

# Magyar élsportolók gén polimorfizmus-mintázatának vizsgálata

Doktori értekezés

**Bosnyák Edit Ilona**

Testnevelési Egyetem

Sporttudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tóth Miklós, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Dékány Miklós, egyetemi docens, PhD

Dr. Ihász Ferenc, egyetemi tanár, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Istvánfi Csaba, rector emeritus, PhD

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szabó Tamás, intézetigazgató, PhD

Dr. Lacza Zsombor, tudományos főmunkatárs,  
az MTA doktora

Budapest

2016

## Tartalomjegyzék

Ábrák és táblázatok jegyzéke .....	3
Rövidítések jegyzéke .....	7
<b>1. Bevezetés .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Irodalmi áttekintés .....</b>	<b>10</b>
2.1. A genomika .....	10
2.2. A sportgenomika .....	12
2.2.1. A génterápia .....	12
2.2.2. A géndopping .....	13
2.2.3. A sportági alkalmasság vizsgálata .....	14
2.3. A sportteljesítmény genetikai vonatkozásai .....	14
2.4. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gén inszerció és deléción polimorfizmusa .....	19
2.5. Az alfa-actinin-3 gén R/X polimorfizmusa .....	26
2.6. A 2. típusú bradikinin receptor génjének +9/-9-es polimorfizmusa .....	33
2.7. Gén polimorfizmusok közös vizsgálata .....	35
2.8. A relatív aerob kapacitás kapcsolata az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmusokkal .....	37
2.9. Az osteocalcin gén <i>HindIII</i> (rs1800247) polimorfizmusa .....	38
2.10. Az irodalmi áttekintés alapján megfogalmazott általánosítások .....	41
<b>3. Célkitűzések és korlátozó tényezők .....</b>	<b>43</b>
3.1. A vizsgálat célja .....	43
3.2. Hipotézisek .....	44
3.3. Korlátozó tényezők .....	44
<b>4. Vizsgált személyek, alkalmazott módszerek .....</b>	<b>46</b>
4.1. Vizsgált személyek .....	47
4.2. Vizsgálati módszerek .....	49
4.2.1. DNS izolálás .....	49
4.2.2. Genotipizálás .....	50
4.2.3. Antropometria .....	51

4.2.4.	Kvantitatív ultrahangos csontsűrűség mérés.....	52
4.2.5.	Terhelésdiagnosztikai vizsgálat .....	53
4.2.6.	A statisztikai analízis módszerei.....	53
5.	<b>Eredmények</b> .....	55
5.1.	Önálló gén polimorfizmusok elemzése .....	55
5.2.	Gén polimorfizmusok együttes vizsgálata .....	66
5.3.	Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás.....	73
5.4.	Osteocalcin <i>HindIII</i> polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők vizsgálata .....	78
6.	<b>Megbeszélés</b> .....	82
6.1.	Önálló gén polimorfizmusok előfordulásainak értelmezése .....	82
6.2.	Gén polimorfizmusok együttes megjelenésének értelmezése.....	91
6.3.	Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás összefüggéseinek megbeszélése .....	96
6.4.	Osteocalcin <i>HindIII</i> polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők vizsgálatának értelmezése.....	97
7.	<b>Következtetések</b> .....	99
7.1.	Önálló gén polimorfizmusok.....	99
7.2.	Gén polimorfizmusok együttes megjelenése.....	101
7.3.	Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás.....	102
7.4.	Osteocalcin <i>HindIII</i> polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők .....	102
8.	<b>Összefoglalás</b> .....	104
9.	<b>Summary</b> .....	105
10.	<b>Irodalomjegyzék</b> .....	106
11.	<b>Saját publikációk jegyzéke</b> .....	122
12.	<b>Köszönetnyilvánítás</b> .....	125
13.	<b>Mellékletek</b> .....	126

## Ábrák és táblázatok jegyzéke

### Ábrák

1. ábra: Az ACE gén elhelyezkedése a 17. kromoszómán .....	19
2. ábra: Az ACTN3 gén elhelyezkedése a 11. kromoszómán .....	26
3. ábra: A 2. típusú bradikinin receptor génjének elhelyezkedése a 14. kromoszómán .	33
4. ábra: A kallikrein-kinin rendszer folyamatábrája.....	33
5. ábra: Az osteocalcin elhelyezkedése az 1. kromoszómán .....	38
6. ábra: A vizsgálat folyamatábrája .....	46
7. ábra: Sonost 3000 csontultrahang készülék.....	52
8. ábra: Az ACE I/D allélfrekvenciák a csoportokban .....	58
9. ábra: Az ACTN3 R577X allélfrekvenciák a csoportokban .....	59
10. ábra: A BDKRB2 +9/-9 allélfrekvenciák a csoportokban .....	59
11. ábra: Az ACE genotípusok gyakoriságainak különbsége sportoló nők és a női kontrollcsoport között .....	61
12. ábra: Az ACE genotípusok gyakoriságainak összehasonlítása nőknél 5 alcsoportban .....	64
13. ábra: A sportolók és a kontrollcsoport ACE és ACTN3 genotípus kombinációinak gyakoriságai százalékban kifejezve .....	66
14. ábra: Az ACTN3 RR+ACE II kombinációk gyakoriságának összehasonlítása a sportolók és a kontrollcsoport között.....	67
15. ábra: Az 5 sportolói alcsoport és a kontrollcsoport ACE és ACTN3 genotípus kombinációinak gyakoriságai százalékban kifejezve .....	67
16. ábra: A küzdősportok és a kontrollcsoport ACTN3 RR + ACE DD/ID genotípusok kombinációiójának arányai .....	69
17. ábra: A sportolók ACE és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya.....	70
18. ábra: Az 5 sportolói csoport ACE és BDKRB2 genotípus- kombinációinak arányai .....	70
19. ábra: A női és férfi sportolók ACE és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya.....	71
20. ábra: A sportolók ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya.....	71
21. ábra: Az öt sportolói csoport ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya.....	72
22. ábra: A férfi és női sportolók ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya.....	73
23. ábra: A $relV_{O_2max}$ értékek ACE és BDKRB2 genotípusok szerint feltüntetve a teljes mintában .....	74
24. ábra: Az 5 sportági csoport relatív aerob kapacitás eredménye .....	75
25. ábra: Az állóképességi és a küzdősportolók ACE genotípus és allélgyakoriságai... 76	

26. ábra: Az állóképességi és a küzdősportolók BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságai.....	76
27. ábra: A relVO <sub>2</sub> max alapján kialakított felső (1. csoport) és az alsó (2. csoport) kategóriák ACE genotípus és allélgyakoriságai .....	77
28. ábra: A relVO <sub>2</sub> max alapján kialakított felső (1. csoport) és az alsó (2. csoport) kategóriák BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságai.....	77
29. A/B/C ábra: Csontultrahang jellemzők osteocalcin genotípusonként .....	80

## Táblázatok

1. táblázat: Az állóképességi teljesítménnyel kapcsolatban leggyakrabban vizsgált 10 génmarker .....	18
2. táblázat: Az erőkifejtés és a gyorsasági teljesítménnyel kapcsolatos génváltozatok .	18
3. táblázat: A vizsgálatban résztvevő személyek.....	47
4. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságok .....	55
5. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok gyakoriságai hat alcsoportban .....	58
6. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 gének genotípus és allélgyakoriságainak nemenkénti összehasonlítása a sportolók és a kontrollcsoport között.....	60
7. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok és allélok gyakorisága férfiaknál a hat alcsoportban.....	62
8. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok és allélok gyakorisága a nőknél hat alcsoportban .....	63
9. táblázat: Az ACE és BDKRB2 gének genotípusainak és alléljainak gyakorisága a vizsgált mintában .....	74
10. táblázat: Az osteocalcin rs1800247 polimorfizmus h/H genotípus és allélgyakoriságai a vizsgálati mintában .....	78
11. táblázat: Osteocalcin rs1800247 polimorfizmusok, antropometriai adatok és csont ultrahang jellemzők 63 fő vizsgálatával .....	79
12. táblázat: Az antropometriai és a csontultrahang jellemzők, valamint az osteocalcin rs1800247 allélok arányainak különbségei a sportolók és a kontrollcsoport között .	81

„Az emberi test minden egyes élete megismétli a milliárdnyi évek során való fejlődést, az összejtől a mai emberformáig. Mint ahogy a béka, a pillangó és minden egyéb állat teste is megismétli. Hát aztán az ember mostani teste volna a végső pont? A végtelenségben nem lehet semmi véges. A mozgás örök, tehát a fejlődés is örök.”

*Gárdonyi Géza*

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	Angiotenzin-konvertáló enzim
ACTN2	Alfa-actinin-2
ACTN3	Alfa-actinin-3
ADRB2	$\beta$ 2 adrenerg receptor gén
ADRB3	$\beta$ 3 adrenerg receptor gén
AGT	Angiotenzinogén
AMPD1	Adenozin-monofoszfát-dezamináz-1
ANG	Angiogenin
BDKRB2	Bradikinin béta 2. típusú receptor
BGLAP	Osteocalcin gén humán ortológja (bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein)
BGP	Csont $\gamma$ -karboxi-glutaminsav (bone Gla protein)
BMD	Csont ásványianyag-tartalom (Bone mineral density)
CFS	Canada Fitness Survey
CNV	Kópiaszám variáció (Copy number variant)
COL5A1	Kollagén-5 $\alpha$ 1 gén
DNS	Dezoxiribonukleinsav
EDN1	Endothelin 1
EPO	Eritropoetin
FST	Follisztatin
GABPB1	Béta 1-es GA kötő fehérje transzkripció faktor (GA Binding Protein Transcription Factor, Beta Subunit 1)
GDF8	Miosztatin (Growth Differentiating Factor-8)
GH	Növekedési hormon (Growth hormone)
HFE	Örökletes hemokromatózis gén (Human hemochromatosis protein, High Iron Fe)
HIF1A	Hipoxia indukálta faktor (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ )
IGF-I	Inzulinhoz hasonló növekedési faktor 1 (Insulin-like growth factor 1)
KCNJ11	Potassium voltage-gated channel subfamily J member 11
KNOCK-OUT	2007-ben orvosi Nobel-díjat nyert technika, mellyel célzottan lehet géneket kikapcsolni
LPL	Lipoprotein lipáz gén
mRNS	Hírvivő ribonukleinsav (messenger RNA)
NADH	A nikotinamid-adenin-dinukleotid nagyenergiájú hidrogénnel képzett vegyülete
NOB	Nemzetközi Olimpiai Bizottság
NOS3	Nitrogén-oxid szintetáz-3 (Nitric oxide synthase)
NPY	Neuropeptid Y



PCR	Polimeráz-lánreakció (polymerase chain reaction)
PPARA	Peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor alfa (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha)
PPARD	Peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor delta (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta)
PPARGC1A	Peroxiszóma proliferáció aktiválta receptor gamma koaktivátor 1 $\alpha$ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, Coactivator 1 Alpha)
QRT-PCR	kvantitatív valósídejű polimeráz lánreakció
relVO <sub>2</sub> max	Relatív aerob kapacitás
RNS	Ribonukleinsav
rRNS	Riboszomális RNS
SNP	Egyponos nukleotid polimorfizmus (single nucleotid polymorphism)
tRNS	Transzfer RNS
UCP3	3-as típusú szétkapcsoló fehérje (Uncoupling protein)
VDR	D-vitamin receptor gén
WADA	Nemzetközi Doppingellenes Ügynökség (World Anti-doping Agency)

## 1. BEVEZETÉS

Minden élsportoló azért edz, hogy egyre jobb eredményeket érjen el a saját sportágában. Ez sportélettani szempontból annyit jelent, hogy a kulcsfontosságú szövetek és a szervrendszerek hatékonysága, specializációja és működése elérje a legmagasabb szintet. A maratonfutó edzésterve terhelésélettani szempontból az izom állóképességének, a szív perctérfogatának és az oxigénfelvételének a növelését tűzi ki célul, míg a sprinternek ezt a motoros koordináció és a gyorsaság fejlesztése jelenti. A sikerhez nélkülözhetetlen az alaposan megtervezett, hosszútávú, ideálisan periodizált, egyénre szabott edzőmunka, de ez mindössze egy, bár kiemelkedően fontos változója az egyenletnek, mely a csúcsteljesítményhez, az élsportolóhoz vezet. A genetikai háttér figyelembe vétele nélkül a sporttudományi vizsgálatok által alkotott kép sem teljes. A 2000-es évek elején, a humán genom szekvenálásakor feltételezték, hogy akár egyetlen gén, vagy gének kisebb csoportja is képes definiálni a fizikai teljesítményt meghatározó tulajdonságokat. Rövid időn belül azonban egyértelművé vált, hogy a legtöbb sportolói jellemvonás sokkal összetettebb hátterű ennél. Számptalan kutatásra lesz még szükség, mielőtt megjósolható az egyén genomikai és epigenomikai jellemzőinek hatása az edzhetőségre, a fizikai képességek fejleszthetőségére, valamint a bajnokká váláshoz vezető útra. Elemezni és értelmezni szükséges a stabil genetikai meghatározottság és a dinamikus környezet kölcsönhatását, s vizsgálni kell a fejlődés alatt a genetikai program kibontakozásában szerephez jutó tényezőket.

A fizikai teljesítménnyel kapcsolatos gén polimorfizmus vizsgálatok egyre sokoldalúbban közelítik meg a sportági sajátosságokat. A vizsgált gének száma folyamatosan bővül. A DNS analízáláshoz szükséges eszközök gyors fejlődése egyre több gén meghatározását tette lehetővé, valamint ezek összekapcsolását a fizikai sajátosságokkal.

Doktori munkám során a fizikai teljesítménnyel összefüggésbe hozott gén polimorfizmusokat vizsgáltam magyar válogatott sportolók körében. Elsősorban az irodalomból ismert feltételezések, és a nyitott kérdések hazai mintán való elemzése foglalkoztatott, illetve a teljesítménybeli és fizikális paraméterek kapcsolata az érintett polimorfizmusokkal.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. A genomika

A Humán Genom Projekt, a XX. század utolsó évtizedének egyik legnagyobb természettudományos vállalkozása azzal a céllal jött létre, hogy meghatározza az emberi genom hozzávetőlegesen 3 milliárd bázispárjának sorrendjét. A genom a gének és a köztes szekvenciák teljes egysége, mely az adott egyedben létezik. A szervezet teljes örökítő információját tartalmazza. A teljes szekvenálást 2003-ra sikerült befejezni, bár már 2001-ben, 95%-os készenléti állapotnál az emberi genom bázissorrendje közlésre került, rögtön két vezető természettudományi folyóiratban is (International Human Genome Sequencing Consortium 2001, Venter és mtsai 2001).

A sejtmagban található 23 pár kromoszómán kb. 25000 gén helyezkedik el, 37 pedig a mitokondriumban. A humán genom „hasznos” része mintegy 10%, de a fehérjekódot ténylegesen hordozó exonok csak 1,5%-át adják a teljes szekvenciának. Ez a hasznos tartalom magában foglalja az exonok mellett a tRNS és az rRNS génjeit, valamint a génkifejeződést szabályozó DNS szakaszokat. A fennmaradó 90% egyéb fontos és kevésbé fontosnak feltételezett funkciókat betöltő szekvenciákat tartalmaz, melyek közül sokat a két nagy kutatóprogram nem azonosított. Mindezek alapján az emberi komplexitás megfejtését feltehetően nem a gének számában, hanem azok működésében, szabályozásában, és könnyebben azonosítható módon a gének által meghatározott fehérjék szerkezetének felépítésében kell keresnünk. Valószínűsíthető tehát, hogy a genetikai programban a kombinatorika az igazán fontos.

A genom szintjén az emberek közötti különbségeket, tehát az egyediséget több tényező formálja, ennek megfelelően többféle DNS polimorfizmus létezik. Polimorfizmus az a mutáció, mely gyakori előfordulású, és hatása nem szélsőséges funkcióvesztés, vagy nyereség. Két vagy több eltérő genetikai jelleg megjelenése egy populációban, magasabb gyakorisággal, mint amire az ismétlődő mutáció esetén számíthatunk (Stansfield 1997).

A fiziológiai mutációk csoportjába tartoznak a szekvencia polimorfizmusok, az úgynevezett egy pontos nukleotid polimorfizmusok. A teljes szekvenciában megjelenő különbség egyéenként 0,1%. Egy pontos nukleotid polimorfizmusnak (Single

Nucleotid Polimorphism, SNP) nevezzük egy nukleotid kicserélődését, amennyiben a változat populációs gyakorisága meghaladja az 1%-ot. Mutációról beszélünk, amikor ennél kisebb a gyakoriság. A humán genomban minden 1000. bázispárnál található egy SNP. A nyilvános adatbázisokban már több mint 160 millió ilyen, egy nukleotidot érintő változás fellelhető. A második csoportot a hosszabb DNS szakasz ismétlődések számában és helyében mutatkozó egyéni különbségek jelentik, melyek az egyedi eltérések 1-3%-át okozzák. Ezek neve „copy number variant” (CNV) és akár több ezer bázispárból is állhatnak. A genom szerkezeti változatait többnyire ide sorolják (Sebat és mtsai 2004).

A harmadik egyedenkénti különbséget jelentő tényező nem a szekvenciában látható, hanem a DNS másodlagos kémiai szerkezetében, illetve a DNS-hez kapcsolódó fehérjék bizonyos változásaiban. Az epigenetikai módosulások a génműködésre ható változásokat idéznek elő (pl. DNS metiláció, hiszton acetiláció és metiláció, telomeráz aktivitás, mikro RNS hatások stb.). Epigenetikai tényező például a táplálkozás, a pszichoszociális hatások, a gyógyszerek, és a fizikai aktivitás is (Antal és mtsai 2012).

A genom léptékű molekuláris genetika, tehát a genomika egyik ágának, a strukturális genomikának a legfontosabb feladata a betegségeket okozó, vagy arra hajlamosító génmutációk felismerése, az öröklődésük vizsgálata. Ezek a kutatások előrelépést jelenthetnek új diagnosztikai és terápiás eljárások fejlesztésében, többek között a vázizomrendszert érintő sérülések gyógyításában is. A legfrissebb adatok szerint 124 egy pontos nukleotid polimorfizmus hozható kapcsolatba az elülső keresztszalag szakadással, az Achilles-ínsérüléssel, az alacsony ásványi csontsűrűséggel, a fáradásos törésekkel, az osteoarthritis-szel, továbbá a sarlósejtes anémiával (Goodlin és mtsai 2015). Előbbiek mellett rendelkezésre állnak további új genetikai ismeretek, amik együttesen a sportsérülések rizikófaktorainak csökkentésében játszanak szerepet. Feltételezések alapján különböző genetikai variánsok társíthatók az akut és a krónikus vázizomrendszeri sérülésekhez (Collins és Raleigh 2009). Ezen ismeretek figyelembevételével még személyesebbé tehető az egyéni edzőmunka és elsősorban a prevenció, beleértve a célzott mozgásterápia alkalmazását is.

A genomika másik nagy irányzata az úgynevezett funkcionális genomika, mely a gének kifejeződését vizsgálja, így a háttérben zajló, összetett, génszintű változásokról

ad képet. Feladata a genotípus és fenotípus korrelációk feltárása, valamint annak felderítése, hogyan változik az egyedfejlődés során gének ezreinek az aktivitása.

A harmadik, egyre szélesebb körben kutatott terület a sportolói teljesítményt genetikai és molekuláris szempontból elemző sportgenomika, mely a következő fejezetben részletesen kerül bemutatásra.

## **2.2. A sportgenomika**

A sportgenomika egy fiatal tudományág, mely az élsportolók genomjának működésére és szerveződésére koncentrálnak. Az egyik legígéretesebb eszköz lehet a sportági kiválasztás, az egyénre szabott edzéstervezés, a sporttraumatológia illetve géndopping területén.

A sporttudomány három kiemelt irányban profitálhat a rendelkezésre álló tudásból és eszközökből:

- a sportsérülések kórtanának még pontosabb megállapítása és esetleges későbbi kezelése (génterápia),
- a genetikai szintű teljesítményfokozás felismerése (géndopping) és
- a sportteljesítmény genotípus szerinti karakterizálása területén.

### **2.2.1. A génterápia**

Az előző fejezetben már szerepelt a témakör, így az átfedések elkerülése miatt mindössze kiegészítés következik.

A génterápia célja a humán DNS kiválasztott génjeinek, vagy más fajok génjeinek az ember, vagy más fajok sejtjeibe juttatása, természetesen terápiás célzattal. A DNS-t egy vektorba ültetik be a kiválasztott génszakasz expressziója érdekében, majd géntranszfer módszerével a gazdaszervezetbe juttatják. Ez történhet a keringésen keresztül, vagy lokálisan. 2009-ben még mindössze kettő stabilan működő metodikáról tudtak beszámolni, a 2014-es adatok szerint immár jóval több génterápiás módszer létezik, melyekkel bizonyos betegségeket gyógyítanak. A génterápia mind a betegségkezelés, mind a teljesítményfokozás területén rendkívül ígéretes metódus, de még mindig szükségesek a hosszútávú és nagy elemszámú tanulmányok a biztosabb eredményekhez (Wang és Gao 2014).

### 2.2.2. A géndopping

A világ élvonalában határokat feszegető küzdelem zajlik a világcsúcsokért, bajnoki címekért. Sajnos szinte várhatóan, a géntechnológia fejlődésével megjelent például a GH (growth hormone) és az IGF-I (Insulin-like growth factor 1) dopping is. A sportsérülések prevenciójára, kezelésére reményeink szerint használható génterápia potenciális előnyeit ellenpontoszza a géndopping lehetőségeinek kihasználása. Az egyik folyamat során a testi sejtekbe vagy mesterséges úton létrehozott sejtekbe injektált transz gének által előállított fehérjék által teremtik meg a teljesítmény fokozásának lehetőségét, a másik esetben az RNS interferencia stratégiákat használják. A cél a sportteljesítménnyel összefüggésbe hozott gének expressziójának befolyásolása. Az élversenyzők doppingmentessége napjainkban, sőt évtizedek óta erősen vitatott kérdés, a doppingmentességért felelős szervezetek számára azonban a genetikai teljesítményfokozás egy teljesen ismeretlen területet jelentett néhány évvel ezelőttig. Egyes szakemberek megítélése szerint már a 2008-as, pekingi olimpián is szerepeltek génterápiával manipulált sportolók, azonban ennek a kimutatására akkor még kevésbé voltak képesek. Ismeretes és egyúttal aggasztó is, hogy a különböző teljesítményfokozó képletek szervezetbe juttatását követően a későbbi reprodukció is megoldott (Fischetto és Bermon 2013).

A géndopping céljára leggyakrabban használt gének peptid hormonokat kódolnak. Ilyen például az EPO (eritropoetin), az IGF-I, a GH vagy a miosztatin antagonistá follisztatin (FST). Az eljárást követően a szervezet növeli ezeknek a fehérjéknek a termelését, ezzel a teljesítőképességet befolyásolja. Az inverz mechanizmus szintén használatos, nevezetesen, hogy csendesítik bizonyos gének expresszióját, mellyel a kívánatos faktor gátlása csökken vagy megszűnik (miosztatin gén: izomnövekedés gátló). A WADA (World Antidoping Agency) és a NOB (Nemzetközi Olimpiai Bizottság) 2003-ban helyezte tiltólistára a géndoppingot, tehát minden sportolót, aki génterápián megy át, automatikusan diszkvalifikálnak (Pokrywka és mtsai 2013).

A Nemzetközi Antidoping Szövetség kiemelt projektjei közé tartoznak a molekuláris biológiai kutatások, többek között a genomika területén is. Ennek köszönhetően mára a fentebb említett hormonok szabályozóit kódoló gének doppingszerű használata kimutatható.

A géndopping mesterséges beavatkozás az emberi szervezet információs állományába, ami kiemelkedő kockázatot hordoz magában. Egy apró hiba is megjósolhatatlan következményekkel járhat, melyekre képtelenség felkészülni. A genetikai módon történő teljesítményfokozás okkal került az utóbbi években a figyelem középpontjába, várhatóan a jövőben is kiemelt szerepe lesz az élsport területén.

### **2.2.3. A sportági alkalmasság vizsgálata**

A sportteljesítményt döntően meghatározza a genetikai háttér. A fizikai erőnlét és a teljesítmény mint fenotípus multifaktoriális, sok gén által meghatározott, valamint több további, nem genetikai tényező által befolyásolt, mint például a pszichológiai, a metabolikus, a sejtszintű folyamatok, melyek felerősíthetik vagy gyengíthetik a genotípust. A teljesítmény vonatkozásában a hajlamosító gének, bár önmagukban nem elegendők egy adott tulajdonság kifejeződéséhez, előre jelezhetik a sportági teljesítmény minőségét. A gyermekkori sportági kiválasztás során figyelmet fordítanak az állóképességre, a gyorsaságra, a mozgáskoordinációra, a mozgásügyességre, az alkati adottságokra valamint a biológiai fejlődés mértékére. Jelentős többlet információt adhat a genetikai tényezők feltárása, vagyis az adott sportágra, teljesítménybeli jellegzetességeire jellemző génvariánsok ismeretében már gyermekkorban lehet sportági irányt javasolni (Dékány és mtsai 2007).

