeyi arttıkça DD genotipinin arttığı, bayanlarda ise sonucun değişmediği gösterilmiştir.⁴⁹ Özellikle elit Kenya ve Etiyopyalı sporcularla yapılan çalışmalarda, I/D polimorfizmi ile elit dayanıklı spor durumunun ilişkili olmadığı belirlenmiştir.^{50,51} Ayrıca Türk sporcularda (basketbol ve voleybol) ADE I/D polimorfizmi, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel farkın önemli olmadığı saptanmıştır.⁵⁴ Fakat Ulucan ve ark.nın, Türk genç basketbol oyuncularıyla yaptığı çalışmada, I/D genotipinin ve D allelinin çalışma grubunda daha baskın olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

Koreli büyüme çağındaki çocuklarla yapılan çalışmada, büyüme sürecinde egzersiz yeteneğinin genetik etkisini anlamak için aerobik ve anaerobik egzersiz yeteneği ile ADE ve ACTN3 genlerinin polimorfizmine bağlı, büyüme ile ilgili göstergelerdeki farklılıklar incelenmiştir. Bu çalışmada, ADE I/D ve ACTN3 R577X polimorfizimleri için antropometrik parametreler ile fiziksel uygunluk ve büyüme faktörleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Ancak, ADE DD polimorfizmine sahip çocukların, egzersiz deneyimi ile kemiklerinin daha erken olgunluğa erişebileceği ileri sürülmüştür.⁵⁶

SONUÇ

İnsan spor fenotipleri, çevresel uyaranlarla genetik varyasyonun etkileşimi sonucu oluşur ve ADE I/D polimorfizmi de böyle bir genetik faktördür. Bu polimorfizmde, D allelinin güç/sürat performansı ile I allelinin ise daha çok dayanıklılık sporları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tüm dünya toplumlarında hem D hem de I allelinin bulunması, bu allellerin bize farklı yaşam avantajları sağlayabileceğini düşündürmektedir. I alleli, gelişmiş dayanıklılık performansı ile ilgili olabildiği gibi egzersiz ve hastalıkta oksijen kullanımını da artırmıştır. Spor genetiği alanındaki araştırmalar, ilaç doping hayaletinin artmasına yol açsa da içsel bilimsel değere sahip ve aynı zamanda olası terapötik hedefleri de önerebilmektedir.²⁵

Gelecekte atletik performans ve ADE geni arasındaki ilişki ile ilgili farklı çalışmalar yapılmaya devam edilmelidir. Yapılan çalışmalar, elit sporcularda yüksek performansın sadece genetik özelliklerden kaynaklanmadığını, aynı zamanda antrenman ve beslenme gibi uygun çevresel koşulların bir araya gelmesi sonucu oluştuğunu göstermektedir.^{25,57} Genetik faktörlerin, sporcu performansındaki değişimlerini anlayabilmek için hem genetik hem de çevresel etkenlerin ayrı ayrı ele alınması gerekmektedir. Ayrıca, genetik ile çevresel faktörler arasındaki korelasyonun incelenmesi de önemlidir.²⁵

Günümüzde, genetik tarama ile sporcuların performans potansiyellerinin belirlenmesinin

mümkün olabileceği ve performans oluşumunda tek bir genin değil, birçok farklı genin etkisinin olduğu gerçeği de unutulmamalıdır.^{25,58,59} Sporcuların genetik özelliklerinin saptanması ve yeteneklerinin ortaya çıkartılması hem fiziksel performansa ilişkin fenotiplerin hem de farklı branşlardaki aday genotip dağılımlarının daha kesin bir şekilde ortaya konulmasını öngörmektedir. Genetik özelliklere göre, yetenek seçimi uygulamalarının beraberinde getirdiği birçok sorunlar bulunmakta ve bunların en önemlileri de etik ve yasal kaygılardır. Ayrıca genetik çalışmaların, sporcu özerkliği ve ayrımcılığı gibi durumlara da neden olabileceği düşünülmektedir.^{22,60-62}

Son yıllarda yapılan çalışmalar, genetik testlerin atletik performanstaki önemini artırmakta ve bu testlerden elde edilen sonuçların geçerliliği, farklı bilimsel çevreler tarafından tartışılmaktadır. Gelecekte, keşfedilecek yeni gen teknolojileri ile spor genetiği alanında umut verici çalışmalar öngörülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Makalenin yazımı, tartışılması, kaynak bulunması, fikir, tasarım, analiz, yazım ve eleştirel incelemesi, Songül Budak Diler'e aittir.