### **2.3. A sportteljesítmény genetikai vonatkozásai**

A genetikai alapon létrejövő összetett jellegek (testszerkezet, fiziológiai jellemzők stb.) kialakulásakor néhány vagy sok gén egyidejű vagy halmozódó működése befolyásolja a jelleg megnyilvánulását, ahol minden gén önmagában egy kis részét magyarázza az egésznek. Ismeretes az is, hogy a poligénes meghatározottság általában érzékenyebb a környezeti tényezőkre is. A fizikai aktivitás komplex emberi viselkedésforma, így a fenti folyamat még összetettebb lesz. Több génexpresszióval foglalkozó kutatás zajlott a testmozgással kapcsolatban (Booth és mtsai 2002, Ntanasis-Stathopoulos és mtsai 2013), sőt sejtmentes DNS és DNáz aktivitás változást is vizsgáltak a terheléssel összefüggésben (Velders és mtsai 2014) és azt tapasztalták, hogy magas intenzitású terhelésre a sejtmentes DNS szint emelkedett, míg a DNáz aktivitás szintje épp ellentétes irányban változott.

A mozgások tanulása, a fizikai környezet, a külvilágból érkező információk igen erősen befolyásolhatják bármelyik fizikai aktivitással kapcsolatban álló gén hatásának megjelenését. Előbbiek ismeretében a sportteljesítménnyel összefüggésben álló specifikus génváltozatok meghatározása jelentősen korlátozott.

Elsősorban iker- és családfa vizsgálatokat alkalmaztak, hogy megállapítsák, hogy milyen arányban vesznek részt a sportteljesítmény alakulásában a genetikai tényezők.

A számos családfavizsgálat közül hármat emelek ki, melyek nagyszámú bizonyítékot szolgáltatottak a genetikai háttér szerepéről a fizikai teljesítménnyel kapcsolatban. Ezek a Quebec Family Study (QFS), a Canada Fitness Survey (CFS) és a HERITAGE (HEalth, RIsk factors, exercise Training And GEnetics) Family Study. A QFS 1979-ben indult, 3 periódusban valósult meg. Az első szakasz célja volt a fizikai teljesítmény és fittség genetikai háttérének meghatározása, a második fázisban az elhízás és a vonatkozó anyagcsere problémák genetikai faktorai álltak a középpontban (1992-től), míg az utolsó időszakban, 1998-tól a korábban vizsgált résztvevőkkel végeztek egy 5 éves utánkövetéses vizsgálatot. A teljes kutatásban összességében több mint 2000 résztvevő szerepelt, több mint 500 családból (Chaput és mtsai 2014).

Az 1981-ben induló CFS egy reprezentatív kanadai vizsgálat, melyben a fizikai fittség és az életmód állt a középpontban. A kutatásban 23400 fő vett részt, akik közül 18073 főt a családfa vizsgálatba is átemeltek a biológiai kapcsolatok alapján (Pérusse és mtsai 1988).

Ezen a területen a legfontosabb kutatás egyértelműen a HERITAGE tanulmány, mely az aerob terhelésre adott kardiovaszkuláris, metabolikus és hormonális válaszreakciókban szerepet játszó genetikai tényezőkre fókuszál (Bouchard és mtsai 1995).

Az alábbiakban az aerob teljesítménnyel kapcsolatos eredmények kerülnek ismertetésre.

Megállapították, hogy a szubmaximális terhelés során kifejtett erő mértéke szignifikáns összefüggést mutatott a családtagok között (Bouchard és mtsai 1984). Nyilvánvaló hasonlóság mutatkozott azonban akkor is, mikor adoptált, vagy házastársi rokonságról számoltak be, tehát a közös családi környezet is közreműködő tényező. Megállapították, hogy a relatív aerob kapacitással kapcsolatban szintén szignifikáns a



családtagok eredményei között a hasonlóság (Bouchard és mtsai 1986). Az említett három családta kutatás körében vizsgálták még az anaerob teljesítményt, az izom tulajdonságait (állóképessége, ereje, flexibilitása), a motoros koordinációt, a morfológiai jellegzetességeket, a kardiális funkciót és a vázizomzat szerkezetét is.

Az ikervizsgálatok keretein belül elsősorban az erőkifejtés nagysága és teljesítménye, a motoros teljesítmény és az aerob teljesítmény témakörein belül születtek eredmények. A szűk merítési lehetőség feltétlenül korlátozó tényezőt jelent, de valószínűsíthető, hogy a populációk között eltérés tapasztalható a genotípus hatására megjelenő fenotípusos eltérések arányaiban.

Természetesen a rövid/hosszútávú, valamint az akut maximális terhelésekre adott fiziológias válaszok/reakciók témakörében is végeztek familiáris és ikervizsgálatokat.

Az edzhetőséget meghatározó tényezők adják a fizikai munka hatására létrejövő adaptációs válaszkészség egyéni különbségeit. Ezek közé sorolható az életkor, a nem, az edzésmúlt és az örökletes tényezők. A fizikai terhelésre kapott válasz alapján létezik low responder és high responder típusú csoport. Bouchard és munkatársai (1997) igazolták ezt egy 47 egészséges férfivel elvégzett, 15-20 hetes edzésprogramot tartalmazó vizsgálatban. A résztvevők egy csoportjában az edzésprogramot követően kifejezetten jelentős változás volt megfigyelhető a maximális oxigénfelvétel értékében, másoknál pedig vagy egyáltalán nem volt tapasztalható változás az értékben, vagy nem volt számottevő. Az esetek negyedében magyarázható volt az eredmény az alacsony kiindulási maximális oxigénfelvételi kapacitás ( $VO_2max$ ) értékkel, hiszen ebben az esetben nagyobb volt a 20 hetes munkát követő változás. A teljes minta háromnegyedére azonban ez a magyarázat nem vonatkoztatható, tehát a genetikai háttér determináns hatása vitathatatlan (Bouchard és mtsai 1997).

A fizikai jellegek kifejezetten poligénes meghatározottságúak, sok kishatású gén változatait szükséges felmérni a biztosabb következtetésekhez. Több mint 200 egy pontos nukleotid polimorfizmus került meghatározásra, melyek összefüggésbe hozhatók a fizikai teljesítménnyel, míg több mint 79 olyan SNP-t fedeztek fel, melyek az elit sportolói „státuszhoz” kapcsolhatók. Ezen felül elkülöníthetően ötvenkilenc polimorfizmusnak az állóképességi teljesítményben, húsnak pedig az izomerő alakulásában van szerepe. A leggyakrabban vizsgált genetikai markerek közé tartoznak

az állóképességi teljesítménnyel (ACE I, ACTN3, ADRB2, AMPD1, BDKRB2, COL5A1, GABPB1, HFE, KCNJ11, PPARA, PPAR, PPARGC1A, UCP3) és izomerővel (ACE, ACTN3, AMPD1, HIF1A, NOS3, PPARA) összefüggésbe hozott gének, emellett a testösszetétellel (ADRB2, NPY, VDR, LPL, IGF-1, ACE, GDF8), a glükóz és inzulin metabolizmussal (ADRB3) és a haemodinamikai fenotípussal (ADRB2, EDN1, ANG, AGT) kapcsolatos gének.

A sportgenomika területén többnyire élsportolókat vizsgáltak különböző sportágakból, akiket amatőr sportolók és/vagy kontroll személyek paramétereivel hasonlítottak össze.

A kutatások legjelentősebb hányada az állóképességi teljesítménnyel összefüggésben zajlott. Az 1. táblázatban található az e tekintetben leggyakrabban vizsgált 10 gén polimorfizmus.

Sok tanulmány egyedi gén polimorfizmusokkal foglalkozott, melyek kiindulási pontot adtak a további összetettebb vizsgálatokhoz. Ezek eredményei alapján néhány kutatócsoport a rendelkezésre álló génmarkerek együttes elemzésével kedvező poligénes profilt alakított ki (Ruiz és mtsai 2010, Santiago és mtsai 2010), többnyire Williams és Folland (2008) eredeti modelljének alapján, melyet az állóképességi teljesítmény szempontjából tartottak előnyösnek. Ez utóbbi 23 gén polimorfizmust tartalmazott, később jellemzően 5-10 polimorfizmus együttes figyelembevételével zajlottak a vizsgálatok. Esetenként a kombinációkat az eredményesség szempontjából is elemezték (pozíció a világranglistán, országos/nemzetközi bajnoki címek száma) (Gonzalez-Freire és mtsai 2009). Kedvező állóképességi gén polimorfizmus modellt állítottak fel 7 génmarkerrel Grealy és munkatársai is (2015), azzal a céllal, hogy ironman bajnokságon indulókat vizsgáljanak az elért időeredményeik alapján. Megállapították, hogy a kialakított rendszerük nem annyira pontos, hogy jósolható legyen az alapján a résztvevők versenyteljesítési ideje. A genotípus és allélgyakoriságokkal és kombinációkkal foglalkozó tanulmányok mellett több egyéb állóképességi teljesítményt meghatározó, vagy arról képet adó paraméterrel kapcsolatban is készült a gén polimorfizmusok függvényében vizsgálat.

Az ACE (angiotenzin-konvertáló enzim), mint a sporttal, majd az hosszútávú teljesítőképességgel kapcsolatban elsőként elemzett polimorfizmus a legfontosabb a jelöltek közül, részletesen ismertetésre került a következő fejezetben.

1. táblázat: Az állóképességi teljesítménnyel kapcsolatban leggyakrabban vizsgált 10 allél (Ahmetov és Fedotovskaya 2009)

Gén	Polimorfizmus	Allél	Lókusz
ACE	rs4646994 (I/D)	I	17q23.3
PPARA	rs4253778 (G/C)	G	22q13.31
PPARGC1A	rs8192678 (Gly482Ser)	Gly	4p15.1
ACTN3	rs1815739 (R577X)	X	11q13.1
ADRB2	rs1042713 (Gly16Arg)	Arg	5q31-q32
BDKRB2	rs5810761 (+9/-9)	-9	14q32.1-q32.2
HFE	rs1799945 (His63Asp)	Asp	6p21.3
UCP3	rs1800849 C/T	T	11q13
PPARD	rs2016520 T/C	C	6p21.2-p21.1
VEGFA	rs2010963 G/C	C	6p12

A hosszútávú állóképességet ellenpontoszó kiemelkedő gyorsasági teljesítmény genetikai háttere szintén gyakran vizsgált témakör. A megközelítési módszerek megegyeznek az állóképességgel kapcsolatos tanulmányokéval. Az egyes polimorfizmusok elemzése mellett nem ritka a párosítások, kombinációk elemzése, illetve szintén megjelentek a kedvező genetikai profilt felállító, majd azt elemző vizsgálatok (Ruiz és mtsai 2009). A gyorsasági teljesítmény és az erő kifejtés nagyságával kapcsolatban tanulmányozott polimorfizmusok a 2. táblázatban kerültek megjelenítésre.

2. táblázat: Az erő kifejtés és a gyorsasági teljesítménnyel kapcsolatos géneváltozatok (Ahmetov és Fedotovskaya 2009)

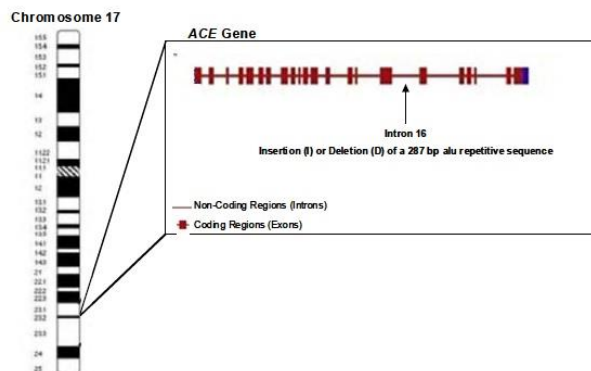
Gén	Polimorfizmus	Allél	Lókusz
ACE	rs4646994 (I/D)	D	17q23.3
ACTN3	rs1815739 (C/T)	C	11q13.1
NOS3	rs2070744 (T/C)	T	7q36
AMPD1	rs17602729 (C/T)	C	1p13
HIF1A	rs11549465 (C/T)	T	14q21-q24
PPARA	rs4253778 (G/C)	C	22q13.31

Az ezt következő alfejezetekben az általunk vizsgált gének kerülnek bemutatásra.

## 2.4. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gén inszerciós és deléciós polimorfizmusa

### Az elhelyezkedés meghatározása

Az ACE gén a 17. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (17q23.2) (1. ábra). Az adott polimorfizmust egy 287 bázispár hosszúságú Alu repetitív szekvencia jelenléte (inszerció, I) vagy hiánya (deléció, D) okozza.



1. ábra: Az ACE gén elhelyezkedése a 17. kromoszómán (Mayne 2006)

### Funkcionális jellemzők

Szimpatikus hatás következtében a vesék juxtaglomeruláris sejtjei elválasztják a renint, ami a keringő vérbe jut. A folyamat sebességét a vér volumene és nyomása határozza meg. Csökkenésük növeli, emelkedésük mérsékli a reninszekrúciót. A plazmában található angiotenzinogénből a renin leválasztja az angiotenzin I-et, majd ezt az ACE gén által kódolt angiotenzin-konvertáló enzim átalakítja angiotenzin II-vé, ami felelős a vértérfogat, az artériás nyomás, az elektrolit egyensúly, valamint a szív és keringési funkciók szabályozásáért (Tanriverdi és mtsai 2005). Az általa átalakított angiotenzin II egy sokfunkciós peptid, többek között a nitrogénmonoxid aktivitás csökkentésének kiemelt mediátora, mely lokális vazokonstrukciót eredményez. Serkentő hatása van az aldosteron szekrúcióra a mellékvesekéreg stimulációján keresztül, így növeli a vérnyomást a só- és vízvisszatartó hatás miatt. Az angiotenzin II serkenti a hipofízisen keresztül a vazopresszin elválasztást, valamint a szomjúságközpontot is ingerli, melyekkel volumen- és vérnyomásnövelő hatást ér el. Az angiotenzin-konvertáló enzim az értágító hatású bradikinin inaktiválásával szintén vazokonstrukciót indukál (Kem és Brown 1990).

Az ACE gén polimorfizmusai hatást gyakorolnak a kódolt enzim szérum és szöveti szintjére. D allél homozigóta esetében a plazma és szöveti ACE szint szignifikánsan emelkedett, összehasonlítva a heterozigóta (ID) és II genotípusokkal. Ez utóbbi (II) esetben az ACE aktivitási szintje fele akkora a DD genotípussal rendelkezőkhöz képest, míg a heterozigótáknál közepes szint mérhető (Sayed-Tabatabaei és mtsai 2006, Bielen és mtsai 1991, Hagberg és mtsai 2002, Sonna és mtsai 2001).

Az I/D polimorfizmust gyakran vizsgálják a gyógyászati területeken, úgymint a diabétesz, az Alzheimer-kór és több kardiovaszkuláris megbetegedés területén. Alapvető funkcióval bír az emberi test működésében, ezért már számos populációra vonatkozóan rendelkezik eredményekkel a tudomány. Bizonyított, hogy a deléciós polimorfizmus összefügg a miokardiális infarktus, a kardiomiopátia, a bal kamra hipertrófia és koronária betegségek emelkedett rizikójával (Danser és mtsai 1995). A kutatások gyorsan elérték az élsport területét is, az ACE génmódosulatok és a fizikai teljesítmény kapcsolatának vizsgálatát megcélozva.

### **Az ACE gén I/D polimorfizmusa és az állóképességi teljesítmény kapcsolata**

Az előző fejezetben leírtak alapján az I allél alacsonyabb szérum ACE szinttel és aktivitással jellemezhető. Ez kisebb mértékű vazokonstrukciót okoz, ami nagyobb teret enged az oxigéndús vér áramlásának az izmok irányában. Ennek a következtében feltételezhető, hogy az I allél kedvezőbb mutáció, s talán előnyösebb az állóképességi sportágak képviselői számára, hiszen esetükben az oxigénigény lehető legteljesebb kielégítése létfontosságú.

1998-ban számoltak be először az ACE polimorfizmusok és a sportteljesítmény kapcsolatáról (Montgomery és mtsai 1998), és ugyanebben az évben publikálták az első eredményeket az ACE gén I allélja és az állóképességi teljesítmény kapcsolatáról is (Gayagay és mtsai 1998). Ausztrál válogatott evezősöket vizsgáltak, és szignifikánsan gyakoribbnak találták az I allél és az II genotípus előfordulását a sportolói csoportban a kontrollcsoporthoz képest.

A megjelent tanulmányok közül sok az allél és genotípus frekvenciákat elemzi. Ezekben az esetekben a vizsgálati csoport elsődlegesen elit sportolókból állt, akik válogatott szinten versenyeznek. Amennyiben sportágra, és/vagy sportági sajátosságokra való tekintet nélkül alakítanak ki sportolói csoportot, és kontroll

részvevőkkel történik az összehasonlítás, nem ritka, hogy nincs különbség a frekvenciákban. Amennyiben azonban a sportolókat tovább bontják például a versenytáv mentén, a különbség az I allél és az II genotípus gyakoriságában is megjelenik. Ez utóbbi egy gyakran alkalmazott módszere a vizsgálatoknak. Több tanulmány is alkalmazta ezt a megközelítést, és mutatott ki különbséget az ACE I allél gyakoriságáról rövid- és hosszútávon versenyzők között.

1999-ben Myerson és munkatársai 495 potenciális olimpiai versenyzőt vizsgáltak a Brit Olimpiai Bizottsággal együttműködve (Myerson és mtsai 1999). A kutatásban résztvevő 91 futóatléta szignifikánsan magasabb I allél ( $p=0,010$ ) és II genotípus ( $p=0,019$ ) gyakorisággal rendelkezett, mint a kontrollcsoport, amit 404 olimpiai szintű versenyző alkotott, 19 különböző sportágból. A versenytáv figyelembevételével vizsgálva az eredményeket, pozitív lineáris trendet lehet megállapítani az I allél gyakoriságában a versenytáv hosszának növekedésével. A sprinterek esetében ( $\leq 200$  m) a D allél frekvenciája magasabb volt, mint a hosszabb távokon versenyzőknél. Ez az első tanulmány, ahol bemutatták, hogy az ACE változatai közül az I allél az állóképességi teljesítménynél, míg a D allél az erő-gyorsasági versenyszámoknál gyakoribb. Szintén hasonló irányelvek mentén zajlott egy 277 japán futóatléta részvételével végrehajtott kutatás, amelyben megállapították, hogy az ACE I allél frekvenciája szignifikánsan emelkedett a versenytáv hosszának függvényében. Majd a sportolókat nemeként vizsgálva azt találták, hogy a nők esetében az előbbi összefüggés nem kimutatható, ám a férfiaknál továbbra is szignifikáns a kapcsolat a két mutató között (Min és mtsai 2009). A nemekénti bontás nem alapvető módszere a tanulmányoknak, számtalan esetben nem jelenik meg az eredményekben. A versenyzők táv szerinti csoportosítása viszont megfigyelhető Tsianos és munkatársai (2004) vizsgálatában is. A felmérés elit úszókkal zajlott, kettéválasztva őket rövid- és hosszútávon versenyzőkre. Az ACE I/D polimorfizmusokkal kapcsolatban azt találták, hogy a genotípus gyakoriságok szignifikánsan különböztek a két csoportban, az II genotípus nagyobb arányban jelent meg a hosszútávúszóknál. Az I allél frekvenciája szintén magasabb volt ebben a csoportban, mint a rövidtávon versenyzőknél (Tsianos és mtsai 2004).

Cięszczyk és munkatársai (2009) lengyel mintán mutattak rá szignifikáns különbségre az I allél gyakoriságában evezősök és a kontrollcsoport között. Akárcsak egy

közelmúltbeli szintén lengyel tanulmány, ahol már kibővített elemszámmal (121 evezős) erősítették meg ezt az eredményt (Jastrzebski és mtsai 2014). Evezősökkel végeztek vizsgálatot horvát (Jelakovic és mtsai 2000) és orosz kutatók is (Ahmetov és mtsai 2008), szintén pozitív eredménnyel.

Spanyol elit sportolók körében (25 kerékpáros, 20 hosszútávfutó, 15 kézilabdázó) is magasabb volt az I allél jelenléte, mint a kontrollcsoportban (Alvarez és mtsai 2000).

Az előbbiekkal megegyezően erős összefüggést tapasztalt az ACE I/D polimorfizmus és az állóképességi teljesítmény között Scanavini munkacsoportja is, akik olasz olimpiai kandidánsokat vizsgáltak (Scanavini és mtsai 2002). Az általuk kialakított 3 csoportban az II genotípus a következőképp jelent meg: az aerob jellegű sportágban versenyzők 30,3%-ában, az anaerob jellegű sportágot űző sportolók 5,3%-ában, míg a kontrollcsoport 12,5%-ában.

Az Ironman versenyek az egyik legkiemelkedőbb állóképességi teljesítményt megkívánó sportnak minősülnek. Ezért is jelentős Collins és munkatársainak (2004) vizsgálata, melyet a 2000-es és 2001-es Dél Afrikai Ironman Triatlon résztvevőinek körében végeztek. Szignifikáns lineáris trendet tapasztaltak az ACE I allél eloszlásban a leggyorsabbak (51,5%), a leglassabb 100 célba érkező (47,5%) és a kontrollcsoport (42,2%) között.

Előbbiekkel ellentétben azonban több tanulmányban nem találtak összefüggést az ACE I/D polimorfizmus és az állóképességi teljesítmény között.

Taylor és munkatársai (1999) 120 kaukázusi (ausztrál) válogatottat emeltek be a vizsgálatukba, kizárólag olyan sportágakból, melyeknél a kiváló szintű aerob állóképesség alapfeltétele a teljesítménynek. A kontrollcsoporttal való összehasonlítás során nem volt különbség a két minta között az ACE genotípusok szempontjából. A DD genotípus frekvenciája a sportolók esetében 30%-os, a kontrollcsoportban 29%-os volt, míg az II genotípus esetében mindössze 0,5%-os különbség volt a két csoport között (sportolók: 22,5%; kontroll: 22%). Hasonló eredményre jutottak Rankinen és munkatársai (2000) az akkori tanulmányok közül az egyik legnagyobb elemszámú (n=192) vizsgálatukban. A kutatást szintén élsportolókkal (biatlonisták, hosszútávfutók, sífutók, országúti kerékpárosok) végezték és az I allél frekvenciája – akárcsak az előbbi vizsgálatban –, nem volt gyakoribb a sportolóknál. A következtetésben ennek alapján

megfogalmazták a lehetőségét annak, hogy nincs kapcsolat az ACE I/D polimorfizmusok frekvenciája és az állóképességi teljesítmény között. A kelet-afrikai hosszútávfutók mindig a világ élvonalába tartoztak, vagy uralták azt. A sikereik örökléstani háttere mindmáig szinte teljesen felderítetlen. Scott és munkatársai (2005) figyelme ezért a kenyai hosszútávfutók irányába fordult az ACE gén polimorfizmusainak vizsgálatakor. A molekuláris biológiai kutatásokat 221 kenyai nemzeti szintű sportoló, 70 nemzetközi versenyző és 85 kontroll személy bevonásával kezdték meg. A polimorfizmus elemzés során az ACE I/D genotípusokat nem tudták összefüggésbe hozni az élsportolói státusszal kenyai mintán. A kutatócsoport etióp mintán is elvégezte a vizsgálatot, ahol 4 versenyzői csoportot alakítottak ki:

1. élvonalbeli hosszútávfutók az etiópai válogatottból, 5 km és maratoni táv közötti specializációval (n=76)
2. demográfiailag megegyező kontrollcsoport (n=410)
3. az etióp populációt képviselő kontrollcsoport (n=317)
4. a gyorsasági/sprint és erő-domináns atlétikai számokban versenyző etióp válogatottak (n=38)

A hosszútávfutók ACE genotípusainak aránya nem különbözött szignifikánsan egyik csoporthoz viszonyítva sem (II: hosszútávfutók: 15,8%, demográfiailag kiemelt kontroll: 8,8%, kontroll: 7,6%, sprint és erő-domináns sportágak képviselői: 10,5%). A szerzők ezekkel az eredményeikkel még jobban megerősítették a korábbi következtetésüket, miszerint az ACE I/D polimorfizmus nem áll összefüggésben a kiemelkedő állóképességi teljesítménnyel (Ash és mtsai 2011).

Mexikói maratonfutók körében szintén zajlott vizsgálat az ACE I/D polimorfizmusokkal kapcsolatban (Lopez-Taylor és mtsai 2010). A 437 fős vizsgálati minta minden tagja legalább 2 alkalommal lefutotta a maratoni távot versenyen, őket a következőképp választották ketté:

1. „sportolói csoport” – eredményeik alapján a felső harmadban végeztek (nők n=88, férfiak n=111),
2. „kontrollcsoport” – eredményeik alapján az alsó harmadban végeztek életkoruknak és nemüknek megfelelően (nők n=96, férfiak n=142).



Az ACE genotípusok megoszlásában szignifikáns különbség nem volt kimutatható a két csoport között és a két nem között sem, ahogy az ACE allélfrekvenciákban sem találtak szignifikáns eltérést.