KAYNAKLAR

1. Bayraktar B, Kurtoğlu M. Sporda performans, etkili faktörler, değerlendirilmesi ve artırılması. Klinik Gelişim 2009;22(1):16-24.
2. Turgut S. [Angiotensin converting enzyme and I/D polymorphism]. S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2005;12(4):53-7.
3. Grealy R, Herruer J, Smith CL, Hiller D, Haseler LJ, Griffiths LR. Evaluation of a 7- Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. PloS One 2015;10(12):e0145171.
4. Eroğlu O, Zileli R. [The effect of genetic factors on sportive performance]. Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi 2015;1(1):63-76.
5. Akalın F. [Sudden death in athletes]. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:131-8.
6. Egesoy H, Gümüşdağ H, Kartal A. [Gene doping and sports performance]. Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2013;6(1):71-85.
7. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. Nature 1998;393(6682):221-2.
8. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermaier DS, et al. Elite endurance and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. Hum Genet 1998;103(1):48-50.
9. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. J Appl Physiol (1985) 1999;87(4):1313-6.
10. Lee YA, Lindpaintner K. Role of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. Eur Heart J 1993;14 Suppl J:42-8.
11. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. Circulation 1997;96(3):741-7.

12. Maughan RJ. The limits of human athletic performance. *Ann Transplant* 2005;10(4):52-4.
13. Williams AG, Rayson MP, Jubbs M, World M, Woods DR, Hayward M, et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature* 2000;403(6770):614.
14. Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. VO2 max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985) 1998;85(5):1842-6.
15. Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000;82(1-2):117-20.
16. Eynon N, Ruiz JR, Bishop DJ, Santiago C, Gómez-Gallego F, Lucia A, et al. The rs12594956 polymorphism in the NRF-2 gene is associated with top-level Spanish athlete's performance status. *J Sci Med Sport* 2013;16(2):135-9.
17. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastale S, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003;73(3):627-31.
18. Gedda L. Sports and genetics. A study of twins (351 pairs). *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1960;9:387-406.
19. De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF, Falchi M, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2007;10(6):812-20.
20. Ostrander EA, Huson HJ, Ostrander GK. Genetics of athletic performance. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:407-29.
21. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(1):35-73.
22. Guth LM, Roth SM. Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr* 2013;25(6):653-8.
23. Eynon N, Banting LK, Ruiz JR, Cieszczyk P, Dyatlov DA, Maciejewska-Karlowska A, et al. ACTN3 R577X polymorphism and team-sport performance: a study involving three European cohorts. *J Sci Med Sport* 2014;17(1):102-6.
24. Tural E, Kara N, Agaoglu SA, Elbistan M, Tasmekepligil MY, Imamoglu O. PPAR- α and PPAR γ 1A gene variants have strong effects on aerobic performance of Turkish elite endurance athletes. *Mol Biol Rep* 2014;41(9):5799-804.
25. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. The ACE gene and human performance: 12 years on. *Sports Med* 2011;41(6):433-48.
26. Bostan C, Karacier (Müniçoğlu) S. [Angiotensin-converting enzyme polymorphisms and cardiovascular diseases]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30(7):441-8.
27. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86(4):1343-6.
28. Turgut G, Turgut S, Genc O, Atalay A, Atalay EO. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Turkish athletes and sedentary controls. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004;47(2):133-6.
29. Orysiak J, Zmijewski P, Klusiewicz A, Kaliszewski P, Malczewska-Lenczowska J, Gajewski J, et al. The association between ace gene variation and aerobic capacity in winter endurance disciplines. *Biol Sport* 2013;30(4):249-53.
30. Amir O, Amir R, Yamin C, Attias E, Eynon N, Sagiv M, et al. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol* 2007;92(5):881-6.
31. Cam FS, Colakoglu M, Sekuri C, Colakoglu S, Sahan C, Berdeli A. Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol* 2005;30(1):74-86.
32. Colakoglu M, Cam FS, Kayitken B, Cetinoz F, Colakoglu S, Turkmen M, et al. ACE genotype may have an effect on single versus multiple set preferences in strength training. *Eur J Appl Physiol* 2005;95(1):20-6.
33. Lucia A, Gómez-Gallego F, Chicharro JL, Hoyos J, Celaya K, Córdoba A, et al. Is there an association between ACE and CKMM polymorphisms and cycling performance status during 3-week races? *Int J Sports Med* 2005;26(6):442-7.
34. Muniesa CA, González-Freire M, Santiago C, Lao JI, Buxens A, Rubio JC, et al. World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes. *Br J Sports Med* 2010;44(12):898-901.
35. Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet* 2001;108(3):230-2.
36. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol* 2009;106(6):785-90.
37. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet* 2001;9(10):797-801.
38. Winnicki M, Accurso V, Hoffmann M, Pawlowski R, Dorigatti F, Santonastaso M, et al. Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives. *Am J Med Genet A* 2004;125A(1):38-44.
39. Tsianos G, Eleftheriou KI, Hawe E, Woolrich L, Watt M, Watt I, et al. Performance at altitude and angiotensin I-converting enzyme genotype. *Eur J Appl Physiol* 2005;93(5-6):630-3.
40. Hruskovicová H, Dzurenková D, Selingerová M, Bohus B, Timkanicová B, Kovács L. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *J Sports Med Phys Fitness* 2006;46(3):509-13.
41. Cieszczyk P, Krupecki K, Maciejewska A, Sawczuk M. The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in Polish rowers. *Int J Sports Med* 2009;30(8):624-7.
42. Min SK, Takahashi K, Ishigami H, Hiranuma K, Mizuno M, Ishii T, et al. Is there a gender difference between ACE gene and race distance? *Appl Physiol Nutr Metab* 2009;34(5):926-32.
43. Juffer P, Furrer R, González-Freire M, Santiago C, Verde Z, Serratos L, et al. Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE? *Int J Sports Med* 2009;30(5):387-92.
44. Rankinen T, Pérusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, et al. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the HERITAGE family study. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88(3):1029-35.
45. Zhao B, Mochhala SM, Tham Sy, Lu J, Chia M, Byrne C, et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂(max) of Chinese males. *Life Sci* 2003;73(20):2625-30.
46. Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet* 2003;63(2):139-44.
47. Sonna LA, Sharp MA, Knapik JJ, Cullivan M, Angel KC, Patton JF, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol* (1985) 2001;91(3):1355-63.
48. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88(5):1571-5.
49. Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, van Bockxmeer FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol* (1985) 1999;87(3):1035-7.