Az utóbb ismertetett negatív eredmények ellenére nagy részben magyarázható az ACE I allél gyakoribb megjelenése az állóképességi sportágakban. Leírták, hogy az ACE II genotípussal rendelkező személyekben az I-es típusú izomrostok aránya nagyobb más genotípusokhoz képest (Zhang és mtsai 2008). Az II genotípus többnyire magasabb maximális oxigénfelvételi értékekkel jár együtt, akár sportolók, akár nem sportolók esetében (Hagberg és mtsai 2002, Goh és mtsai 2009). Előbbi genotípussal rendelkezőknél a perifériás szöveti oxigenizáció magasabb a fizikai terhelés során (Kanazawa és mtsai 2002), sportolók esetében edzés hatására kedvezőbb az aerob válasz (Defoor és mtsai 2006), valamint fokozottabb a kardiális és maximális teljesítmény (Ahmetov és mtsai 2008, Hagberg és mtsai 2002). A jelenlegi ismeretek alapján az I allél jelenléte több élettani előnnyel jár az állóképességi sportolóknak, mint a D allél.

Az allél és genotípus gyakoriságokat vizsgáló kutatásokban a kiemelkedő nemzeti, nemzetközi és olimpiai szintű sportolókra fókuszáltak. Néhány tanulmányban jól megfigyelhető, hogy nem mutatható ki különbség az allélfrekvenciákban a kontrollesoportokhoz viszonyítva, amennyiben a sportolók egy közös csoportot alkotnak (sprint, erő-domináns és állóképességi sportágak). Amint a legkiemelkedőbb, az elit sportolókat tovább bontják a versenyszámuk hossza szerint, a különbség az I allél és az II genotípus előfordulásában növekszik.

#### **Az ACE gén I/D polimorfizmusa és az erő-domináns teljesítmény kapcsolata**

A korábbi fejezetben ismertetettek szerint az ACE gén D allélja magasabb angiotenzin-konvertáló enzim aktivitással jár együtt. Williams és munkatársai (2005) megállapították, hogy a keringő ACE aktivitás szignifikánsan korrelál a quadriceps izom izometriás és izokinetikus erejével. A négyfejű combfeszítő izom erejét 81 edzetlen férfinál vizsgálták, majd 44 közülük részt vett egy 8 hetes, célzottan a vizsgált izomra ható dinamikus erősítő edzésprogramban. Az ACE aktivitást vénás vérmintákból határozták meg, melyeket a programot megelőzően, s azt követően vettek a résztvevőktől. A kezdeti ACE aktivitás szignifikánsan korrelált az adott izom izometriás

és izokinetikus erejével, azonban az edzésprogramot követően nem találtak szignifikáns változást az enzim aktivitásával kapcsolatban.

Önmagában az erőedzésre adott fiziológiás válasz igencsak egyénfüggő, ezért is szükséges a kérdés sokoldalú megközelítése. Egészséges férfiak (n=33) részvételével (akik még sosem végeztek erőfejlesztő hatású edzést) az ACE genotípusok alapján elkülönítve a változások közötti különbséget vizsgálták 9 hetes specifikus (izometriás vagy dinamikus) edzés hatására a quadriceps izomzat erejében (Folland és mtsai 2000). Szignifikánsan nagyobb izomerő növekedést tapasztaltak a D allél birtokában lévő, izometriás edzést végző személyeknél, mint az I alléllal rendelkező társaik esetében. A következő tanulmány szintén genotípusonként tanulmányozta az intervenció hatására bekövetkező változásokat. Giaccaglia és munkatársai (2008) vizsgálatában idősebb résztvevőkkel (n=213,  $\geq 60$  év, BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>) végeztek izomerő-méréseket egy 18 hónapos edzésprogram (gyaloglás, kis súlyokkal emelések; 3x1 óra/hét) előtt és után, az ACE genotípusok analizálásával együtt. A kezdeti méréseknél nem tapasztaltak összefüggést a genotípus és a fizikai teljesítmény között, a 1,5 éves aktivitás azonban nagyobb izomerő növekedést eredményezett a DD genotípussal rendelkezőknél a quadriceps izomzatban.

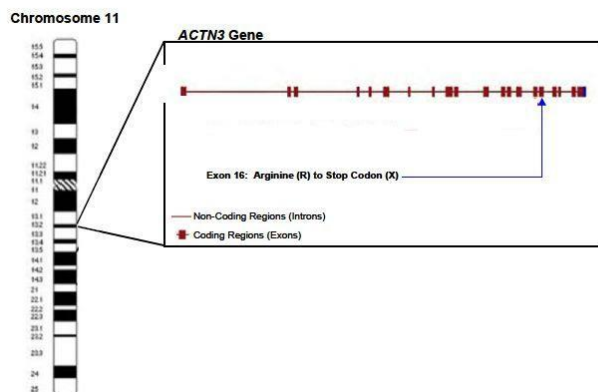
A D allél jelenlétét a sportolókkal végzett kutatásokban is próbálták összekapcsolni az nagyobb izomerőt igénylő és a gyorsasági sportágakkal. Myerson és munkatársai (1999) az egyik első ACE polimorfizmusokkal foglalkozó publikációban röviden kitérnek a D allél feltehetően előnyös jelenlétére az erő-orientált sportágakban. A kutatásban a sprinterek D allél gyakorisága 62% volt, mely magasabb a tanulmányban résztvevő hosszútávfutók és kontrollcsoport eredményeinél (Myerson és mtsai 1999).

Egy orosz atlétákkal végzett vizsgálatban 449 kontroll személyt és 217 sportolót emeltek a mintába, majd utóbbiakat többek között a versenyszámuk hossza alapján csoportosították (Nazarov és mtsai 2001). Az 1 percnél rövidebb ideig tartó számok kerültek a rövidtávú sportok közé, 1-20 perc közöttiek a középtávúakhoz, míg a 20 perc feletti versenyszámok a hosszútávúakhoz. A rövidtávú csoportnak szignifikánsan magasabb D allél frekvenciája volt a kontrollcsoportéhoz képest. A szerzők kiemelik még a homogén csoportok fontosságát, mivel a valós különbségeket nem lehet vegyes összetételű sportágak mintáján bemutatni.

## 2.5. Az alfa-actinin-3 gén R/X polimorfizmusa

### Az elhelyezkedés meghatározása

Az alfa-actinin-3 gén (ACTN3) a 11. kromoszómán helyezkedik el (11q13-q14). A gén 16-os exonjában egy nonszensz mutáció citozin-timin báziscserét okoz, ezzel egy stop kodon (X) kialakulásához vezet, ezt nevezzük R577X polimorfizmusnak (rs1815739). A folyamat két lehetséges megjelenési formája a funkcionális R allél (mely egy Arg kódolását jelenti), valamint az  $\alpha$ -aktinin-3 fehérje hiányát okozó X allél (2. ábra). Az XX genotípus az említett fehérje teljes hiányát okozza (North és mtsai 1999).



2. ábra: Az ACTN3 gén elhelyezkedése a 11. kromoszómán  
(<http://kohlmannngen677s13.weebly.com/dna.html>)

### Funkcionális jellemzők

A harántcsíkolt izomzat összehúzódásra képes egységei a miofibrillumok, melyeket ismétlődő szarkomerek rendszere alkot. Ezek alapegységei a vékony (aktin), és a vastag (miozin) filamentumok. A miofibrillumokban merőlegesen helyezkednek el a Z-vonalak, melyek fontos strukturális alkotóelemei az  $\alpha$ -aktinin fehérjék is. Az  $\alpha$ -aktininek aktin kötő fehérjék, összekapcsolják az aktin kötegekben párhuzamosan futó aktin filamentumokat. Funkciójuk rögzíteni a vékony filamentumokat, és segíteni a miofilamentumok kontrakcióját azáltal, hogy strukturális támogatást biztosítanak az erőátvitelhez az izomrostok aktiválódásakor. Az  $\alpha$ -aktinin-3 jelenléte csökkentheti az izomkontrakció által okozott esetleges károsodásokat (North és mtsai 1999, Blanchard és mtsai 1989).

Emlős sejtekben megkülönböztetünk több aktin izoformát: a hattagú géncsalád bizonyos génjei az izomszövetek aktinját kódolják, mások termékei pedig ubikviter fehérjék, melyek különféle szövetek mikrofilamentum szerkezeteit alkotják. Az emberben két gén (az ACTN2 és az ACTN3) kódolja az  $\alpha$ -aktinin-2 és  $\alpha$ -aktinin-3 vázizom izoformát (Beggs és mtsai 1992). Ezeknek fontos szerepük van a szarkomerek sértetlenségének fenntartásában, strukturális, jelző és anyagcsere proteinek széles spektrumával vannak kölcsönhatásban, valamint statikai feladatot látnak el a miofibrilláris rendszerben. Az ACTN2 bármilyen típusú izomrostban kifejeződik, mi több, a szívizomban és az agyban is. Az ACTN3 expresszió azonban a II-es típusú izomrostokhoz kötött, melyek a nagy sebesség melletti erőteljes kontrakcióért felelősek (North és Beggs 1996).

Mills és munkatársai (2001) bizonyították, hogy az átlag populációra  $\alpha$ -actinin-3 hiány a jellemző, amit a homozigóta stop kodon okoz az ACTN3 (R577X) génben. A struktúrfehérje ennyire széles körű hiánya miatt több vizsgálatot is végeztek ezen a téren. Feltételezték, hogy az  $\alpha$ -actinin-2 képes kompenzálni az  $\alpha$ -actinin-3 hiány okozta veszteséget a II-es típusú izomrostokban, bár nem jelenik meg válaszreakcióként a szervezetben a fokozott az  $\alpha$ -actinin-2 szint. Megfejtették, hogy az  $\alpha$ -aktinin-2 fehérje aminosav szekvenciája nagy százalékban azonos (80%) a 3-as izoformáéval, és – a korábban említetteknek megfelelően – mindkét típusú izomrostban megtalálható. Ez ismét arra engedett következtetni, hogy a 3-as izoforma funkcionálisan nélkülözhető, hiányakor az  $\alpha$ -aktinin-2 képes kompenzálni, és így nem alakul ki patológiás fenotípus (North és mtsai 1999).

Ellentétben az előbbiekkal, számos átlagos populációval és élsportolókkal végrehajtott kutatás, valamint egerekkel végzett kísérlet megerősítette, hogy az ACTN3 fehérje funkcionálisan nem redundáns, tehát a 2-es izoforma nem képes teljes mértékben kiegyenlíteni a hiányt. Bizonyításra került az is, hogy az  $\alpha$ -aktinin-3 jelenléte vagy hiánya befolyásolja a harántcsíkolt izomzat teljesítményét (Mills és mtsai 2001).

### **Az ACTN3 gén polimorfizmusok és a sport kapcsolata**

Az  $\alpha$ -actinin-3 hiányos genotípus (577XX) előfordulása más-más populációknál nagy eltérést mutat. A frekvenciája ázsiai populáció esetén 25%-os, 1%-nál alacsonyabb az afrikai Bantu népeknél, míg az európaiak körében ~18%.

A világon hozzávetőlegesen 1 milliárd ember nem rendelkezik  $\alpha$ -actinin-3 fehérjével. Ez a visszafogott jelenlét növeli a lehetőségét annak, hogy bizonyos környezeti körülmények mellett az adott genotípus eltérő feltételeket adhat a kondicionális képességek fejlesztése területén (Mills és mtsai 2001).

A gyors rostok aránya és nagy sebesség melletti összehúzódó képessége, a mozdulat- és mozgásgyorsaság, valamint az edzésadaptáció minősége örökletesen erősen meghatározott (Rankinen és mtsai 2002). A tudomány jelenlegi állása szerint ebben a genetikai „elve elrendelésben” szerepe lehet az ACTN3 gén R/X polimorfizmusának. Kétség sem fér hozzá, hogy extrém emberi teljesítményeknél tanulmányozhatók legszembetűnőbben az izom funkcionális teljesítőkéességét befolyásoló hatások, ennek nyomán leggyakrabban élsportolói mintán vizsgálták az ACTN3 genotípusokat.

### **Az ACTN3 gén R/X polimorfizmusa és az erő/gyorsaság**

Az ACTN3 gén R/X polimorfizmusa és a sportteljesítmény összefüggésére először Yang és munkatársai (2003) mutattak rá. 14 különböző sportágból, 301 kaukázusi élvonalbeli sportolót vizsgáltak és 436 fős kontrollcsoporttal hasonlították össze az eredményeket. A kutatásban erő-gyorsaság-domináns (n=107), illetve állóképességi (n=194) sportágban versenyzők vettek részt. Az elemzést követően szignifikáns összefüggést tapasztaltak az ACTN3 R polimorfizmusa és a fizikai teljesítmény között. A rövidtávfutóknál magasabb R allél frekvenciát tapasztaltak, mint a kontrollcsoportban. Az állóképességi sportolók XX genotípusának gyakorisága viszont magasabb volt összehasonlítva a kontrollcsoport eredményeivel, ez a különbség azonban kizárólag a nők esetében bizonyult szignifikánsnak. Erő, gyorsasági és állóképességi teljesítmény alapján csoportosítva a sportolókat, szignifikáns különbséget tapasztaltak a genotípusok gyakoriságában. Vélhetően erre vezethető vissza, hogy nem találtak különbséget az allélfrekvenciák között a teljes sportolói mintát párosítva a kontrollcsoporttal. Nők esetében az RX genotípus gyakorisága a rövidtávfutókban magasabb, az állóképességi sportolóknál pedig alacsonyabb volt, mint azt a szerzők feltételezték. Férfiak esetében ilyen eltérést nem találtak.

Számos vizsgálat ugyancsak alacsonyabb ACTN3 XX genotípus gyakoriságot állapított meg sprintereknél és erő-domináns sportágak versenyzőinél.

Finn kutatók állóképességi (n=52) és gyorsasági (n=89) számokban versenyző élsportolói mintán vizsgálták az ACTN3 genotípusokat (Niemi és Majamaa 2005). Az XX genotípus frekvenciája magasabb volt, míg az RR gyakorisága alacsonyabb az állóképességi sportolóknál, a legkimagaslóbb eredményekkel rendelkező sprinterek közül pedig senki sem rendelkezett a homozigóta X genotípussal.

Görög elit atléták körében is vizsgálták az R577X mutációt. Mind az allél, mind a genotípus frekvenciák szignifikánsan különböztek a legjobb erő-domináns sportágak versenyzői és a kontrollcsoport között (RR 47,94% vs. 25,97%). A sprint versenyzőknél előbbi genotípus gyakorisága 73,53%-os, tehát ebben az esetben még kifejezettebb a különbség (Papadimitriou és mtsai 2008).

Az Amerikai Egyesült Államokban 668 kaukázusi és 208 afro-amerikai elit szintű testépítőt és súlyemelőt hasonlítottak össze kontrollcsoporttal. Az ACTN3 XX genotípus gyakorisága a sportolóknál mindössze 6,7%-os, míg a kontrollcsoportban 16,3%-os volt, a két csoport között szignifikáns különbség volt. A kaukázusi sportolók esetében 9,7% volt a frekvencia a megfelelő kontroll személyek 19,9%-os gyakoriságával szemben, a különbség szintén szignifikáns a csoportok között. A afro-amerikai sportolók egyike sem hordozta az XX genotípust. Ebben a kutatásban is megerősítették, hogy az X allél elit erő-domináns sportágban versenyző sportolóknál alulreprezentált, nem segíti a kiemelkedő izomerő-teljesítményt (Roth és mtsai 2008).

Nagy izomerőt igénylő sportágakban versenyző orosz sportolókkal végzett felmérésben azt tapasztalták, hogy mind az ACTN3 XX genotípus, mind az X allél szignifikánsan alacsonyabb gyakoriságú volt a sportolóknál, mint a kontrollcsoportban (Druzhevskaya és mtsai 2008).

Japán atléták körében is zajlott vizsgálat 299 élsportoló és 649 kontroll személy bevonásával. A sprinterek és a nehézatléták csoportjában szignifikánsan magasabb RR és RX genotípus gyakoriságot tapasztaltak a kontrollcsoport eredményeinél, míg az állóképességi versenyzőkkel összehasonlítva az utóbbiakat, nem volt különbség a frekvenciák között. A sprinterek közül szignifikánsan jobb egyéni csúcsokkal rendelkeztek azok, akiknek ACTN3 RR vagy RX genotípusuk volt (Mikami és mtsai 2014).

Izraelben vizsgálták 137 futó, 91 úszó és 217 kontroll személy ACTN3 polimorfizmusát, ahol a két sportág versenyzőit rövidtávon és hosszútávon indulókra osztották. A futók esetében szignifikáns különbséget találtak az RR genotípus és az R allél gyakoriságában is a táv szerinti csoportok között, illetve ezek viszonyításakor a kontrollcsoporthoz. Az RR genotípus és az R allél megjelenése a hosszútávú versenyzőknél volt a legalacsonyabb. Az úszók között nem volt megfigyelhető ehhez hasonló különbség (Ben-Zaken és mtsai 2015). Egy 975 koreai résztvevővel végzett vizsgálatban az erő/sprint domináns sportági csoportban az XX genotípus gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporttal összehasonlítva, valamint kiemelve kizárólag a sprintereket, a különbség szintén szignifikáns a kontrollcsoporthoz képest (Kim és mtsai 2014).

Vannak tanulmányok, melyekben nem sikerült bizonyítani az ACTN3 R577X polimorfizmus és a fizikai teljesítőképesség kapcsolatát. Coelho és munkatársai (2015) brazil profi utánpótláskorú (U17 és U20) labdarúgókkal végeztek izomerő, gyorsasági és állóképességi állapotfelmérő tesztekkel, a résztvevőket pedig az ACTN3 genotípusok és allélok alapján is csoportosították. Egyetlen fizikai teszt eredménye és egyik genotípus/allél között sem találtak kapcsolatot (Coelho és mtsai 2015). Jamaikai (n=116) és afroamerikai (n=114) sprinterek ACTN3 genotípusainak előfordulását hasonlították ugyanilyen származású kontrollcsoportokéhoz (jamaikai n=311, afroamerikai n=191). A csoportok nem különböztek az ACTN3 genotípus frekvenciák tekintetében (Scott és mtsai 2010).

Yang és munkatársai (2007) afrikai mintán végeztek az R577X polimorfizmussal kapcsolatban kutatást. Az X allél frekvenciája extrém alacsony volt a kenyai és nigériai mintában (1% homozigóta), az etióp mintán ugyanez magasabb (11% homozigóta), de az eredmények között nem találtak különbséget a kontrollokhoz viszonyítva sem. Az ACTN3 R577X polimorfizmusról az állóképességi teljesítménnyel összefüggésben is készültek tanulmányok, melyek nem azonosítottak kapcsolatot ezen a téren.

A Genathlete kutatás keretén belül vizsgálták különböző nemzetiségű állóképességi sportolók (Észak-Amerika, Finnország, Németország) és kontrollcsoport bevonásával az ACTN3 polimorfizmusokat. A genotípus frekvenciákban a csoportok között nem

találtak különbséget, így megállapították, hogy ez a polimorfizmus nincs összefüggésben az állóképességi teljesítménnyel (Döring és mtsai 2010).

Muniesa és munkatársai vizsgálatában (2008), melyet 123 kontroll személy, 50 profi kerékpáros, 52 olimpikon futó és 39 elit evezős részvételével végeztek, szintén nem találtak kapcsolatot az R577X polimorfizmussal egyik csoport esetében sem, és különbség sem volt a csoportok között. Ironman triatlon versenyzők ACTN3 genotípusait vizsgálták egy másik kutatásban, ahol sem az allél-, sem a genotípus gyakoriságban nem találtak különbséget a kontrollcsoport eredményeihez képest (Saunders és mtsai 2007).

### **Az ACTN3 és a fizikai teljesítmény**

#### Izom anyagcsere

Az ACTN3 Knock-out egerek izomzatában az aerob anyagcsere két markerének, a NADH-tetrazolium reduktáz és a szukcinát-dehidrogenáz enzimek aktivitása nagyobb, mint a kontroll egerek esetében. További elemzések csökkent aktivitást állapítottak meg az anaerob glikolitikus, míg növekedett aktivitást az aerob oxidatív folyamatokban. Legkifejezettebb a laktát-dehidrogenáz enzim csökkent szintje volt az ACTN3 KO egerekben. A zsírsav-oxidáció folyamatában résztvevő két enzim aktivitása 30-42%-kal volt magasabb, valamint a mitokondriális enzimek szintje szintén 22-39%-kal emelkedett ezekben az egerekben (MacArthur és mtsai 2007, 2008).

#### Izomerő és robbanékonyság

Az  $\alpha$ -aktinin-3 fehérje hiánya statisztikailag szignifikáns, de biológiailag nem jelentős elmaradást okoz az izomerő nagyságában akár az emberek, akár az egerek esetében. Meg kell jegyezni azonban, hogy az izomerő mértéke ACTN3 hiányos állapotban is a normál tartományba esik mindkét faj esetében.

Moran és munkatársai (2007) görög serdülő fiúkkal (n=525) futtattak 40 méteres sprinteket, és azt tapasztalták, hogy az XX genotípussal rendelkezőknek szignifikánsan hosszabb idő kellett a táv teljesítéséhez. Az RR homozigóta fiúk időeredménye szignifikánsan jobb, mint a heterozigótáké, akik viszont az XX genotípusúaknál voltak szignifikánsan gyorsabbak.



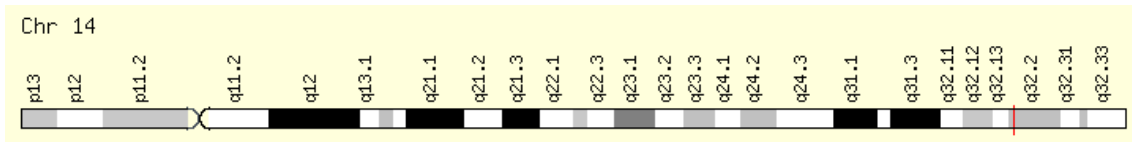
Lengyel férfisportolók fizikai képességeit vizsgálták az ACTN3 R577X polimorfizmussal összefüggésben Orysiak és munkatársai (2015). A „két lépés lendületszerzés után páros lábú felugrás” tesztnél mind a súlypontemelkedésben, mind az erőplatóval mért teljesítményben az RR genotípussal rendelkezők szignifikánsan jobban teljesítettek a másik két genotípussal rendelkező társaiknál. A tíz különböző izomcsoport izomerejét megmérő tesztek eredményei között nem találtak összefüggést az ACTN3 R577X polimorfizmussal. A konklúzió szerint a dinamikus mozgásokra markánsabb hatása lehet az ACTN3 genotípusoknak, mint a statikus izomerőre. Az ACTN3 R577X polimorfizmussal kapcsolatos eredmények bizonyítják az RR genotípus összefüggését a sprint és az erő-domináns teljesítménnyel az európai populáció körében, de az X allél esetleges kapcsolatát az állóképességgel nem támasztják alá (Alfred és mtsai 2011).

Ma és munkatársainak metaanalízise (2013) több, mint 400 publikációt dolgozott fel, melyek az ACE és/vagy az ACTN3 polimorfizmusokkal foglalkoztak. Ezek közül kiemelve a releváns cikkeket, a tanulmány 48 válogatott publikáció alapján született, melyek finomabb összefüggéseket próbáltak felfedezni az ACE II genotípus és az állóképességi teljesítmény, valamint az ACTN3 R allél és a nagyobb erő kifejtéssel, illetve a gyorsasági teljesítménnyel kapcsolatban.

## 2.6. A 2. típusú bradikinin receptor génjének +9/–9-es polimorfizmusa

### Az elhelyezkedés meghatározása

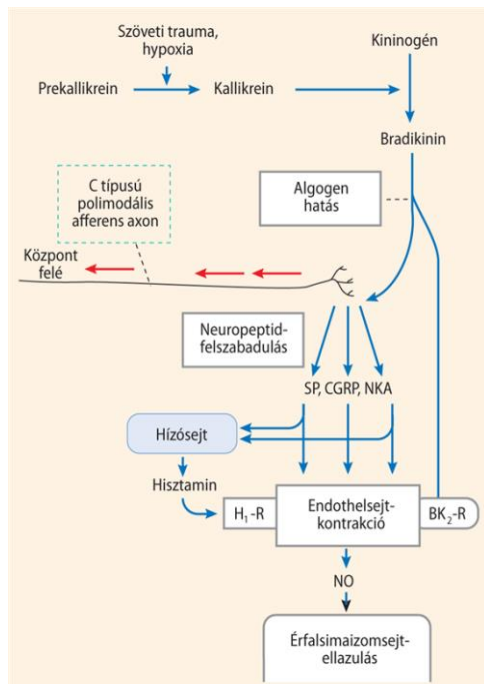
A 2. típusú bradikinin receptor génje (BDKRB2) a 14. kromoszómán helyezkedik el (14q32.1-q32.2) (3. ábra). A polimorfizmust a gén 1-es exonján egy 9 bázispárból álló szakasz jelenléte (+9), vagy hiánya (–9) okozza (rs5810761) (Braun és mtsai 1996).



3. ábra: A 2. típusú bradikinin receptor génjének elhelyezkedése a 14. kromoszómán (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDKRB2>)

### Funkcionális jellemzők

A bradikinin erőteljes értágító hatású polipeptid. Serkenti az agy, a vesék, a koszorúerek és a bőr vérkeringését. Növeli a kapillárisok falának permeabilitását, mely által az intravaszkuláris térből plazma áramlik az intersticiális térbe. A bradikinin segíti a fehérvérsejtek mozgását, így szerepe van a gyulladásos folyamatokban. Előbbiek mellett serkenti a hisztamin felszabadulását is.



A kininek a kallikrein (intersticiális fehérjebontó enzim) hatására kininogénekből (intersticiális plazmafehérjék) jönnek létre. Egészséges szövetekben a kallikrein inaktív alakban van jelen, csak bizonyos traumák hatására aktiválódik. A kallikrein peptideket hasít le a kininogénekből, például a bradikinin, mely reagál a 2. típusú bradikinin receptorral (melyet a BDKRB2 gén kódol) és nitrogénmonoxidot szabadít fel az endothelsejtekből, ami tágítja az ereket (4. ábra). A kallikrein-kinin rendszer így szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában is (Fonyó 2011, Burch és Kyle 1992).

4. ábra: A kallikrein-kinin rendszer folyamatábrája (Fonyó 2011)

A 2. típusú bradikinin receptor gén aktivációja serkenti a terhelés alatt a vázizom glükóz felvételét, valamint javít az izmok vérellátottságán (Dietze és mtsai 1996, Henriksen és mtsai 1999). A -9 allél, a +9-essel szemben, fokozza a gén transzkripcióját (Braun és mtsai 1996) és jelentősebb a receptor mRNA expresszió (Lung és mtsai 1997). Kiemelten vizsgálták ezt az inszerciós/deléciós polimorfizmust a fizikai aktivitással összefüggésben, de szintén tanulmányozták a magas vérnyomással és egyéb kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatban (Hallberg és mtsai 2003, Fu és mtsai 2004).

### **A BDKRB2 polimorfizmusok és a sportteljesítmény kapcsolata**

Williams és munkatársai 73 férfi és 42 nő részvételével zajló tanulmányukban a BDKRB -9 allélját az izomkontrakció fokozott hatékonyságához (egységnyi teljesítményleadás alatti energiafelhasználás a terhelés alatt) kapcsolták. Ugyanebben a tanulmányban 91 brit futóatlétát is vizsgáltak, és lineáris trendet találtak a -9-es allél gyakorisága és a táv növekedése között. Az allél előfordulása és a távok hossza a következőképp alakult:  $\leq 200$  m: 38,2%; 400-3000 m: 41,2%;  $\geq 5000$  m: 56,9% (Williams és mtsai 2004).

Saunders és munkatársai (2006) 2000-ben és 2001-ben a Dél-Afrikai Ironman Triatlon sporteseményeken célba érők közül vizsgáltak meg 443 kaukázusi férfit, és azt tapasztalták, hogy körükben a -9/-9 genotípus gyakoribb volt, mint a kontrollcsoportnál (n=203). Amikor különválasztották az atlétákat az időeredményeik alapján, az első harmadban végzők genotípus frekvenciája különbözött csak szignifikánsan a kontrollcsoporttól, míg a középső és utolsó harmadban célba érő versenyzőkkel kapcsolatban ez nem mondható el.

Egy tanulmányban több gén polimorfizmusát vizsgálták 175 görög sportolónál. A nők esetében a BDKRB2 +9/+9 genotípus szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő, mint a -9/-9 változat. Egyéb kapcsolatot nem találtak a kutatók a felmért változók közt, de ennek oka lehet a heterogén összeállítású sportolói minta (úszás, röplabda, kézilabda, hosszútávfutás) (Sgourou és mtsai 2012).

Néhány tanulmányban nem találtak összefüggést a BDKRB2 rs5810761 polimorfizmus és a fizikai teljesítmény között.

Izraelben 155 nemzetközi és/vagy nemzeti szinten versenyző élsportolóval végeztek vizsgálatot, akik közül 74-en hosszútávfutók, 81-en pedig sprinterek voltak. A BDKRB2 genotípusok előfordulása között nem volt különbség a csoportok között, sem a kontrollcsoporthoz történő viszonyításnál. Mikor a versenytáv alapján létrehozott csoportokon belül a nemzetközi szinten versenyzőket hasonlították az országos versenyeken indulókhöz, szintén nem tapasztaltak különbséget a frekvenciákban (Eynon és mtsai 2011).

Egy tanulmányban 302 lengyel és 822 orosz atléta BDKRB2  $-9/+9$  polimorfizmusát vizsgálták, előbbieket 4 csoportba sorolták a sportágakhoz szükséges domináns kondicionális képességek alapján. A genotípusokban és az allélfrekvenciákban nem volt különbség a lengyel és az orosz minta között, valamint a BDKRB2 változatok és a sportteljesítmény összefüggése sem volt felfedezhető ezen a mintán (Sawczuk és mtsai 2013).

Előbbi eredményeket megerősíti egy másik tanulmány, melyben a 157 legjobb lengyel úszónál elemezték az rs5810761 polimorfizmust. Nem volt különbség sem a genotípus, sem az allélmegoszlásban a hosszútávúszókat hasonlítva a sportolói és a kontroll mintához. Táv szerint megkülönböztetve a versenyzőket szintén nem tapasztaltak különbséget a frekvenciák között. A lengyel mintákon elvégzett kutatások nem erősítették meg a BDKRB2  $+9/-9$  polimorfizmus és az állóképességi teljesítmény lehetséges összefüggését (Grenda és mtsai 2014b).

## **2.7. Gén polimorfizmusok közös vizsgálata**

### **Az ACE és az ACTN3 kombinációja**

Tanulmányok alapján az ACE DD genotípus feltételezhető előnnyel jár a rövidtávú aerob teljesítmény fejlesztésénél (Cam és mtsai 2007). Más kutatások szerint a quadriceps izomban, izometriás erősítő edzés hatására a D alléllal rendelkezők nagyobb javulást értek el társaikhoz képest (Charbonneau és mtsai 2008). Végül, több vizsgálatban bizonyították a D allél és az erő-domináns teljesítmény összefüggését, az I allél és az állóképesség összefüggése mellett (Bray és mtsai 2009).

Az ACTN 577R allél és 577RR genotípus az erő-domináns sportágak élvonalbeli versenyzői körében gyakrabban előforduló változatai a génnek, mint az 577X allél és a

másik kettő, X allélt tartalmazó genotípus (Yang és mtsai 2003, Niemi és Majamaa 2005, Ciężczyk és mtsai 2011). Továbbá összefüggést találtak az R allél és a nagy teljesítményű izomkontrakció képessége között (Clarkson és mtsai 2005). Az ismert eredmények alapján az ACE D és az ACTN3 R allélpár jelenléte előnyös lehet a gyorsasági és nagy izomerő szükségességével járó sportágaknál, míg az ACE I és ACTN3 X allélok megléte az állóképességi sportolóknál.

Profi országúti kerékpárosok vizsgálatakor a kiemelkedő állóképességgel leginkább kapcsolható ACE II+ACTN3 XX genotípusokkal rendelkezőknek a légzési küszöbük szignifikánsan magasabban volt, mint az II+RX/RR vagy DD+XX kombinációknál, de hasonló szinten, mint az DD+RX/RR párosítás esetében (Gómez-Gallego és mtsai 2009). Hosszú- és rövidtávúszók kombináció vizsgálatánál a sprinterekénél nem találtak összefüggést a genotípus párosításokkal, viszont a hosszútávúszók ACE I allélhoz társult ACTN3 X allélja az összes kombinációban nagyobb gyakorisággal fordult elő, mint a kontrollcsoportban (ID/RX, ID/XX, II/RX és II/XX) (Grenda és mtsai 2014a). Az izraeli sprinterekkel végzett vizsgálatban pedig az ACE II+ACTN3 R allél és az ACTN3 RR+ACE I allélpárosítások gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt kontrollcsoporthoz viszonyítva (Eynon és mtsai 2009).

### **Az ACE és a BDKRB2 kombinációja**

A két polimorfizmus kapcsolata az ACE renin-angiotenzin és a kallikrein-kinin rendszerbeli funkciójával összhangban magyarázható meg. Az angiotenzin-konvertáló enzim katalizálja az angiotenzin I átalakulását az erős érösszehúzó hatással bíró angiotenzin II-vé, továbbá inaktív metabolitokká bontja a kifejezetten értágító hatású bradikininint. Az ACE I alléljának jelenléte azonban csökkenti a keringő angiotenzin aktivitását, ami visszafogottabb vazokonstrukciót eredményez (Rigat és mtsai 1990), valamint szintén csökkenti az értágító és vazoprotektív hatású anyag, a bradikinin bontását (Murphey és mtsai 2000). A bradikinin béta 2. típusú receptor gén -9 allélja növeli a gén transzkripcióját, így az aktiváció hatására még kiemeltebben fokozza a terhelés alatti glükóz felvételt a vázizomban, és az izmok vérellátottságát. Ezekre az ismeretekre alapozva az ACE I és a BDKRB2 -9 allélok együttes előfordulása az állóképességi sportolóknak kedvezőbb feltételeket biztosít a kiemelkedő teljesítményekhez.

A BDKRB2 -9/+9 és az ACE I/D polimorfizmusok együttes jelenlétéről készült első felmérésben azt tapasztalták, hogy az ACE II és a BDKRB -9/-9 genotípus kombináció meglétekor a leghatékonyabb az izom kontrakciója az edzést megelőző mérések során. Az állóképességi sportolóknál az ACE I allélhoz társult BDKRB2 -9 allél szignifikánsan gyakrabban fordul elő, mint a többi párosítás (Williams és mtsai 2004).

#### **Az ACTN3 és a BDKRB2 kombinációja**

A két gén polimorfizmusainak kombinációjával kapcsolatban nem készült még vizsgálat.

### **2.8. A relatív aerob kapacitás kapcsolata az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmusokkal**

#### **Az ACE gén és a relatív aerob kapacitás (relVO<sub>2</sub>max) összefüggése**

Az ACE I/D polimorfizmus és a különböző teljesítmény-élettani mutatók kapcsolatának vizsgálata a gén allélja által kifejeződésre került fiziológiai hatások ismeretében értelemszerű. A legkorábbi ezzel az összefüggéssel foglalkozó kutatásban a vizsgált menopauzát átélő nőknél az ACE II genotípushoz szignifikánsan magasabb relVO<sub>2</sub>max érték (+6,3 ml/ttkg/min) társult, mint a másik két genotípushoz (Hagberg és mtsai 1998). Ázsiai rögbi játékosok ACE genotipizálását követően a maximális oxigénfelvételüket mérték meg, és az II genotípusú sportolók relVO<sub>2</sub>max értékei bizonyultak a legmagasabbnak a többiekéhez képest (Goh és mtsai 2009). Rolsch és munkatársai (2005) 77 nő részvételével vizsgálták a vita maxima terhelés során mért relVO<sub>2</sub>max eredményeket, amelyek nem mutattak kapcsolatot az ACE polimorfizmusokkal. Edzetlen nők (n=62) kerékpárergometriás terhelésének maximális oxigénfelvételi eredményeiben szintén nem találtak összefüggést az ACE I/D polimorfizmusok alapján (Day és mtsai 2007).

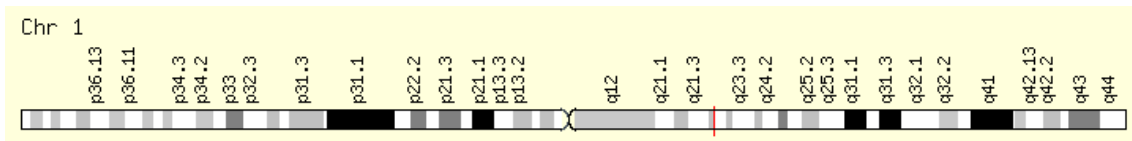
#### **A BDKRB2 gén és a relatív aerob kapacitás (relVO<sub>2</sub>max) összefüggése**

Ezzel a lehetséges kapcsolattal összefüggésben nem találtunk publikált eredményeket. A génváltozatok élettani hatásának ismeretében célszerűnek véltük megvizsgálni a relatív aerob kapacitás alakulását ebből a szempontból is.

## 2.9. Az osteocalcin gén *HindIII* (rs1800247) polimorfizmusa

### Az elhelyezkedés meghatározása

Az osteocalcin gén az 1. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (1q22) (5. ábra). A gén 1-es exonjában alakul ki a polimorfizmus egy citozin-timin báziscsere nyomán a 198. nukleotid pozícióban. Az osteocalcin allélok a *HindIII* restrikciós fragmentum jelenléte (h) illetve hiánya (H) alapján definiáltak (Dohi és mtsai 1998).



5. ábra: Az osteocalcin elhelyezkedése az 1. kromoszómán

(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BGLAP&keywords=osteocalcin>)

### Funkcionális jellemzők

A csonttritkulás diagnózisának alappillére a csont ásványianyag-tartalma, tehát a csont sűrűsége (bone mineral density, BMD). Ez a tartalom ikerkutatások alapján hozzávetőlegesen 80%-ban genetikailag kódolt az emberekben, akárcsak a csonttömeg (Slemenda és mtsai 1991, Pocock és mtsai 1981). A csont ásványianyag-tartalommal és a csonttritkulással kapcsolatba hozott első kandidáns gén a D-vitamin receptor génje volt (Morrison és mtsai 1994).

Az osteocalcin, ismert mint nem-kollagén típusú extracelluláris mátrix protein (bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein, BGLAP), vagy csont Gla fehérje (bone Gla protein, BGP). Az osteocalcin a csontállomány 49 aminosavból felépülő, 5800 dalton molekulású, nem kollagén eredetű, K-vitamin függő, csont-specifikus kalcium-kötő fehérjéje, melynek kiválasztása az oszteoblasztok által történik. Az osteocalcin szintézisének szabályozásában a K-, a D- és az A-vitamin is részt vesz (Wolf 1996). Ez a strukturális fehérje hormonként viselkedik a szervezetben, célja a hasnyálmirigy béta-sejtek inzulintermelésének serkentése, valamint a zsírs sejtek adiponectin hormon előállításának fokozása, amellyel növeli a sejtek inzulinérzékenységét (Lee és mtsai 2007).

Egy karboxilcsoport bekötődésével aktiválódik az osteocalcin és segíti a kalcium beépülését a csontba, azonban csak a K-vitamin jelenlétében szállítja és köti be a kalciumot a csontállományba, elindítva ezzel a csontépítést.

Miután az osteocalcin termelése az oszteoblasztokhoz kötött, gyakran alkalmazzák markerként a csontképzéssel összefüggésben. A magas szérum osteocalcin szintek korrelálnak az emelkedett csont ásványianyag-tartalommal csonttrikuláskor alkalmazott anabolikus csontképző terápia során (Blick és mtsai 2008).

A testmozgás kedvező hatása a csontrendszer egészségére vitathatatlan. Számos tanulmányban megállapították, hogy a csontszerkezet és a csont ásványi anyag tartalma aktív gyermekeknél kedvezőbben változik a fizikai aktivitás hatására, mint inaktív gyermekeknél (Boreham és MacKay 2011, Gunter és mtsai 2012, Heidemann és mtsai 2013, Tan és mtsai 2014). A gyermekkori rendszeres testmozgás összefüggésben lehet a későbbi csonttörés mérsékeltebb kockázatával, méghozzá annak a csúcscsonttömegben bekövetkező növekedésnek köszönhetően, mely a rendszeres fizikai aktivitást végző, fejlődésben lévő fiataloknál figyelhető meg (Fritz és mtsai 2016).

#### **Az osteocalcin gén polimorfizmusok és a csont ásványianyag-tartalom kapcsolata**

Az osteocalcin gén *HindIII* polimorfizmusa feltételezhetően befolyásolja a csont ásványianyag-tartalmát és a csontépülést. A génexpresszió a transzkripció szintjén szabályozott egy D-vitamin érzékeny alkotóelem által (Yoon és mtsai 1988).

1996-ban végezték az első mesterséges osteocalcin gén delécióval végrehajtott vizsgálatot, egereken. Meglepő módon ezek a kísérleti állatok magasabb csonttömeggel és jobb funkcionális csontminőséggel járó fenotípusúvá váltak. A hisztomorfometriai vizsgálatok kimutatták, hogy az osteocalcin hiánya a csontképződés fokozódásához vezet. Egereknél az osteocalcin negatív szabályozónak bizonyult a csontfejlődésben (Ducy és mtsai 1996).

Dohi és munkatársai (1998) 160 posztmenopauzában lévő japán nővel végeztek vizsgálatot, ahol a genotípusok megoszlása a következőképp alakult: HH: 7,5%, Hh: 30,6%, hh: 61,9%, az allélfrekvenciáké pedig: H: 21,3% és h: 78,7%. A menopauza előtt lévő nők vizsgálatba emelésével sem változtak a genotípus arányok (N=210): HH: 6,7%, Hh: 29,5% és hh: 63,8%. A *HindIII* polimorfizmusnak szignifikáns hatása



van az osteopenia prevalenciájára. A hh homozigóta nőkhöz képest a HH genotípusos nőknél 5,74-szeres az osteopenia rizikófaktora, a heterozigótákra pedig ugyanez 1,59-os szorzóval vonatkozik.

Gustavsson és munkatársai (2000) kaukázusi mintán végzett vizsgálatukkal megerősítették, hogy a *HindIII* polimorfizmus prediktív az osteopénia tekintetében. A genotípusok megoszlása hasonlóan alakult, mint a japán mintán: HH: 5,2%, Hh: 29,9%, hh: 64,9%. A H allél 4,5-szeres kockázatot jelent az osteopénia terén. A H allél jelenléte mellé szignifikánsan alacsonyabb csont ásványianyag-tartalom társult a felkarcsonton történő mérések eredményeinél. A combnyaknál és a teljes testen végzett mérések eredményei csak tendenciát mutattak, de összefüggés nem volt közöttük.

Ezidáig egyetlen tanulmány született az osteocalcin polimorfizmusok és a csonttörések kapcsolatáról (McGuigan és mtsai 2010). A vizsgálatban 75 éves nőknél (n=996) elemezték a génváltozatot, a szérum osteocalcin szintet, a teljes test csont ásványianyag-tartalmát, a csonttörést, a zsírszázalékot és a BMI-t. Szignifikáns összefüggést találtak az osteocalcin szérum szintje és az rs1800247 polimorfizmus között, nevezetesen a H allél szignifikánsan alacsonyabb osteocalcin szinttel járt.

Sarokcsont ultrahang diagnosztikával állapították meg a csontjellemzőket Kim és munkatársai (2014), akik összefüggést találtak a *HindIII* polimorfizmus és a SOS (Speed Of Sound) között nem vegetáriánus férfiaknál, azonban vegetáriánusoknál nem. Bosnyák és munkatársai (2016) szintén sarokcsont ultrahangos módszerrel vizsgálták magyar sportolók csontparamétereit.

Mo és munkatársai (2004) 388 menopauza előtti és 169 menopauza utáni kínai nő részvételével végeztek a *HindIII* polimorfizmussal kapcsolatban vizsgálatot. Nem találtak szignifikáns különbséget a genotípusoktól függően a gerincen és a csípőn mért csont ásványianyag-tartalomban sem a teljes mintában, sem az előbbieket szerint csoportokra bontva azt. Szintén Ázsiában végeztek nagy elemszámú vizsgálatot 1263 kínai résztvevővel, 402 nukleáris családból. A genotípus eloszlás megfelelt a kaukázusi és japán mintáknak, tehát valószínűsíthető, hogy a rassz-beli differencia elhanyagolható ennél a polimorfizmusnál (HH: 7,3%, Hh: 41,6, hh: 51,5%). Nem tapasztaltak összefüggést a *HindIII* polimorfizmus és a gerincen és a csípőn mért csont ásványianyag-tartalom között (Jiang és mtsai 2007).

Egy tanulmányban 5561 fő 45 év feletti kínai résztvevőnél vizsgálták az osteocalcin *HindIII* polimorfizmusát, az osteocalcin szérumszintet, a csont ásványianyag-tartalmát (lumbális gerincszakasz, combnyak, csípő) és a csonttöréseket. Összefüggést találtak a polimorfizmus és a lumbális gerincen, valamint a combnyakon mért csont ásványianyag-tartalom között a férfiak esetében, míg a nőknél a H allél jelenléte mellett szignifikánsan alacsonyabb volt az osteocalcin szérumszint (Ling és mtsai 2016).

A kasubiai populáció 250 fős mintáját is vizsgálták a *HindIII* genotípusok megoszlásának szempontjából. A 250 fővel zajló genotipizálás eredménye egyezik a kaukázusi és az ázsiai frekvenciákkal: HH: 9%, Hh: 31%, hh: 60%, nemenkénti különbség nem volt megállapítható a mintában (Specjalski és mtsai 2013).

## **2.10. Az irodalmi áttekintés alapján megfogalmazott általánosítások**

A referencia SNP [rs] azonosító számok nem minden tanulmányban kerülnek feltüntetésre, ez félreértésekhez vezethet. A polimorfizmusok megnevezése meglepő módon szintén nem minden esetben azonos, ami az egyértelműség és az érthetőség rovására megy, nem beszélve a gyors következtetések és összevetések nehézségéről.

Nyelvi korlátozó tényezőkkel szintén kell számolni, több tanulmány kínai, német, litván, orosz, spanyol, ukrán nyelvű, és angol nyelvű fordításuk késleltetve sem jelent meg.

A rasszok közötti öröklődéstani különbségek nem kizárhatók az elemzésekből, ezért is szükségesek a nagy mintákon történő polimorfizmus-vizsgálatok. Ezek jövőbeli eredményei alapján megállapíthatók a rasszok közötti párhuzamok, valamint bizonyos polimorfizmusok adott rasszon belüli jelentősége is (a kérdés néhány esetben már felmerült).

Számos sportolókkal foglalkozó tanulmány kizárólag az allél és genotípus frekvenciákat vizsgálja. Ezekben az esetekben a vizsgálati csoport elsődlegesen elit sportolókból áll, akik válogatott szinten versenyeznek, mivel az extrém teljesítményeket érdemes inkább vizsgálni.

Az összehasonlíthatóság miatt szükséges törekedni a vizsgálatokban a versenyzői szint pontos körülhatárolására, hiszen a sportteljesítmény szempontjából jelentős összefüggéseket az igazán kimagasló eredményességű sportolóknál érdemes keresni.

Későbbi kutatásokban több gén alléljainak és genotípusainak kombinációvizsgálatai is megjelennek, ezek az esetek már a variációk által okozott élettani változások területén is jelentősebb befolyással bírnak, így értelemszerűen azokat a polimorfizmusokat érdemes együtt vizsgálni, melyek egy irányba hatnak.

Az előbbi kettő vizsgálati típus mellett egyre gyakoribbak azok a kutatások, melyek bizonyos genotípusok (vagy allélok) összefüggéseit elemzik különböző fizikai jellegekkel (izomerő, gázcsere paraméterek stb.).

A sportágak, illetve az adott sportágban meghatározó kondicionális képességek alapján történő csoportosítás egy optimális, egységes kiindulási alapot adhat a homogenitás, mint közös cél eléréséhez, de ez még mindig nem evidencia a kutatásokban.

A kutatások mára elfeledték azt az eleve irreális célt, melyet 1997-2008 között kitűztek, miszerint meghatározzák azt a néhány gént, melyek segítségével kiszűrhetők a kiemelkedően jól edzhető, és jó képességű emberek. A törekvés átalakult, ma az adott képességek fejlesztésének, kialakulásának lehetőségeit legjobban támogató géncsoportokat keresik, ahol a polimorfizmusok interakciójának is kimagasló szerep jut.

A jövőbeli tanulmányokban a koordináció és a flexibilitás képességének örökletes hátterével is érdemes foglalkozni, mivel ezidáig elsősorban a szűk értelemben vett sportteljesítmény (állóképesség, gyorsaság, erő) volt a kutatások központjában.

Új kezdeményezés a GenAthlete kutatás, melyben több kutatóközpont eredményeinek felhasználásával végeznek terjedelmes mintákon analíziseket, ezzel a kapott asszociációk is megalapozottabbak lehetnek. Német, észak-amerikai és finn résztvevőkkel indult a kezdeményezés, azóta már Japán, Skócia, Spanyolország, Kína, Kenya és Etiópia is partner a konzorciumban. Jelentős remények fűzhetők az együttműködéshez.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK ÉS KORLÁTOZÓ TÉNYEZŐK

#### 3.1. A vizsgálat célja

A magyar kiválóságok, az élsportolók sportgenomikai hátterének átfogó és hiánypótló feltérképezése volt a doktori munka célja. A rendelkezésre álló létszámmal és sportolói minőséggel mérvadó összefüggések és különbségek megjelenését vártuk.

- ❖ Az ACE I/D, az ACTN3 R/X, a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmusok gyakoriságainak vizsgálata magyar élsportolói mintán.
  - Az allél- és genotípus frekvenciák bemutatása, összehasonlítása és különbségei a sportolói és a kontrollcsoportban. A gén polimorfizmusok gyakoriságainak eltérései és hasonlóságai a nemzetközi eredményekhez viszonyítva.
  - Az allél és genotípus gyakoriságok különbségeinek vizsgálata az állóképességi, a nem állóképességi sportolók és a sportjátékosok között.
  - Az allél és genotípus arányok összehasonlítása a sportági sajátosságokat követő csoportbontás alapján az állóképességi sportágak, a küzdősportok, a kajak-kenu/evezés, a sportjátékok és a vízilabda játékosok valamint a kontrollcsoport között. A magyar és a külföldi élsportolók gén polimorfizmus mintázatának hasonlóságai és különbségei.
  - Az allél- és genotípus frekvenciák elemzése nemenként kialakított sportolói és kontrollcsoportokban.
  - Az allél és genotípus gyakoriságok vizsgálata a sportági sajátosságokat követő csoportbontás során kialakított alcsoportokban nemenként.
  - Az eredmények viszonyítása elsősorban kaukázusi mintákhoz, valamint az ezen kívül publikált eredményekhez. Hasonlóságok és különbözőségek feltárása, a nemzeti sajátosságok megjelenítése.
- ❖ Az ACE+ACTN3, az ACE+BDKRB2 és az ACTN3+BDKRB2 gén polimorfizmus kombinációk alakulásának bemutatása.
  - A genotípus kombinációk megjelenésének összehasonlítása sportolók és kontrollcsoport között.