50. Scott RA, Moran C, Wilson RH, Onywera V, Boit MK, Goodwin WH, et al. No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005;141(2):169-75.
51. Ash GI, Scott RA, Deason M, Dawson TA, Wolde B, Bekele Z, et al. No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(4):590-7.
52. Shenoy S, Tandon S, Sandhu J, Bhanwer AS. Association of Angiotensin Converting Enzyme gene Polymorphism and Indian Army Triathletes Performance. *Asian J Sports Med* 2010;1(3):143-50.
53. Holdys J, Kryściak J, Stanisławski D, Gronek P. ACE I/D gene polymorphism in athletes of various sports disciplines. *Human Movement* 2011;12(3):223-31.
54. Süel E, Pehlivan A. [Comparisson of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms elite basketball players and volleyball players]. *Uluslararası Spor, Egzersiz ve Antrenman Bilimi Dergisi* 2015;1(1):40-50.
55. Ulucan K, Çam N, Sercan C, Akbaş B, Uyumaz F, Yalçın S. [A pilot study for the determination of angiotensin I-converting enzyme (ACE I/D) and alpha-actinin-3 (ACTN3 R577X) polymorphisms in young basketball players]. *Hacettepe Journal of Sport Sciences* 2015;26(3):44-50.
56. Kim K, Ahn N, Cheun W, Byun J, Joo Y. Association of Angiotensin Converting Enzyme I/D and α -actinin-3 R577X Genotypes with Growth Factors and Physical Fitness in Korean Children. *Korean J Physiol Pharmacol* 2015;19(2):131-9.
57. Macarthur DG, North KN. Genes and human elite athletic performance. *Hum Genet* 2005;116(5):331-9.
58. Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e54685.
59. Rankinen T, Fuku N, Wolfarth B, Wang G, Sarzynski MA, Alexeev DG, et al. No Evidence of a Common DNA Variant Profile Specific to World Class Endurance Athletes. *PLoS One* 2016;11(1):e0147330.
60. Leońska-Duniec A. Genetic research in modern sport. *Cent Eur J Sport Sci Med* 2013;3(3):19-26.
61. Sawczuk M, Maciejewska A, Cięszczyk P, Eider J. The role of genetic research in sport. *Science & Sports* 2011;26(5):251-8.
62. Guilherme JPLF, Tritto ACC, North KN, Lancha Junior AH, Artioli GG. Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. *Rev Bras Educ Fis Esporte (São Paulo)* 2014;28(1):177-93.