- A genotípus párosítások arányának elemzése a sportolói alcsoportokban.
- A genotípusok együttes megjelenésének elemzése nemenként bontott sportolói és kontrollcsoportban.
- ❖ Az ACE és a BDKRB2 gén polimorfizmusok illetve azok kombinációinak és a relatív aerob kapacitás eredményeknek az összefüggésvizsgálata sportolóknakban.
- ❖ Az osteocalcin gén változatainak és az ultrahangos csontparamétereknek, valamint a humánbiológiai jellemzőknek az összefüggésvizsgálata magyar élsportolóknál.

### 3.2. Hipotézisek

A vizsgálataink előtt a célkitűzések alapján a következő hipotéziseket fogalmaztuk meg:

- ❖ Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 gén polimorfizmusok aránya a nemzetközi eredményekhez hasonlóan a magyar mintán is eltér a sportolói és a kontrollcsoportok között.
- ❖ Az ACE+ACTN3, az ACE+BDKRB2 és az ACTN3+BDKRB2 gén polimorfizmusok kombinációinak gyakoriságai összefüggést mutatnak a sportélettani szempontból előnyös hatásaik alapján a megfelelő sportági csoportokkal.
- ❖ Az ACE I és a BDKRB2 –9 gén polimorfizmusok magasabb relatív aerob kapacitással járnak együtt a másik kettő változathoz képest.
- ❖ Az osteocalcin gén *HindIII* polimorfizmusa és a csontjellemzők között összefüggés mutatható ki.

### 3.3. Korlátozó tényezők

A vérből izolált DNS koncentráció a módszerből fakadó természetes hibák miatt olykor nem volt megfelelő mértékű az analízisekhez.

Néhány DNS chip futtatásakor alkalmanként felmerültek technikai problémák, s eredménytelenül zárult a genotipizálás, bár elegendő DNS állt rendelkezésre.

A kontrollcsoport felmérése több külső helyszínen történt, ezért a tagjai nem vettek részt terheléses vizsgálaton, mivel a teljesítményvizsgálat mérőeszköze helyhez kötött

volt. A relatív aerob kapacitással kapcsolatban emiatt nem tudunk eredményeket felmutatni ebben a csoportban. A sportolók terheléses vizsgálata szintén nem teljeskörű, az okok megegyeznek a kontrollcsoportéval.

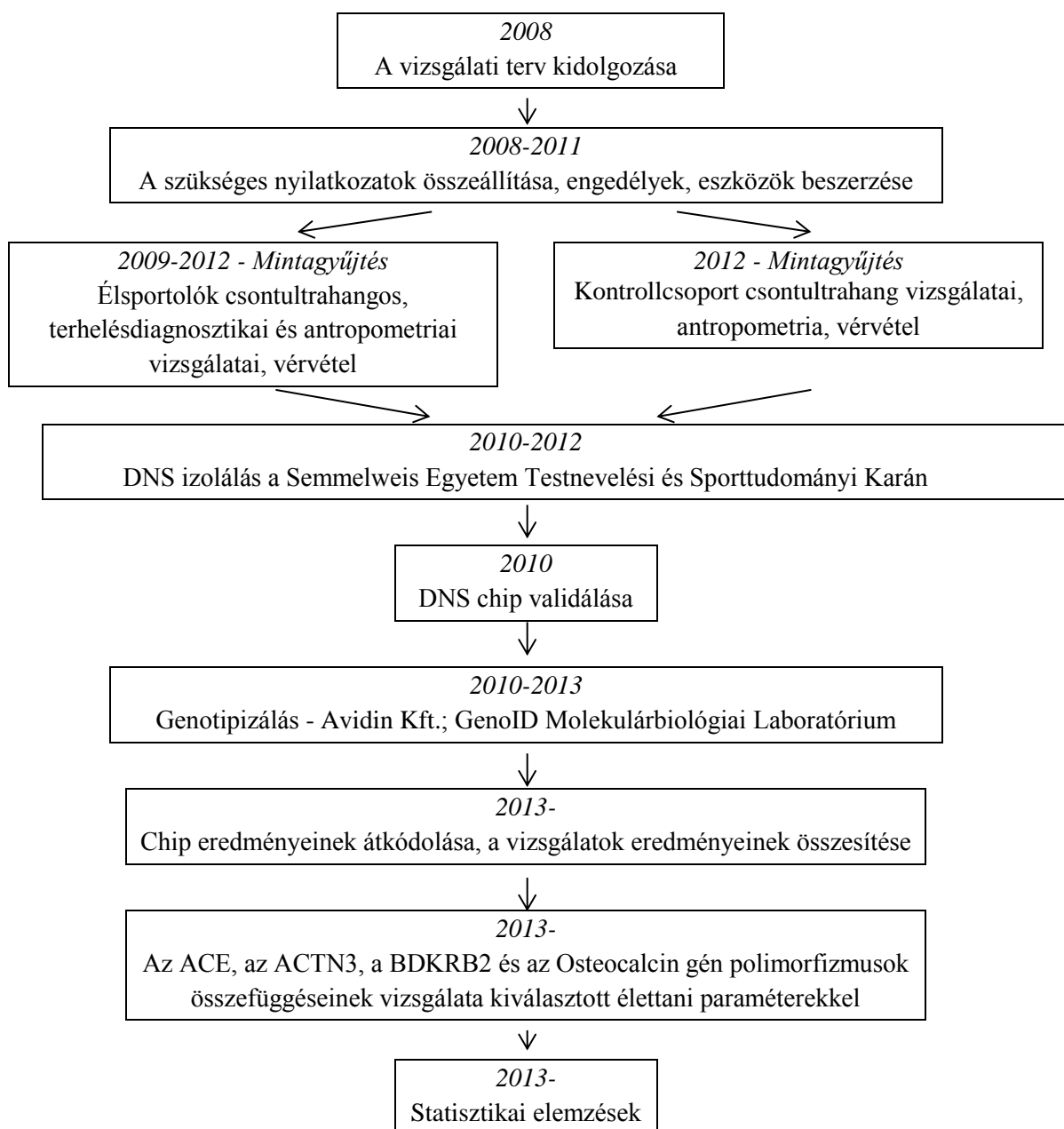
A BDKRB2 génváltozatoknál nem volt lehetőség kontrollcsoport vizsgálatára.

A csontultrahangos mérésekre szolgáló eszköz a kutatás korai szakaszában még nem állt rendelkezésre, így az akkor vizsgált résztvevőknél ez a diagnosztikai eljárás kimaradt.

A teljesen homogén sportági csoportok (egy sportág képez egy csoportot) kialakítása az így kialakuló alacsony elemszámok miatt alkalmanként gondot okozott.

#### 4. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

A vérminták összegyűjtését a genotipizáláshoz 2008 és 2011 között végeztük. Ez idő alatt 449 mintavételre került sor (176 nő, 273 férfi). A vizsgálat szervezése és végrehajtása a Helsinkai Nyilatkozat vonatkozó előírásainak megfelelően zajlott (WMA, 1996). A kutatás invázív mivolta miatt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának hozzájárulását kérvényeztük, a szervezet az engedélyt biztosította. A következő folyamatábrán (6. ábra) jelenítettük meg a vizsgálat fontosabb tevékenységi köreit időrendben.



6. ábra: A vizsgálat folyamatábrája

#### 4.1. Vizsgált személyek

A résztvevők önként vettek részt a kutatásban, részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak a protokollról, és beleegyező nyilatkozatot írtak alá (1. melléklet). A vizsgálat anonimitása biztosítva volt, a mintákat azonosítószámokkal láttuk el.

A genotipizálás során több esetben sikertelen volt bizonyos polimorfizmusok meghatározása, ez okozza a géneként eltérő elemszámokat. A szemléletesebb ábrázolás céljával táblázatban tüntettük fel az adatokat (3. táblázat). A csoportbontások alkalmával, illetve a kombinációk, valamint a relatív aerob kapacitással kapcsolatos vizsgálatok során folyamatosan változó elemszámok miatt tartottuk indokoltnak az egyes elemzések különválasztásával feltüntetni a résztvevők számát.

3. táblázat: A vizsgálatban résztvevő személyek (fő)

<b>Gén</b>	<b>Összesen</b>	<b>Férfi</b>	<b>Nő</b>	<b>Sportoló</b>	<b>Kontroll</b>
<b>ACE</b>	430	261	169	335	95
<b>ACTN3</b>	434	265	169	338	96
<b>BDKRB2</b>	161	67	94	161	0
<b>ACE+ACTN3</b>	391	236	155	298	93
<b>ACE+BDKRB2</b>	161	67	94	161	0
<b>ACTN3+BDKRB2</b>	161	67	94	161	0
<b>ACE+relVO<sub>2</sub>max</b>	182	110	72	182	0
<b>BDKRB2+relVO<sub>2</sub>max</b>	105	38	67	105	0
<b>Osteocalcin</b>	302	203	99	214	88

A résztvevők mindannyian magyar származásúak, életkoruk  $32 \pm 12,7$  év volt. Közülük 63 fő szerepelt ultrahangos csontsűrűségmérő vizsgálaton, 17 sportoló és 47 kontroll személy. A kontrollcsoport (n=97; férfi=58, nő=39) kiválasztásának elsődleges szempontja a sportmúlt hiánya volt. Mindannyian heti 3 óránál kevesebb időt mozgással töltő, életkorban a sportolói mintához illő, egészséges, ismert betegséggel nem rendelkező emberek voltak.



Az országosan/nemzetközileg jegyzett élsportolók szűk réteget képeznek Magyarországon, ezért a mintavétel lehetőségei korlátozottak voltak. A sportolók kiválasztásakor a sportág jellemzői és a versenyzők eredményei (olimpiai-, világ-, európa-, és országos bajnokok, valamint helyezettek) jelentették a szelekciós szempontokat.

A sportágak létszáma a következőképp alakult:

- birkózás (n=1),
- cselgáncs (n=12),
- evezés (n=34),
- kajak-kenu (n=71),
- karate (n=10),
- kerékpár (n=9),
- kézilabda (n=14),
- kosárlabda (n=9),
- labdarúgás (n=33),
- ökölvívás (n=12),
- öttusa (n=5),
- rövidpályás gyorskorcsolya (n=23),
- torna (n=5),
- triatlon (n=32),
- ultrafutás/maraton (n=6),
- úszás (n=2),
- vívás (n=22),
- vízilabda (n=52).

A minta vizsgálatához csoportokra bontottuk a résztvevőket. A felosztásban a Martos és munkatársai (2014) által kialakított táblázat adta a támpontot (4. melléklet). Ebben a rendszerben a különböző sportágakat a versenyek alatti legnagyobb statikus és dinamikus terhelési komponens alapján osztályozták, alacsony, közepes és jelentős minősítésekkel. Az általunk kialakított felosztásban az állóképességi sportágak csoportjába az evezés, a kajak-kenu, az országúti kerékpár, a rövidpályás gyorskorcsolya, a triatlon és a hosszútávfutás tartozott. A nem állóképességi sportágak csoportját a küzdősportok, nevezetesen a birkózás, a cselgáncs, a karate, az ökölvívás, a vívás, valamint a torna alkotta. A sportjátékokhoz soroltuk a kézi-, vízi- és kosárlabdát, illetve a labdarúgást. Az öttusa, az azt alkotó öt sportág szerteágazó jellemzői miatt nem került a részletes elemzésekbe, míg az úszás mindössze két versenyzővel képviseltette magát, így szintén nem tanulmányoztuk mélyrehatóan, de a teljes sportolói csoportban mindkét sportág szerepel. A létszámbeli differenciát a csoportosítás miatt az elemzés során kikerülő kettő sportág versenyzői létszáma okozta.

A sportági sajátosságokat követő csoportbontás során különválasztottuk a szárazföldi sportjátékokat a vízilabdától, a küzdősportok önmagukban egy kategóriát jelentettek. Így a torna a résztvevők alacsony létszáma miatt kikerült a mintából. A gyorskorcsolya sportágat ennél a csoportosításnál szintén kizártuk az elemzésekből, a homogén csoportokra való törekvés céljából.

## **4.2. Vizsgálati módszerek**

### **4.2.1. DNS izolálás**

A kiválasztott sportolóktól és a kontrollcsoportba kerülő személyektől 3 ml vénás vérmintát gyűjtöttünk EDTA véralvadásgátlóval ellátott vérvételi csövekben (SARSTEDT Monovette, Németország). Amennyiben a DNS izolálásra nem azonnal került sor, a mintákat rögtön lefagyasztottuk (-20 C°) a vérvételt követően. A genomiális DNS izolálását Fujifilm Quickgene Mini80 (FUJIFILM Europe GmbH, Düsseldorf, Németország) készülékkel végeztük (Mori és mtsai 2007).

Az izolálás során a következő protokollt használtuk (a folyamatábrák a 2. és 3. mellékletben található):

1. 30 µl EDB Protease-t pipettáztunk 1,5 ml-es eppendorf kémcsőbe (Greiner Bio-One, Németország).
2. A vérvételi csöveket kiolvastottuk (a fagyasztott minták esetében), majd felrázást követően 200 µl-t pipettáztunk az eppendorf kémcsövekbe.
3. 250 µl LDB Lysis puffert adagoltunk, majd vegyítettünk (pipettával) az oldathoz, ezt követően 15 mp-en keresztül vortex segítségével kevertük.
4. A mintát 2 percig 56°C-on inkubáltuk, utána 205 µl etanolt pipettáztunk hozzá, és vortex-szel kevertük össze.
5. A lizátumot a membránba töltöttük, elhelyeztük a QG-Mini80 eszköz megadott pozíciójába, majd a gép sűrített levegővel leengedte a mintát.
6. 750 µl mosó folyadékkal tisztítottuk a mintát, aztán ismét sűrített levegőt alkalmaztunk.
7. Az előző lépést kétszer végrehajtottuk.

8. A membrán hegyeket szűrőpapírral megtisztítottuk. A gép elúciós pozíciójába visszahelyeztük a membránt, a CDB Elution pufferből 100 µl-t pipettáztunk a membránra, majd 2 perc várakozás után ismét sűrített levegőt használtunk.

Az így kinyert DNS mintákat 4 vagy -20 °C-on tároltuk a genotipizálás időpontjától függően. A tisztítás után visszaoldott DNS minták koncentrációját NanoDrop 2000 spektrofotométer (Thermo Fisher Scientific, USA) segítségével határoztuk meg. A vizsgálatokhoz a minták koncentrációját 150 ng/µl-re állítottuk be.

#### **4.2.2. Genotipizálás**

ACTN3, osteocalcin

A genotipizálás DNS chip használatával a szegedi Avidin Kft. közreműködésével zajlott. Az OpenArray™ nanokapilláris kvantitatív valós idejű PCR (polimeráz-lánreakció) analízis egyesíti a microarray technológia nagy átérésztőkéességét és szenzitivitását a kvantitatív valós idejű PCR (QRT-PCR) specifikusságával. A nanokapilláris QRT-PCR folyamán egy reakció 33 nl térfogatban ment végbe. Minden chip felületén 48 almátrix található, melyek mindegyikében 64 polimorfizmus volt vizsgálható egyszerre. Így egy chipen összesen 3200 reakciótér jelent meg, ezzel egyszerre 3200 QRT-PCR reakció volt futtatható. Ezzel a módszerrel kiemelkedő lehetőség nyílt nagyszámú minták elemzésére. A polimorfizmusok vizsgálatához fluoreszcens festékekkel (VIC, FAM) jelölt TaqMan próbákat használtunk. A vérből izolált genomi DNS-hez (150 ng) OpenArray SNP MasterMixet adtunk, majd a nanokapilláris chip reakciótereit OpenArray™ Autoloader használatával precízen feltöltöttük. Az OpenArray™ chipet egy olajat tartalmazó üvegtartóba helyeztük, melyet UV fényrel szilárdított ragasztóval rögzítettünk, majd a chipet Perkin Elmer 1000 Plate PCR készülékbe helyeztük, ahol egy 10 perces, 92°C-os aktiválást követően 50 cikluson át futtattuk (97°C-1 min, 51°C-20 sec, 53°C-20 sec, 55°C-10 sec). Ezt követően a chipet a BioTrove OpenArray™ NT Cycler készülékbe helyeztük, ahol egyidejűleg 3 nanokapilláris chipet tudunk analizálni, így egyszerre több mint 9000 egyedi reakció volt futtatható. A készülék automatikusan detektálta a fluoreszcencia intenzitást minden pontban, mely adatokat a program futása végén egy összefoglaló táblázatban tudtuk menteni, majd értékelni.

## ACE

Az ACE I/D típusú variációinak meghatározása az OpenArray rendszerrel történt, előzetes validálást követően. A hagyományos PCR technikával a GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium elvégezte 160 sportoló genotipizálását, melyek közül 96 mintát, random kiválasztással az OpenArray rendszerrel az ACE rs4343-as polimorfizmusára is lefuttattunk, mivel több tanulmányban arra a megállapításra jutottak, hogy az ACE rs4343-as SNP-je a legjobb „proxy”-ja az Alu I/D polimorfizmusnak (Daya és Gaunta 2008, Glenn és mtsai 2009). Az eredmények azonosnak bizonyultak, így a továbbiakban a fentiekben ismertetett módszert alkalmaztuk a polimorfizmus meghatározására.

## BDKRB2

A bradikinin receptor B2 genotípusok meghatározása a GenoID Molekulárbiológiai Laboratóriumon keresztül történt Williams és mtsai (2004) módszertani leírása alapján, módosított protokollal. A gén polimorfizmusok PCR-en alapuló technológiával lettek meghatározva. A következő forward: TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG és reverz: AGCGGCATGGGCACTTCAGT primerek alkalmazásával. A PCR protokoll jelen esetben a következő volt: Egy ciklus 94°C-on 5 percig, majd ismét 94°C 1 percig, ezt követően 35 egy perces ciklus 60°C-on, 72°C egy percig, 72°C öt percig, majd egy ciklus 72°C-on 5 percig, végül a hőmérséklet 4°C-on tartása.

### **4.2.3. Antropometria**

Az antropometriai jellemzéshez szükséges testdimenziókat a Nemzetközi Biológiai Program által megfogalmazott ajánlásoknak megfelelően mértük fel (Weiner és Lourie 1969). A vizsgálatokhoz szakirodalmilag elfogadott (Sieber-Hegner gyártmány, Zürich,) és előzetesen hitelesített mérőeszközöket használtunk. Összesen 24 testméret került rögzítésre. A felmért adatok alapján becsülhető a négykomponensű testösszetétel, ehhez Drinkwater és Ross (1980) ajánlásait követtük. A mért és származtatott adatokból a következők kerültek megjelenítésre a kutatásomban:

- a testtömeg (digitális mérleg, mérési pontosság 0,1 kg),
- a testmagasság (antropométer, mérési pontosság 1mm),

- a könyök-és térdszélesség (tolómérő, mérési pontosság 1mm),
- a csontarány (számolt érték).

#### 4.2.4. Kvantitatív ultrahangos csontsűrűség mérés

A sarokcsont ultrahangos vizsgálata OSTEOSYS SONOST 3000 (Szöul, Korea) típusú ultrahangos csontsűrűség-mérő készülék segítségével történt (7. ábra).



7. ábra: Sonost 3000 csontultrahang készülék (<http://www.osteosys.com>)

Az elemzések során három paramétert vizsgáltunk.

- SOS – Speed Of Sound, ultrahang terjedési sebesség (m/s): A csonton áthaladó ultrahang sebessége az energia-átalakító (transzducer) és a detektor közötti távolság megtételéhez szükséges idő alapján számítható ki. Az SOS értéke a hullámterjedéstől és a csontszövet rugalmasságától függően változik. Az ultrahang sebességének változását a csontszövet elaszticitása erősebben befolyásolja, mint a csontsűrűség, így ez a mutató az adott csont anyagi minőségéről is biztosít információt.
- BUA – Broadband Ultrasound Attenuation, frekvenciafüggő ultrahanggyengülés (dB/MHz): A csontvizsgálatoknál alkalmazott frekvenciatartományban (0,1-1,5 MHz) a csonton áthaladó ultrahanghullám energiájának mérséklődése a frekvenciától és az anyagmennyiségtől függ (a rétegvastagsággal exponenciálisan csökken), valamint befolyásolja még az ásványi anyagok mennyisége és eloszlása, a trabekuláris (belső szivacsos állomány) hálózat állapota is. A gyengülés logaritmus a frekvenciával lineáris, más meredekséggel a csontban, mint egy referenciaként használt tesztanyagban.

A két anyagban mért gyengülés különbségének a frekvencia függvényében ábrázolt regressziós egyenesének meredekségét frekvenciafüggő ultrahanggyengülésnek (BUA) nevezik. A BUA a csont mikroszerkezetéről és a csonttömegről informál (Langton és Njeh 1999, Hosszú és mtsai 2009).

- BQI index – Bone Quality Index: Az SOS és a BUA értékek segítségével kiszámolható az úgynevezett BQI index, ami a csont minőségét jellemzi. A két mért paraméter (SOS és BUA) összekapcsolásával csökken a megbízhatósági hiba mértéke ( $BQI = \alpha \text{SOS} + \beta \text{BUA}$ ,  $\alpha, \beta$ : hőmérséklet-korrektúra), s ez a paraméter a törési rizikóra is becslést adhat.

#### **4.2.5. Terhelésdiagnosztikai vizsgálat**

A vizsgálatban a sportolók egy része futószalagos terhelést is teljesített, melyet Schiller terheléses rendszerrel végeztük (Schiller AT-104, Baar, Svájc). A teszt vita maxima típusú (állandó sebesség mellett fokozódó meredekség) volt, végrehajtása teljes kifáradásig zajlott. A terhelések során légvételtől légvételre történt a gázcsere analízis, melyhez Ganshorn Power Cube típusú gázanalizátort használtunk. A mérés során rögzítettük az oxigénfelvételt, a szén-dioxid kifújást, a percventillációt, és a mért adatokból a gép által kiszámolt percenkénti oxigénfogyasztást ( $\text{VO}_2$ ). A vizsgáltunkba a maximális oxigén felvételt ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) vontuk be, melynél a továbbiakban a testtömegre vonatkoztatott aerob kapacitás értékeivel számoltunk ( $\text{relVO}_{2\text{max}}$ , ml/ttkg/min).

#### **4.2.6. A statisztikai analízis módszerei**

Az eredmények statisztikai feldolgozásához és grafikus megjelenítéséhez a GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) és a Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Washington, USA Redmond) programokat használtuk. Az adatfeldolgozás során meghatároztuk a mért és számolt antropometriai és fiziológiai változók átlagait és szórásait (SD) a teljes mintában és a megfelelő alcsoportokban.

A Hardy-Weinberg egyensúlyi genotípus-gyakoriság megállapításához Pearson-féle  $\text{Chi}^2$  próbát használtunk. Valamennyi vizsgált polimorfizmus esetén a genotípusok eloszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt.

Az allél és genotípus, valamint a polimorfizmus-kombinációk gyakoriságát Pearson-féle  $\text{Chi}^2$  próbával hasonlítottuk össze.

Az osteocalcin H allél jelenléte vagy hiánya alapján megkülönböztetett csoportok ultrahangos csontsűrűségre és humánbiológiai jellemzőire vonatkozó eredményei között a különbséget kétmintás t-próbával vizsgáltuk.

Egyszempontos varianciaanalízist (one-way ANOVA) használtunk a csontsűrűség és a csontarány összefüggéseinek vizsgálatára a genotípus alapján bontott csoportok között, valamint a  $\text{relVO}_2\text{max}$  értékek elemzésénél is.

A többszörös tesztelés korrekcióját a Benjamini-Hochberg-féle, valamint a Bonferroni korrekció alkalmazásával számítottuk ki.

A statisztikai analízis során a szignifikancia szintjét következetesen kevesebb, mint 5%-ban határoztuk meg.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Önálló gén polimorfizmusok elemzése

#### Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságok vizsgálata

A módszerek fejezetben ismertetett csoportosításnak a mentén vizsgáltuk meg az ACE I/D, az ACTN3 R577X és a BDKRB2 -9/+9 polimorfizmusokat (4. táblázat).

4. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságok (fő (%))

<i>Geno- típus</i>	<b>Teljes minta</b>	<b>Sportolók</b>	<b>Kontroll- csoport</b>	<b>Állóképességi sportolók</b>	<b>Nem állóképességi sportolók</b>	<b>Sportjáté- kosok</b>
<b>ACE</b>	<b>N=430</b>	<b>n=335</b>	<b>n=95</b>	<b>n=166</b>	<b>n=59</b>	<b>n=102</b>
<b>II</b>	103 (23,95%)	88 (26,27%)	15 (15,79%)	44 (26,50%)	16 (27,12%)	26 (25,49%)
<b>ID</b>	217 (50,47%)	162 (48,36)	55 (57,89%)	76 (45,80%)	28 (47,46%)	54 (52,94%)
<b>DD</b>	110 (25,58%)	85 (25,37%)	25 (26,32%)	46 (27,70%)	15 (25,42%)	22 (21,57%)
<i>Allélok</i>						
<b>I</b>	423 (49,19%)	338 (50,45%)	85 (44,74%)	164 (49,40%)	60 (50,85%)	106 (51,96%)
<b>D</b>	437 (50,81%)	332 (49,55%)	105 (55,26%)	168 (50,60%)	58 (49,15%)	98 (48,04%)
<b>ACTN3</b>	<b>N=434</b>	<b>n=338</b>	<b>n=96</b>	<b>n=165</b>	<b>n=60</b>	<b>n=106</b>
<b>RR</b>	157 (36,18%)	120 (35,50%)	37 (38,54%)	61 (37,00%)	17 (28,30%)	41 (38,68%)
<b>RX</b>	195 (44,93%)	154 (45,56%)	41 (42,71%)	72 (43,60%)	30 (50,00%)	48 (45,28%)
<b>XX</b>	82 (18,89%)	64 (18,93%)	18 (18,75%)	32 (19,40%)	13 (21,70%)	17 (16,04%)
<i>Allélok</i>						
<b>R</b>	509 (58,64%)	394 (58,28%)	115 (59,90%)	194 (58,79%)	64 (53,33%)	130 (61,32%)
<b>X</b>	359 (41,36%)	282 (41,72%)	77 (40,10%)	136 (41,21%)	56 (46,67%)	82 (38,68%)
<b>BDKRB2</b>	<b>N=161</b>	<b>n=161</b>	<b>n=0</b>	<b>n=61</b>	<b>n=22</b>	<b>n=71</b>
<b>+9/+9</b>	40 (24,84%)			10 (16,39%)	5 (22,73%)	23 (32,39%)
<b>-9/+9</b>	80 (49,69%)			34 (55,74%)	9 (40,91%)	32 (45,07%)
<b>-9/-9</b>	41 (25,47%)			17 (27,87%)	8 (36,36%)	16 (22,54%)
<i>Allélok</i>						
<b>+9</b>	160 (49,69%)			54 (44,26%)	19 (43,18%)	78 (54,93%)
<b>-9</b>	162 (50,31%)			68 (55,74%)	25 (56,82%)	64 (45,07%)



## ACE

A teljes mintában az ACE heterozigóta genotípus 50,47%-os jelenléte mellett nagyobb arányban volt megtalálható a DD (25,58%) genotípus, mint az II (23,95%). A sportolók esetében hasonló a megoszlás, bár a két homozigóta allélpár gyakorisága között mindössze 0,90% volt a különbség a DD genotípus javára. Az ACE II genotípus jelentősen visszafogottabb mértékben jelent meg a kontrollcsoportnál, mint a sportolóknál (15,79%). A sportolók és a kontrollcsoport összehasonlításakor sem a genotípusok ( $\chi^2_{(df=2)}=4,753$ ;  $p=0,093$ ), sem az allélok gyakoriságában ( $\chi^2_{(df=1)}=1,932$ ;  $p=0,165$ ) nem volt különbség.

Az állóképességi sportok képviselőinek körében szintén elemeztük a genotípusok és az allélok előfordulásait, de nem volt tapasztalható különbség a kontrollcsoporttal történő összehasonlításakor.

Az állóképességi sportolók II genotípus gyakorisága alacsonyabbnak, a D allél homozigóta megjelenésének aránya viszont magasabbnak bizonyult a nem-állóképességi csoporténál. A két csoport ACE genotípus és allélgyakoriságai között azonban nem volt szignifikáns különbség (genotípusok:  $\chi^2_{(df=2)}=0,1165$ ;  $p=0,943$ ; allélok:  $\chi^2_{(df=1)}=0,073$ ;  $p=0,787$ ).

Sportjátékoknál a meghatározó heterozigóta genotípus mellett a két homozigóta allélpár aránya nem különbözött.

Az összes csoportot együtt vizsgálva sem a genotípus, sem az allélfrekvenciákban nem mutatkozott különbség közöttük.

## ACTN3

A logikai követhetőség céljával az ACE gén vizsgált polimorfizmusainál használt csoportosítást alkalmaztuk a további kandidáns géneknél is. Az ACTN3 R577X polimorfizmusainak gyakoriságait a teljes mintában és az alcsoportokban szintén a 4. táblázatban tüntettük fel.

A sportolók ACTN3 genotípus és allélfrekvenciái nem különböztek a kontrollcsoport értékeitől (genotípusok:  $\chi^2_{(df=2)}=0,328$ ;  $p=0,849$ ; allélok:  $\chi^2_{(df=1)}=0,160$ ;  $p=0,689$ ). Az ACTN3 gén R allél előfordulása az összes csoportban gyakoribb, mint az X allél gyakorisága, de nem találtunk szignifikáns különbséget.

Az állóképességi és nem állóképességi sportolók csoportjai között nem volt különbség az ACTN3 R577X allélok és genotípusok között (genotípusok:  $\chi^2_{(df=2)}=1,453$ ;  $p=0,484$ ; allélok:  $(\chi^2_{(df=1)}=1,070$ ;  $p=0,301)$ ).

A nem állóképességi sportágakat összehasonlítva a kontrollcsoporttal szintén nem volt tapasztalható különbség az előfordulások között (genotípusok:  $\chi^2_{(df=2)}=1,701$ ;  $p=0,427$ ; allélok:  $\chi^2_{(df=1)}=1,300$ ;  $p=0,254$ ).

Az állóképességi sportolók és a sportjátékosok körében nagyobb volt az aránya az RR genotípusnak (37,00% és 38,68%), mint a nem állóképességi sportolóknál (28,30%), de nem volt szignifikáns a különbség.

## **BDKRB2**

A csoportok BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságait szintén a 4. táblázatban tüntettük fel. A csoportokat összehasonlítva nem volt szignifikáns különbség egyik jellemzőben sem. Az állóképességi és a nem állóképességi csoportokban egyaránt a BDKRB2 -9-es allél megjelenése volt a gyakoribb az allélok közül, a -9 homozigóta allélpár pedig mindkét csoportban gyakoribb volt, mint a +9/+9-es genotípus. A nem állóképességi sportolóknál a -9/-9 genotípus közel 10%-kal nagyobb arányban fordult elő, mint az állóképességi sportolóknál (36,36% és 27,87%).

## **A sportági jellemzők alapján kialakított csoportok ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságainak vizsgálata**

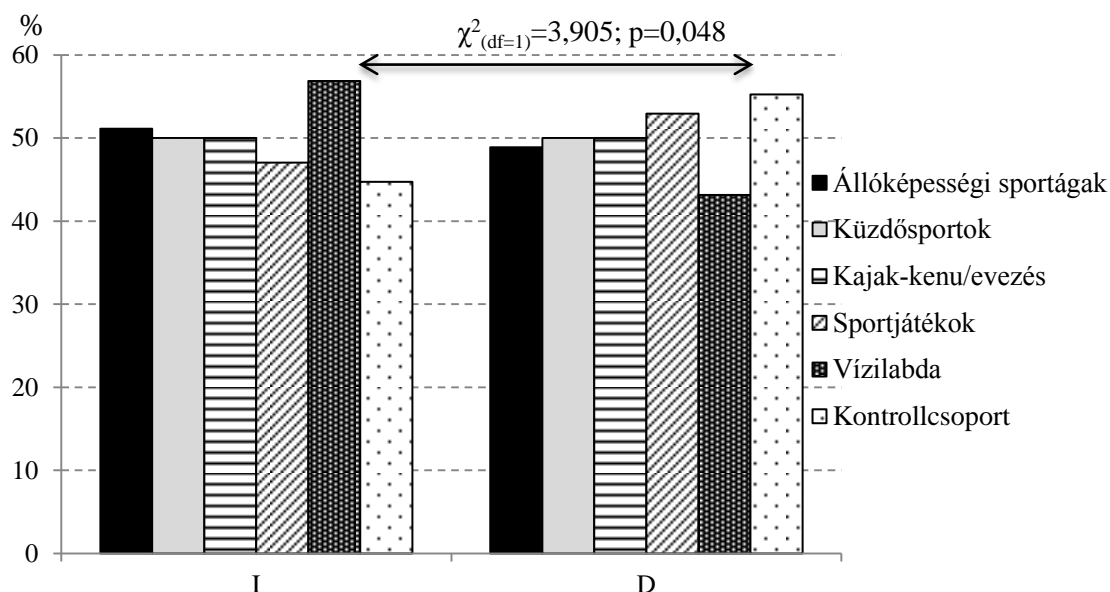
A bevezetőben is hangsúlyozott homogén csoportokra törekedve finomítottunk a csoportbontáson és a sportági sajátosságok (kondicionális képességek, koordinációs képességek, versenyzési körülmények) által húzott határokat szigorúbban figyelembe véve a következő csoportokat alkottuk: kajak-kenu/evezés, küzdősportok (cselgáncs, ökölvívás, karate, vívás), sportjátékok (kézi- és kosárlabda), vízilabda, állóképességi sportágak (triathlon, országúti kerékpár, ultrafutás), kontrollcsoport. A három gén genotípusainak gyakoriságát az előzőhöz hasonlóképp táblázatban ábrázoltuk (5. táblázat). A vizsgált gének genotípusainak gyakoriságában nem volt különbség a sportolói alcsoportok között, illetve ezeket a kontrollcsoportéhoz viszonyítva sem.

5. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok gyakoriságai hat alcsoportban (%)

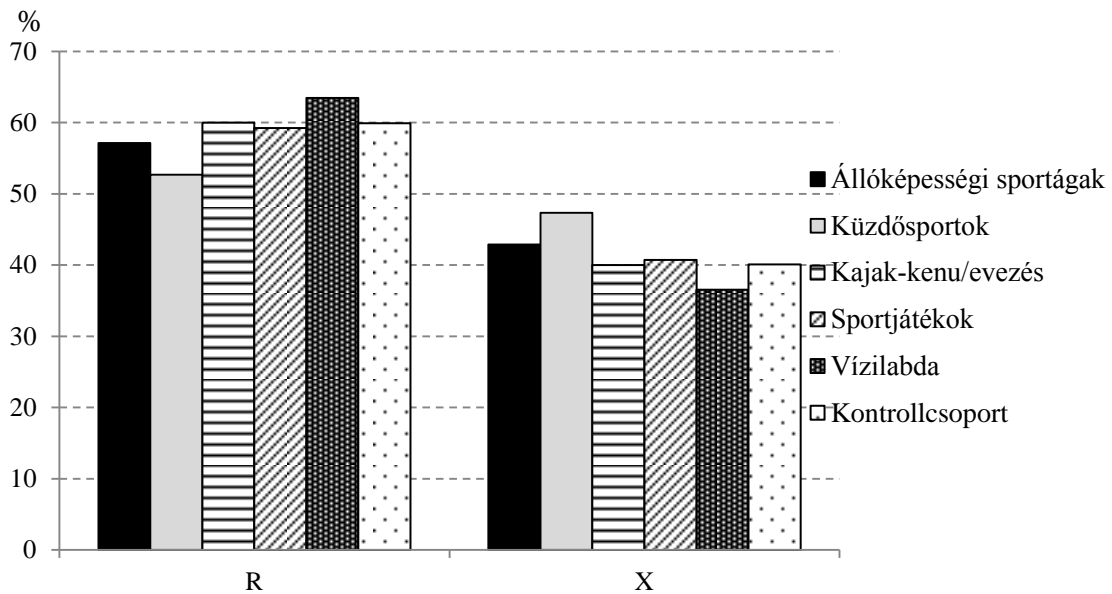
Geno-típusok	Állóképességi sportágak	Küzdősportok	Kajak-kenu/evezés	Sportjátékok	Vízilabda	Kontrollcsoport
<b>ACE</b>	<b>n=45</b>	<b>n=56</b>	<b>n=98</b>	<b>n=51</b>	<b>n=51</b>	<b>n=95</b>
II	28,89%	27,27%	25,51%	23,53%	27,45%	15,79%
ID	44,44%	45,45%	48,98%	47,06%	58,82%	57,89%
DD	26,67%	27,27%	25,51%	29,41%	13,73%	26,32%
<b>ACTN3</b>	<b>n=42</b>	<b>n=56</b>	<b>n=100</b>	<b>n=54</b>	<b>n=52</b>	<b>n=96</b>
RR	40,48%	28,57%	36,00%	37,04%	40,38%	38,54%
RX	33,33%	48,21%	48,00%	44,44%	46,15%	42,71%
XX	26,19%	23,21%	16,00%	18,52%	18,52%	18,75%
<b>BDKRB2</b>	<b>n=13</b>	<b>n=17</b>	<b>n=25</b>	<b>n=29</b>	<b>n=42</b>	<b>n=0</b>
+9/+9	15,38%	29,41%	24,00%	31,03%	33,33%	
-9/+9	53,85%	35,29%	52,00%	48,28%	42,86%	
-9/-9	30,77%	35,29%	24,00%	20,69%	23,81%	

Az allélfrekvenciákat diagramon tüntettük fel, különválasztva a három gén polimorfizmusait (8., 9. és 10. ábra).

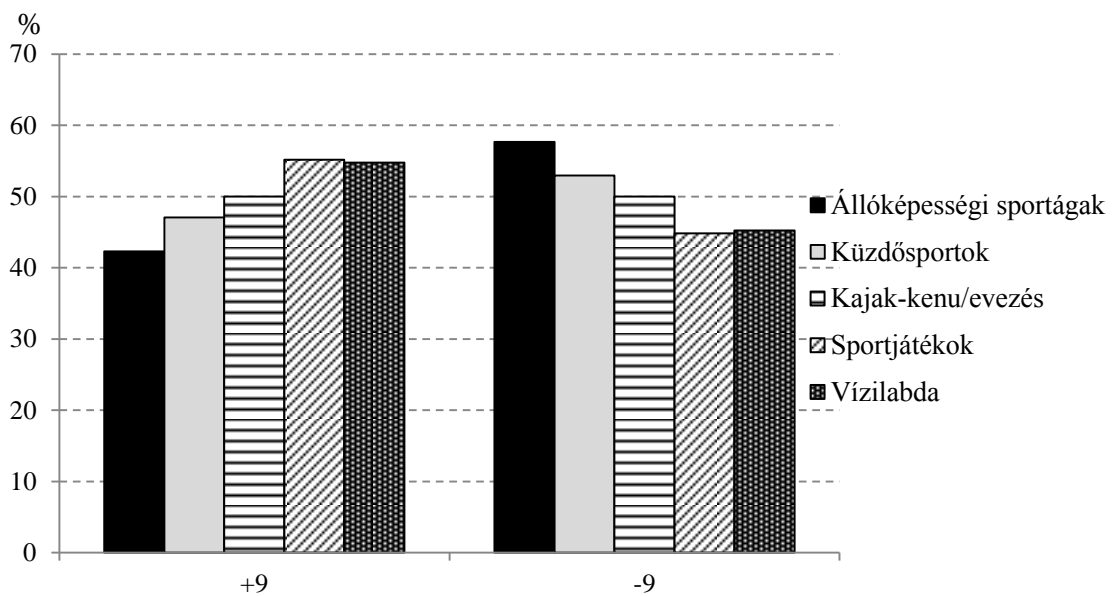
A vízilabdázók és a kontrollcsoport ACE I/D allélgyakoriságai között szignifikáns különbség volt ( $\chi^2_{(df=1)}=3,905$ ;  $p=0,048$ ).



8. ábra: Az ACE I/D allélfrekvenciák a csoportokban



9. ábra: Az ACTN3 R577X allélfrekvenciák a csoportokban



10. ábra: A BDKRB2 +9/-9 allélfrekvenciák a csoportokban

**A férfi és női sportolók és kontrollcsoportok ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságainak összehasonlítása**

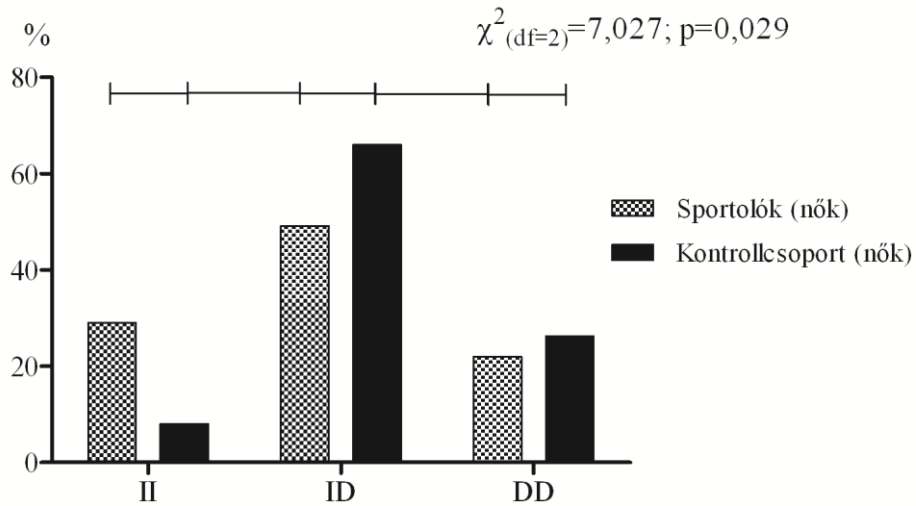
Egynemű csoportokra bontottuk a mintát, és megvizsgáltuk, hogy a nemek között van-e eltérés a genotípus és allélgyakoriságokban (6. táblázat).

*6. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 gének genotípus és allélgyakoriságainak nemenkénti összehasonlítása a sportolók és a kontrollcsoport között százalékban kifejezve*

<b>ACE</b>		<b>II</b>	<b>ID</b>	<b>DD</b>	<b>I</b>	<b>D</b>
Sportolók	Férfi (n=183)	24,59	49,18	26,23	49,18	50,82
	Nő (n=118)	28,81	49,15	22,03	53,39	46,61
Kontrollcsoport	Férfi (n=57)	21,05	52,63	26,32	47,37	52,63
	Nő (n=38)	7,89	65,79	26,32	40,79	59,21
<b>ACTN3</b>		<b>RR</b>	<b>RX</b>	<b>XX</b>	<b>R</b>	<b>X</b>
Sportolók	Férfi (n=186)	33,33	45,16	21,51	55,91	44,09
	Nő (n=118)	40,68	44,92	14,41	63,14	36,86
Kontrollcsoport	Férfi (n=58)	37,93	43,10	18,97	59,48	40,52
	Nő (n=38)	39,47	42,11	18,42	60,53	39,47
<b>BDKRB2</b>		<b>+9/+9</b>	<b>-9/+9</b>	<b>-9/-9</b>	<b>+9</b>	<b>-9</b>
Sportolók	Férfi (n=67)	23,88	49,25	26,87	48,51	51,49
	Nő (n=94)	25,53	50,00	24,47	50,53	49,47

A csoportok közötti szignifikáns különbségeket a 11. ábrán tüntettük fel.

Szignifikáns különbséget találtunk nők esetében a sportolók és a kontrollcsoport között az ACE genotípusainak gyakoriságaiban ( $\chi^2_{(df=2)}=7,0278$ ;  $p=0,029$ ; 11.ábra).



11. ábra: Az ACE genotípusok gyakoriságainak különbsége sportoló nők és a női kontrollcsoport között

Logikusnak véltük a nemeket és a sportági jellegzetességeket egyaránt figyelembe venni, ezért nemi felosztásban alkalmaztuk az előbbieken használt csoportosítást, és vizsgáltuk meg így a polimorfizmus gyakoriságokat (7. és 8. táblázat).

**A férfiak sportági jellemzők alapján kialakított csoportjainak ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriság vizsgálata**

7. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok és allélok gyakorisága férfiaknál a hat alcsoportban

Genotípusok	Állóképességi sportágak	Küzdősportok	Kajak-kenu/evezés	Labdarúgás	Vízilabda	Kontroll-csoport
<b>ACE</b>	<b>n=35</b>	<b>n=33</b>	<b>n=69</b>	<b>n=28</b>	<b>n=18</b>	<b>n=57</b>
<b>II</b>	22,86%	33,33%	24,64%	17,86%	22,22%	21,05%
<b>ID</b>	51,43%	42,42%	47,83%	53,57%	52,56%	52,63%
<b>DD</b>	25,71%	24,24%	27,54%	28,57%	22,22%	26,32%
<b>I</b>	48,57%	54,55%	48,55%	44,64%	50,00%	47,37%
<b>D</b>	51,43%	45,45%	51,45%	55,36%	50,00%	52,63%
<b>ACTN3</b>	<b>n=47</b>	<b>n=33</b>	<b>n=71</b>	<b>n=31</b>	<b>n=18</b>	<b>n=58</b>
<b>RR</b>	36,17%	21,21%	36,62%	29,03%	38,89%	37,93%
<b>RX</b>	42,55%	48,48%	47,89%	48,39%	44,44%	43,10%
<b>XX</b>	21,28%	30,30%	15,49%	22,58%	16,67%	18,97%
<b>R</b>	57,45%	45,45%	60,56%	53,23%	61,11%	59,48%
<b>X</b>	42,55%	54,55%	39,44%	46,77%	38,89%	40,52%
<b>BDKRB2</b>	<b>n=11</b>	<b>n=8</b>	<b>n=13</b>	<b>n=0</b>	<b>n=15</b>	<b>n=0</b>
<b>+9/+9</b>	18,18%	25,00%	23,08%		40,00%	
<b>-9/+9</b>	45,45%	25,00%	61,54%		40,00%	
<b>-9/-9</b>	36,36%	50,00%	15,38%		20,00%	
<b>+9</b>	40,91%	37,50%	53,85%		60,00%	
<b>-9</b>	59,09%	62,50%	46,15%		40,00%	

A férfiaknál az ACE és a BDKRB2 genotípusok és allélok gyakoriságaiban nem volt különbség a sportágcsoportok között.

Az ACTN3 genotípusok megoszlása szintén nem különbözött a csoportok között. Az allélfrekvenciákban azonban szignifikáns különbség volt a kajak-kenu/evezés és a küzdősportok között ( $\chi^2_{(df=1)}=4,270$ ;  $p=0,041$ ).

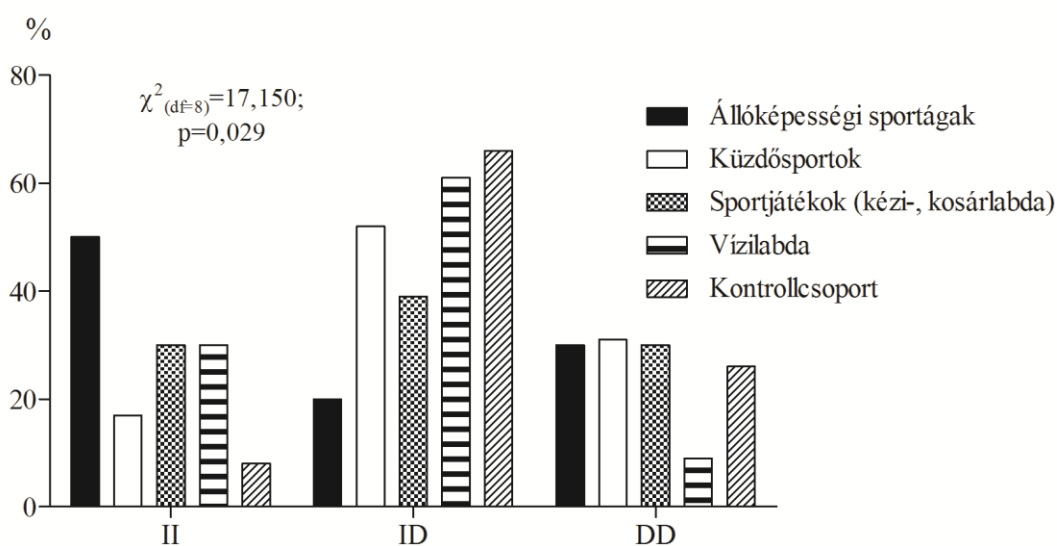
**A nők sportági jellemzők alapján kialakított csoportjainak ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriság vizsgálata**

8. táblázat: Az ACE, az ACTN3 és a BDKRB2 genotípusok és allélok gyakorisága nőknél hat alcsoportban

Genotípusok	Állóképességi sportágak	Küzdősportok	Kajak-kenu/evezés	Sportjátékok (kézi-, kosárlabda)	Vízilabda	Kontrollcsoport
<b>ACE</b>	<b>n=10</b>	<b>n=23</b>	<b>n=29</b>	<b>n=23</b>	<b>n=33</b>	<b>n=38</b>
II	50,00%	17,39%	27,59%	30,43%	30,30%	7,89%
ID	20,00%	52,17%	51,72%	39,13%	60,61%	65,79%
DD	30,00%	30,43%	20,69%	30,43%	9,09%	26,32%
I	60,00%	43,48%	53,45%	50,00%	60,61%	40,79%
D	40,00%	56,52%	46,55%	50,00%	39,39%	59,21%
<b>ACTN3</b>	<b>n=9</b>	<b>n=23</b>	<b>n=29</b>	<b>n=23</b>	<b>n=34</b>	<b>n=38</b>
RR	44,44%	39,13%	34,48%	47,83%	41,18%	39,47%
RX	33,33%	47,83%	48,28%	39,13%	47,06%	42,11%
XX	22,22%	13,04%	17,24%	13,04%	11,76%	18,42%
R	61,11%	63,04%	58,62%	67,39%	64,71%	60,53%
X	38,89%	36,96%	41,38%	32,61%	35,29%	39,47%
<b>BDKRB2</b>	<b>n=2</b>	<b>n=9</b>	<b>n=12</b>	<b>n=29</b>	<b>n=27</b>	<b>n=0</b>
+9/+9	0,00%	33,33%	25,00%	31,03%	29,63%	
-9/+9	100,00%	44,44%	41,67%	48,28%	44,44%	
-9/-9	0,00%	22,22%	33,33%	20,69%	25,93%	
+9	50,00%	55,56%	45,83%	55,17%	51,85%	
-9	50,00%	44,44%	54,17%	44,83%	48,15%	

Megvizsgáltuk az ACE genotípusok gyakoriságának eltéréseit a női csoportok között. A kajak-kenu/evezés csoport statisztikai analízisből történő kiemelésével a fennmaradó 5 csoport ACE genotípusainak arányai között szignifikáns különbséget tapasztaltunk ( $\chi^2_{(df=8)}=17,150$ ;  $p=0,029$ ; 12.ábra).





12. ábra: Az ACE genotípusok gyakoriságainak összehasonlítása nőknél  
5 alcsoportban

Fokozatosan szűkítve a csoportok számát, még mindig az ACE genotípusokat elemezve, szignifikáns különbséget tapasztaltunk az alábbi esetekben:

- 4 alcsoport vizsgálatok
  - az állóképességi sportágak, a sportjátékok (kézi-, kosárlabda), a küzdősportok és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=6)}=12,800$ ;  $p=0,046$ );
  - az állóképességi sportágak, a vízilabda, a küzdősportok és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=6)}=15,490$ ;  $p=0,017$ );
- 3 alcsoport vizsgálatok
  - az állóképességi sportágak, a vízilabda és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=4)}=14,140$ ;  $p=0,007$ );
  - az állóképességi sportágak, a küzdősportok és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=4)}=11,480$ ;  $p=0,022$ );
- 2 alcsoport vizsgálatok
  - a sportjátékok (kézi-, kosárlabda) és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=2)}=6,355$ ;  $p=0,042$ );

- a vízilabda és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=2)}=7,780$ ;  $p=0,020$ );
- az állóképességi sportágak és a kontrollcsoport összehasonlításakor ( $\chi^2_{(df=2)}=11,410$ ;  $p=0,003$ ).

AZ ACE allégyakoriságok esetében a vízilabdázók és a kontrollcsoport között volt szignifikáns különbség ( $\chi^2_{(df=1)}=5,549$ ;  $p=0,019$ ).

Az ACTN3 genotípus és allégyakoriságokban nem volt különbség a női sportágcsoportok között.

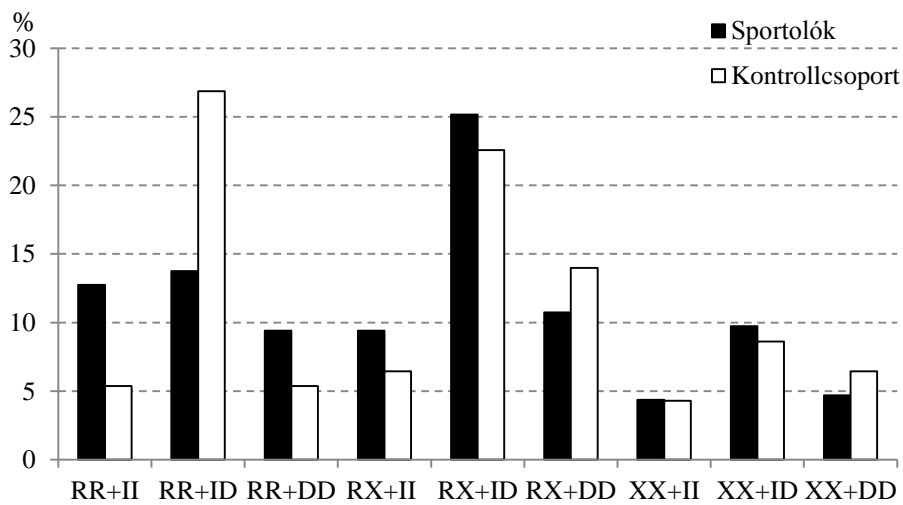
A BDKRB2 genotípusok és allélfrekvenciák nem különböztek az alcsoportokban.

## 5.2. Gén polimorfizmusok együttes vizsgálata

### Az ACE I/D és az ACTN3 R/X kombinációk elemzése

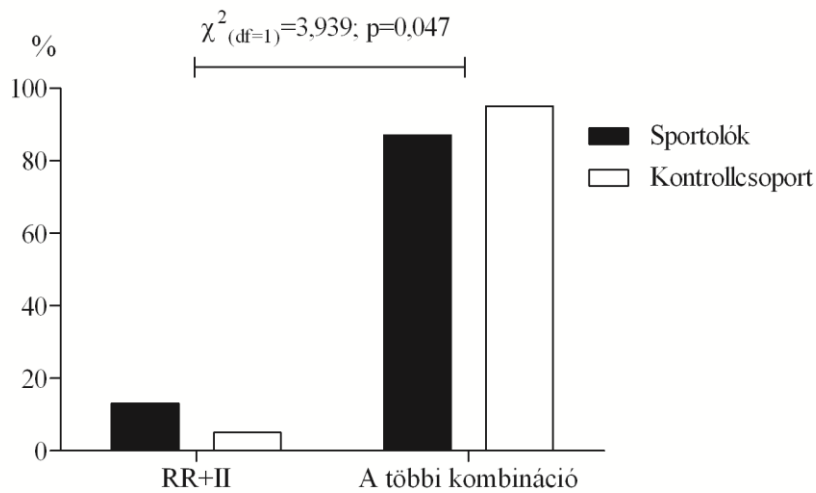
A teljes mintát sportolói és kontrollcsoportra bontottuk. A két gén genotípusainak lehetséges 9 kombinációját a 13. ábrán tüntettük fel a két csoportban, az ACTN3 genotípusok alapján kialakítva a sorrendet.

A sportolók és a kontrollcsoport között az ACTN3 RX+ACE ID vs. ACTN3 RR+ACE ID kombinációk arányában volt szignifikáns különbség ( $\chi^2_{(df=1)}=4,927$ ;  $p=0,026$ ; 13.ábra).



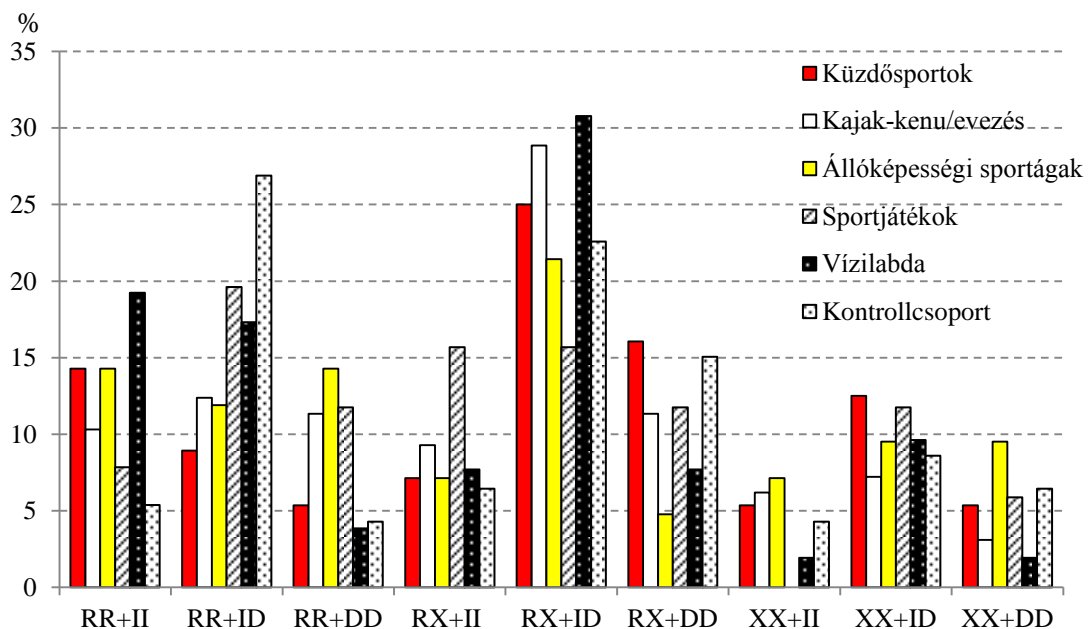
13. ábra: A sportolók és a kontrollcsoport ACE és ACTN3 genotípus kombinációinak gyakoriságai százalékban kifejezve

Felmértük a fizikai teljesítmény szempontjából előnyösnek vélt homozigóta allélpárok együttes jelenlétének arányát a többi lehetséges kombinációhoz képest, és azt találtuk, hogy az ACTN3 RR+ACE II genotípuspár aránya szignifikánsan különbözött a sportolók és a kontrollcsoport között (RR+II: 13 vs. 5%;  $\chi^2_{(df=1)}=3,939$ ;  $p=0,047$ , 14. ábra).



14. ábra: Az ACTN3 RR+ACE II kombinációk gyakoriságának összehasonlítása a sportolók és a kontrollcsoport között

Ezt követően a sportolókat a megszokott csoportosítás alapján rendszereztük, majd így is elemeztük a genotípuspárokat. A lehetséges 9 kombinációt a 15. ábrán tüntettük fel ismét az ACTN3 genotípusok alapján, mivel az ACTN3 RR genotípushoz kapcsolt változatok esetében volt különbség a csoportok között.



15. ábra: Az 5 sportolói alcsoport és a kontrollcsoport ACE és ACTN3 genotípus kombinációinak gyakoriságai százalékban kifejezve

A csoportok közötti különbségek a következőképp alakultak:

ACTN3 RR + ACE II/ID/DD

- 6 csoportot összehasonlítva:  $\chi^2_{(df=10)}=22,45$ ;  $p=0,013$
- Küzdősportok vs. kontrollcsoport:  $\chi^2_{(df=2)}=8,833$ ;  $p=0,012$
- Kajak-kenu/evezés vs kontrollcsoport:  $\chi^2_{(df=2)}=9,488$ ;  $p=0,008$
- Állóképességi sportágak vs. kontrollcsoport  $\chi^2_{(df=2)}=9,488$ ;  $p=0,010$
- Vízilabda vs. kontrollcsoport  $\chi^2_{(df=2)}=7,192$ ;  $p=0,027$

ACE DD + ACTN3 RR/RX/XX

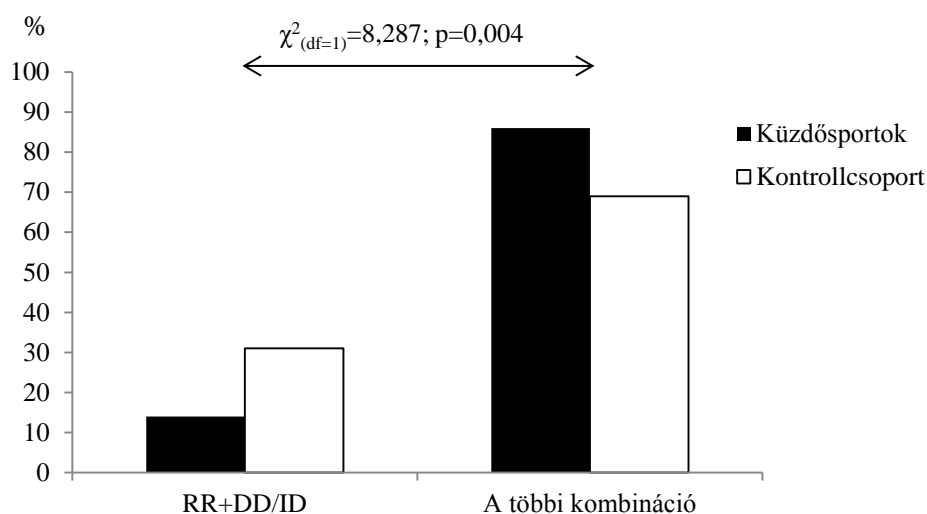
- Állóképességi sportágak vs. kontrollcsoport:  $\chi^2_{(df=2)}=6,525$ ;  $p=0,038$

Megvizsgáltuk még az állóképességhez és a gyorsaság/erő-domináns teljesítményhez leginkább köthető genotípus és allél változat kapcsolatokat, különös tekintettel az állóképességi és a küzdősportágakra, azonban nem találtunk különbséget a csoportok között.

Az állóképességi sportágak, a küzdősportok és a kontrollcsoport kiemelésével végeztünk még egy elemzést, melyben az adott sportági csoportra nézve kedvezőnek vélt kombinációk arányát hasonlítottuk össze a csoportok között, a többi genotípuspárt egy egységként kezelve.

Az állóképességi teljesítmény oldaláról kedvező kombinációként kezeltük az ACE II + ACTN3 RX/XX genotípusok együttes jelenlétét. Ennek elemzésekor nem volt különbség az állóképességi sportágakat összehasonlítva a küzdősportokkal és a kontrollcsoporttal sem.

A küzdősportokra nézve ugyanígy tettünk az ACTN3 RR + ACE DD/ID genotípusok elemzésekor. Az állóképességi sportágakkal összehasonlítva a gyakoriságokat nem volt különbség a csoportok között. A kontrollcsoporttól viszont szignifikánsan különbözik a küzdősportok csoportja e kombináció gyakoriságában ( $\chi^2_{(df=1)}=8,287$ ;  $p=0,004$ , 16. ábra).

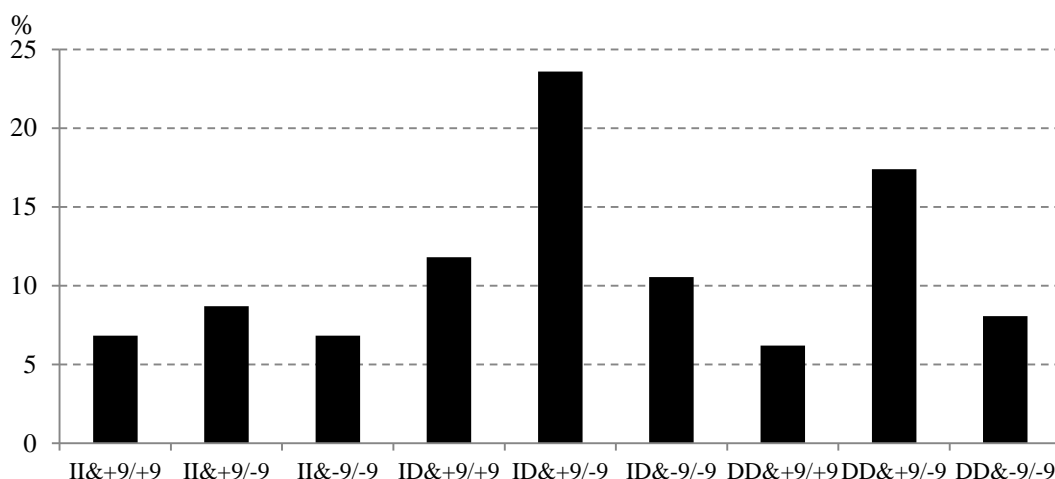


16. ábra: A küzdősportok és a kontrollcsoport ACTN3 RR + ACE DD/ID genotípusok kombinációiójának arányai

A korábbi módszerek megfelelően nemekre bontottuk a teljes mintát, és az így kialakult csoportok (férfi sportolók, férfi kontrollcsoport; női sportolók, női kontrollcsoport) genotípus kombinációit összehasonlítottuk. A csoportokat egymással összehasonlítva nem volt különbség az ACE és ACTN3 kombinációk gyakoriságaiban.

#### Az ACE I/D és a BDKRB2 +9/–9 kombinációk elemzése

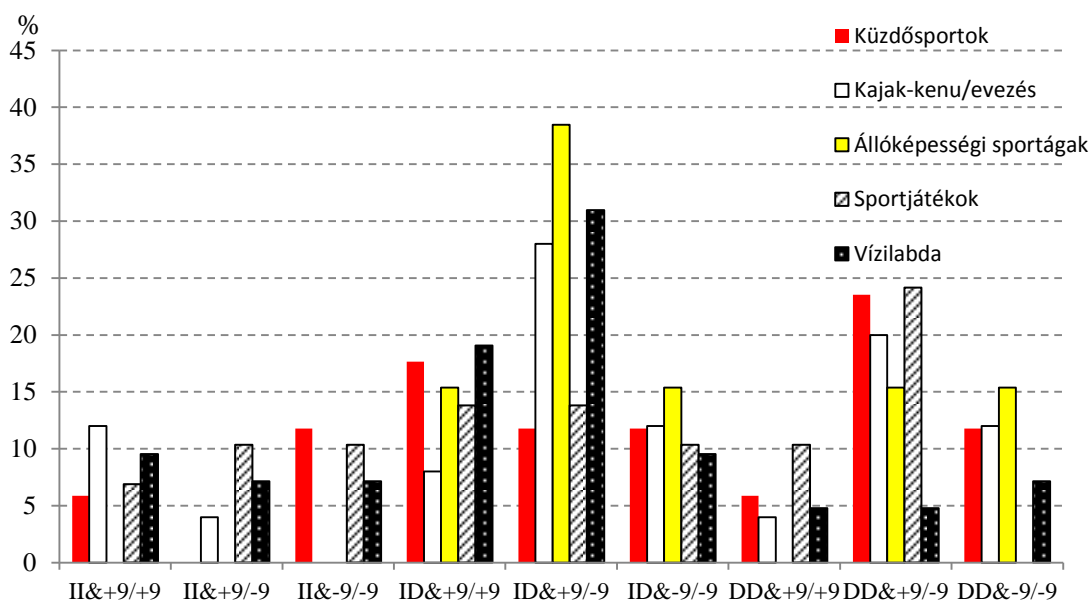
A BDKRB2 esetében hiányzó kontrollcsoport miatt nem az előbbi felépítést követtük. A két gén genotípusainak 9 kombinációját a teljes sportolói mintában a 17. ábrán jelenítettük meg. A mindkét génre heterozigóta, valamint az ACE DD + BDKRB2 +9/–9 genotípuspárok aránya volt a legmagasabb a sportolók között.



17. ábra: A sportolók ACE és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya

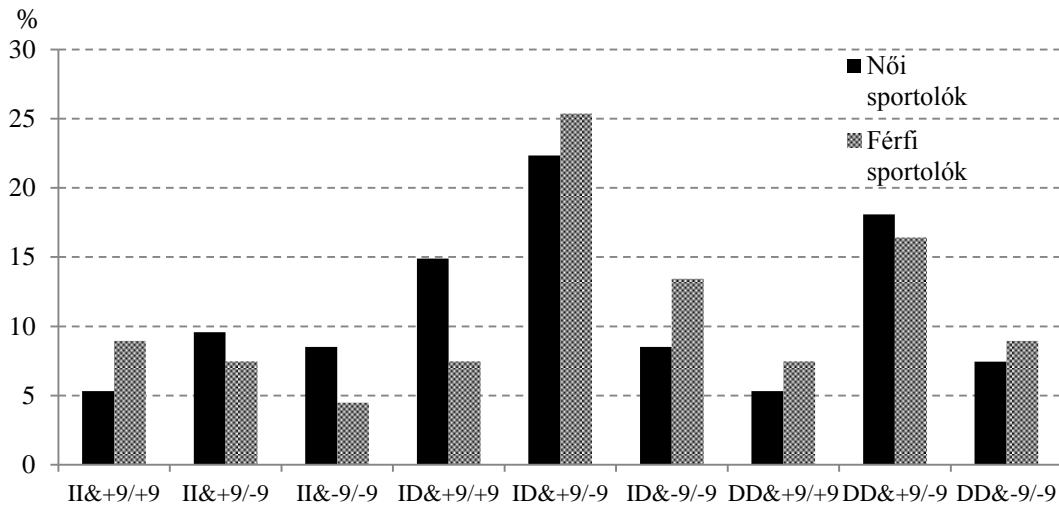
Az öt sportolói csoportban az ACE és a BDKRB2 genotípusok lehetséges kombinációit a 18. ábrán tüntettük fel.

A csoportok között nem találtunk különbséget a kombinációk arányaiban. Az állóképességi csoportban a legjelentősebb mennyiségű a mindkét génre heterozigóta párosítás, míg a küzdősportolónál ez a kombináció van jelen a legkisebb arányban, de nem szignifikáns a különbség.



18. ábra: Az 5 sportolói csoport ACE és BDKRB2 genotípus kombinációinak arányai

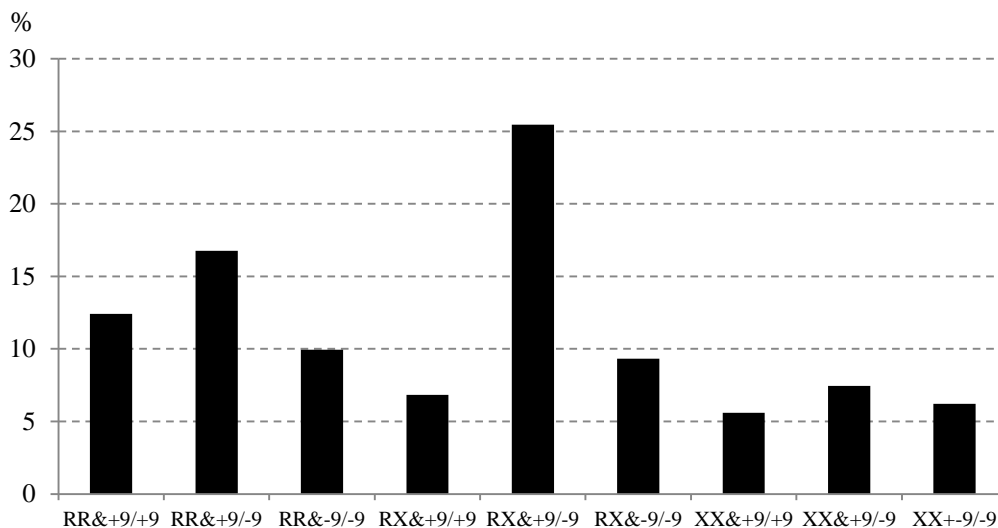
Ez követően nemekre bontottuk a mintát, így kialakítva a férfi sportolók és a női sportolók kategóriákat (19. ábra). A két csoport között nem volt különbség a genotípus kombinációk arányaiban.



19. ábra: A női és férfi sportolók ACE és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya

#### Az ACTN3 R/X és a BDKRB2 +9/-9 kombinációk elemzése

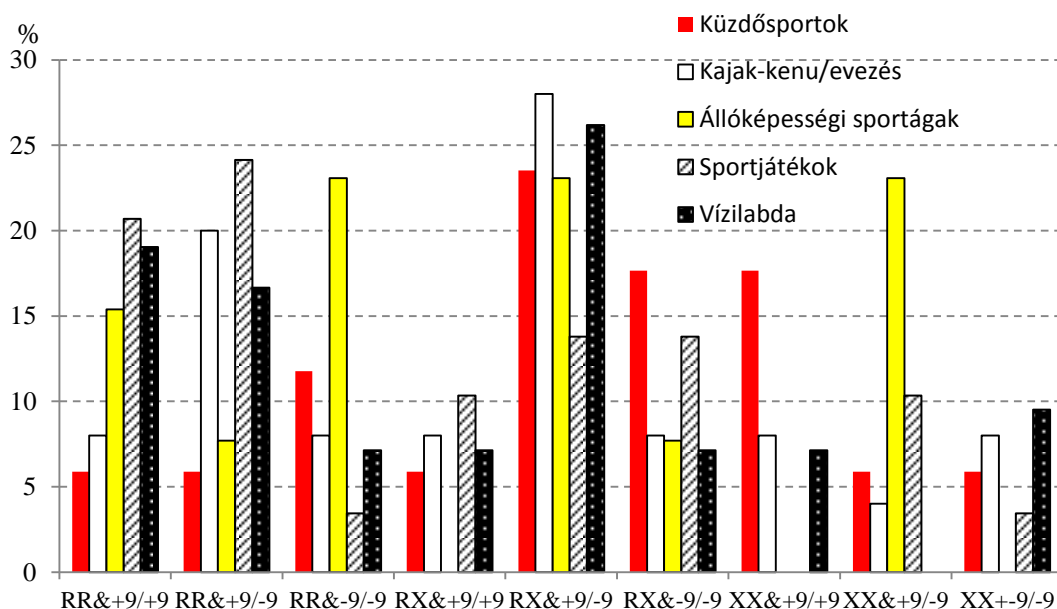
A sportolók ACTN3 és BDKRB2 genotípusainak kombinációit az 20. ábrán jelenítettük meg.



20. ábra: A sportolók ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya

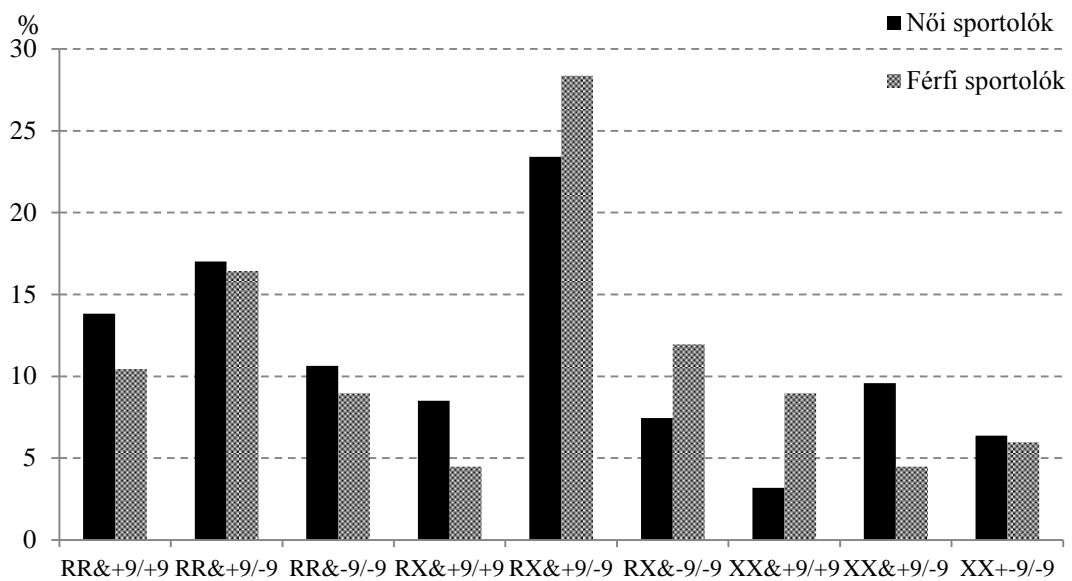


Az öt sportolói csoport ACTN3 és BDKRB2 genotípusainak lehetséges kombinációit diagramon ábrázoltuk (21. ábra). A csoportbontást követő alacsony elemszámok miatt a statisztikai elemzést mellőztük.



21. ábra: Az öt sportolói csoport ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya

A mintát nemi bontásban is elemeztük a két gén kombinációival kapcsolatban (22. ábra). A sportolókat nemenként egymással összehasonlítva sem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a kombinációk gyakoriságaiban.



22. ábra: A férfi és női sportolók ACTN3 és BDKRB2 genotípus-kombinációinak százalékos aránya

### 5.3. Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás

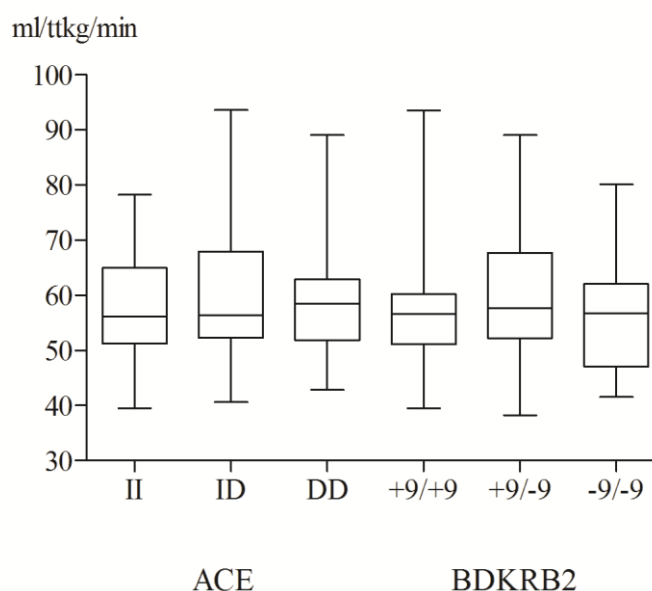
#### Az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmusainak összefüggésvizsgálata a relatív aerob kapacitással

A teljes minta (N=182) relatív aerob kapacitásának átlaga  $58,76 \pm 10,41$  ml/ttkg/min volt. A genotípusok és allélok megoszlását a résztvevőknél a 9. táblázatban tüntettük fel, amire a korábbi fejezetektől eltérő elemszám miatt volt szükség. A teljes mintában a két nem  $\text{relVO}_2\text{max}$  értékei között szignifikáns különbség volt (nők  $54,45 \pm 8,25$  ml/ttkg/min vs. férfiak  $61,45 \pm 10,74$  ml/ttkg/min,  $p=0,000$ ).

9. táblázat: Az ACE és BDKRB2 gének genotípusainak és alléljainak gyakorisága a vizsgált mintában (fő (%))

ACE	Genotípusok			Allélok	
	II	ID	DD	I	D
<b>n=182</b>	41 (22,53%)	86 (47,25%)	55 (30,22%)	168 (46,15%)	196 (53,85%)
BDKRB2	<b>+9/+9</b>	<b>+9/-9</b>	<b>-9/-9</b>	<b>+9</b>	<b>-9</b>
<b>n=105</b>	23 (21,90%)	56 (53,33%)	26 (24,76%)	102 (48,57%)	108 (51,43%)

A mintát az ACE, majd a BDKRB2 genotípusok alapján csoportosítva, majd a relatív aerob kapacitás eredményeket összehasonlítva nem volt különbség az adott génen belüli genotípusokhoz kapcsolt értékek között (23. ábra).



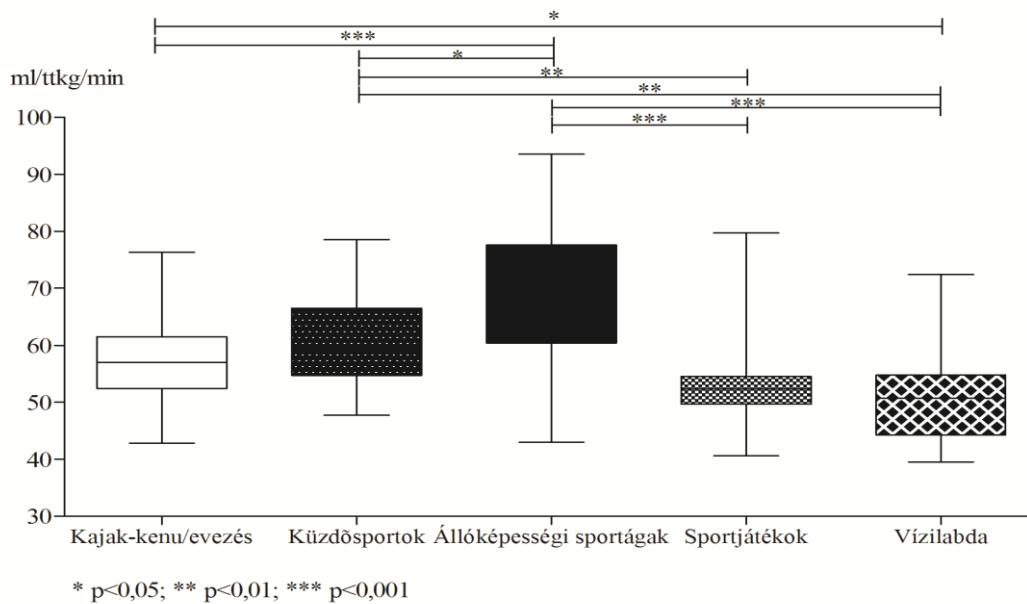
23. ábra: A  $relVO_2max$  értékek ACE és BDKRB2 genotípusok szerint feltüntetve a teljes mintában

Az aerob/állóképességi teljesítmény szempontjából leginkább (ACE II és BDKRB2 -9/-9) és legkevésbé (ACE DD és BDKRB2 +9/+9) „kedvező” kombináció alkotta két csoportot is összehasonlítottuk a relatív aerob kapacitás szempontjából, azonban nem találtunk szignifikáns különbséget.

A két genotípust magában foglaló kombinációkat módosítottuk adott genotípus és meghatározott allél együttes jelenlétére. Így vizsgáltuk meg az ACE II és BDKRB2 -9 allél vs. az ACE DD és BDKRB2 +9 allél jelenléte alkotta csoportokban a relatív aerob

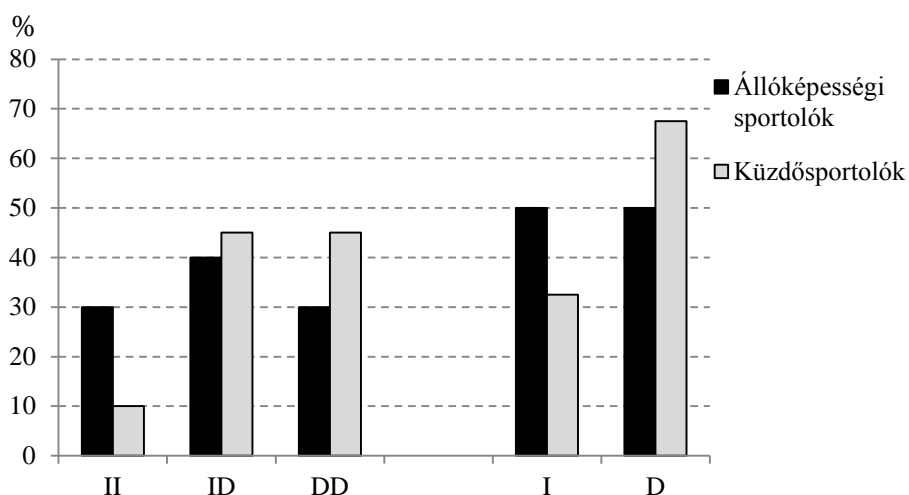
kapacitást, de nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az eredményekben. Ugyanezt kijelenthettük fordított esetben, a BDKRB2 -9/-9 és ACE I allél vs. a BDKRB2 +9/+9 és ACE D allél kombinációk együttes meglétekor is.

A korábbi homogenitásra való törekvés jegyében ismét sportági alcsoportokat alakítottunk ki. E csoportok relVO<sub>2</sub>max eredményei, és azok különbségei a 24. ábrán kerültek feltüntetésre.

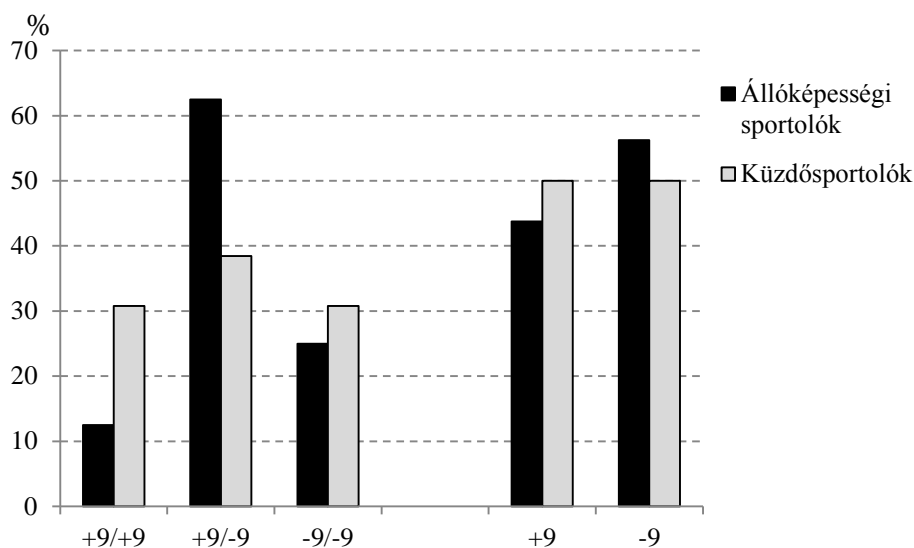


24. ábra: Az 5 sportági csoport relatív aerob kapacitás eredménye

Az állóképességi (triathlon, ultrafutó, kerékpár, n=30) és a küzdősportolókat (vívás, cselgáncs, ökölvívás, n=20), mint az aerob teljesítőképesség szempontjából a mintában a két végletet jelentő versenyzőket kiemeltük, és a relVO<sub>2</sub>max eredményeik összehasonlításakor szignifikáns különbséget kaptunk (68,76±12,33 ml/ttkg/min vs. 61,05±8,53 ml/ttkg/min, p=0,019). Ezt követően azonban azt találtuk, hogy sem az ACE (25. ábra), sem a BDKRB2 (26. ábra) genotípusok és allélfrekvenciák között nincs különbség a két csoport között.

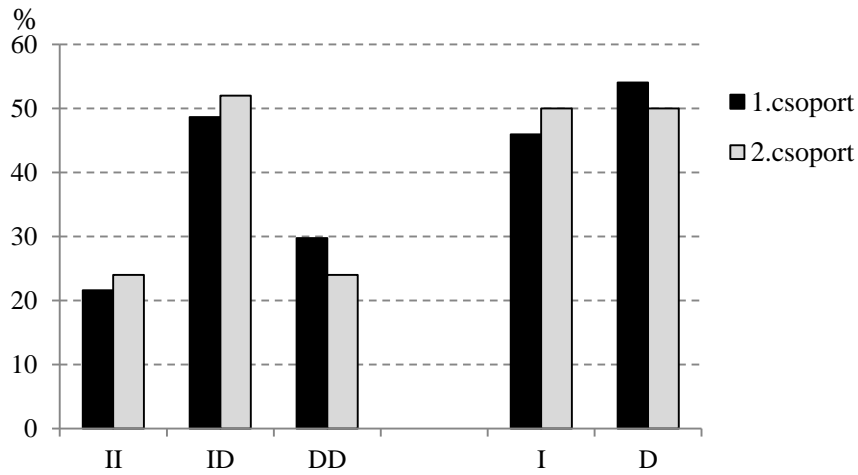


25. ábra: Az állóképességi és a küzdősportolók ACE genotípus és allélgyakoriságai

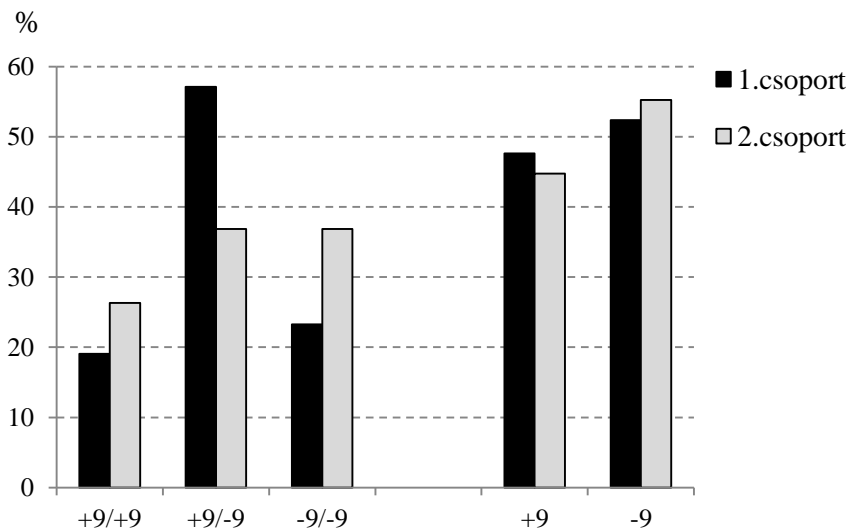


26. ábra: Az állóképességi és a küzdősportolók BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságai

A relatív aerob kapacitás eredményeiből kiindulva az átlag  $\pm$  1SD alapján elkülönítettünk felső kategóriába (1. csoport, 69,17 ml/ttkg/min < n=37) és alsó kategóriába (2. csoport, 48,35 ml/ttkg/min > n=26) tartozó sportolókat. Megvizsgáltuk e két csoport gén polimorfizmusait. A két csoport között nem volt különbség sem az ACE (27. ábra), sem a BDKRB2 (28. ábra) genotípus és allélgyakoriságokban.



27. ábra: A  $relVO_2max$  alapján kialakított felső (1. csoport) és az alsó (2. csoport) kategóriák ACE genotípus és allélgyakoriságai



28. ábra: A  $relVO_2max$  alapján kialakított felső (1. csoport) és az alsó (2. csoport) kategóriák BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságai

#### 5.4. Osteocalcin *HindIII* polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők vizsgálata

A résztvevők genotipizálásának eredményét a 10. táblázatban jelentítettük meg, a teljes mintát feltüntetve, valamint csoportokat képezve egyaránt.

10. táblázat: Az osteocalcin *rs1800247* polimorfizmus *h/H* genotípus és allélgyakoriságai (fő (%)) a vizsgálati mintában

Osteocalcin	Teljes minta (N=302)	Sportolók (n=214)	Kontroll-csoport (n=88)	Nők (n=99)	Férfiak (n=203)
<b>Genotípusok</b>					
<b>hh</b>	164 (54,30%)	111 (51,87%)	53 (60,23%)	53 (53,54%)	128 (63,05%)
<b>Hh</b>	121 (40,07%)	91 (42,52%)	30 (34,09%)	42 (42,42%)	67 (33,00%)
<b>HH</b>	17 (5,63%)	12 (5,61%)	5 (5,68%)	4 (4,04%)	8 (3,94%)
<b>Allélok</b>					
<b>h</b>	449 (74,34%)	313 (73,13%)	136 (77,27%)	148 (74,75%)	323 (79,56%)
<b>H</b>	155 (25,66%)	115 (26,87%)	40 (22,73%)	50 (25,25%)	83 (20,44%)

A genotipizált 88 fős kontrollcsoportból 47 résztvevőn, míg a sportolók közül 16 versenyzőn végeztünk csontultrahang vizsgálatot. Az antropometriai eredmények és a csontultrahang jellemzők a 11. táblázatban vannak feltüntetve a teljes mintára, valamint H allél jelenléte vagy hiánya alapján bontva a résztvevőket. Nem találtunk szignifikáns különbséget egyik változó eredményeiben sem a két csoport között.

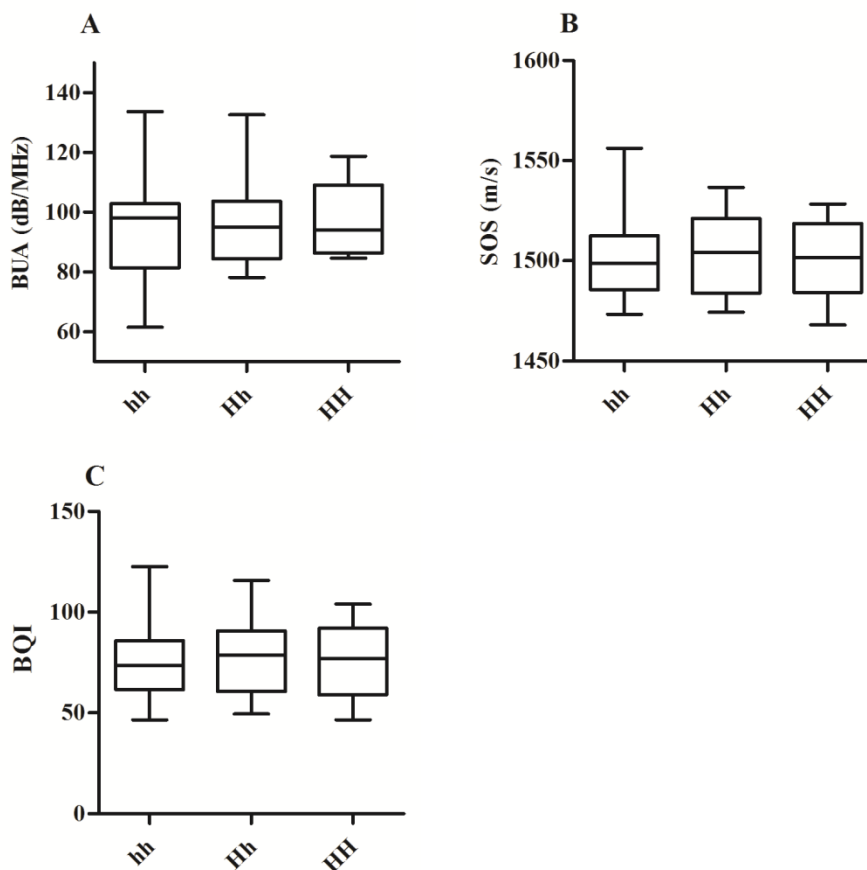
11. táblázat: Osteocalcin rs1800247 polimorfizmusok, antropometriai adatok és csontultrahang jellemzők 63 fő vizsgálatával

Allélok	H allél jelenléte		H allél hiánya	<i>p</i>
Létszám	63 (összesen)	27	36	
<i>Antropometriai jellemzők</i>				
Életkor (év)	39,7±12,1	38,9±13,1	40,4±11,4	0,65
Testmagasság (cm)	176,7±10,5	176,6±11,7	176,8±9,7	0,95
Testtömeg (kg)	79,4±17,8	76,7±16,1	81,6±18,9	0,29
Könyökszélesség (cm)	6,9±0,7	6,9±0,73	7,0±0,6	0,56
Térdszélesség (cm)	10,0±0,8	9,9±0,7	10,1±0,8	0,45
Csontarány (%)	16,3±1,4	16,3±1,5	16,4±1,4	0,70
<i>Csontultrahang jellemzők</i>				
SOS (m/s)	1502,1±19,9	1503,0±20,7	1501,5±19,6	0,78
BUA (dB/MHz)	95,9±15,7	96,9±14	95,2±17,1	0,68
BQI	75,9±19,2	76,8±19,0	75,1±19,5	0,73

Átl. ± SD



Minden csontparamétert genotípusonként is megvizsgáltunk. A BUA érték a csonttömegtől és a trabekuláris (belső szivacsos állomány) hálózat állapotától függ. Az eredményekben nem találtunk szignifikáns különbséget osteocalcin genotípusok alapján a BUA értékek között (hh:  $95,2 \pm 17,1$  dB/MHz; Hh:  $96,9 \pm 14,4$  dB/MHz; HH:  $97,0 \pm 13,4$  dB/MHz) (29/A ábra). A SOS eredményeket ugyanilyen módon vizsgálva szintén nem volt különbség a kategóriák között (hh:  $1501,5 \pm 19,6$  m/s; Hh:  $1503,3 \pm 21,0$  m/s; HH:  $1501,5 \pm 21,8$  m/s) (29/B ábra). Szignifikáns különbség nem volt a genotípus csoportok között a BQI értékekben sem, viszont kifejezetten nagy volt a szórás az adatok között (hh:  $75,11 \pm 19,5$ ; Hh:  $77,1 \pm 19,1$ ; HH:  $75,82 \pm 20,6$ ) (29/C ábra).



29. A/B/C ábra: Csontultrahang jellemzők osteocalcin genotípusonként

A sportolókat összehasonlítva a kontrollcsoporttal, a versenyzőknek szignifikánsan magasabb volt az összes mért csontultrahang mutatója (12. táblázat). A *HindIII* polimorfizmus allélfrekvenciáiban különbség azonban nem volt a két csoport között, a h allél jelenléte gyakoribb volt, mint a H változaté mind a sportolóknak, mind a kontrollcsoportban.

*12. táblázat: Az antropometriai és a csontultrahang jellemzők, valamint az osteocalcin rs1800247 allélok arányainak különbségei a sportolók és a kontrollcsoport között*

	Sportolók (n=16)	Kontrollcsoport (n=47)	<i>p</i>
<i>Antropometriai jellemzők</i>			
Magasság (cm)	185,4±8,9	173,9±19,5	0,00
Testtömeg (kg)	82,9±16,4	78,3±18,2	0,38
Könyökszélesség (cm)	7,2±0,5	76,9±0,7	0,10
Térdszélesség (cm)	10,1±0,5	10,0±0,8	0,85
Csontarány (%)	16,2±1,4	16,4±1,5	0,27
<i>Csontultrahang jellemzők</i>			
SOS (m/s)	1520,8±17,97	1495,8±16,4	0,00
BUA (dB/MHz)	104,7±14,9	92,9±15	0,01
BQI	92,9±18,2	70,1±15,8	0,00
Allélgyakoriságok h / H (%)	68,75 / 31,25	77,66 / 22,34	0,31
Átlag ± SD			

## 6. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban különböző rendszerezések segítségével elemeztük a magyar válogatott élsportolók genetikai polimorfizmus-mintázatát több szemszögből is.

Számos külföldi tanulmányban bizonyították az összefüggést az ACE I allél, a BDKRB –9 allél, illetve az ACTN3 X allél és az állóképességi teljesítmény, valamint az ACE D és ACTN3 R allél és a nagyobb izomerő, jobb gyorsasági teljesítmény között. Ezeket a kapcsolatokat is kerestük a kutatásunkban, miközben a polimorfizmusok együttes jelenlétét és azok összefüggését a relatív aerob kapacitással szintén elemeztük. Számos esetben előfordult részletes csoportbontás, ezért lényeges megjegyezni, hogy a többszörös tesztelés korrekciójára elvégzett Benjamini–Hochberg-féle, valamint Bonferroni-korrekciós eljárásokat követően is kedvezőnek bizonyultak az eredmények, tehát nem jelölte ál-pozitívnak a rendszer az előbbi fejezetben ismertetteket.

### 6.1. Önálló gén polimorfizmusok előfordulásainak értelmezése

#### ACE

Az ACE II genotípus a sportolók 26,27%-ában jelent meg, míg a kontrollcsoportban mindössze 15,79%-os gyakorisággal volt jelen, bár statisztikailag nem szignifikáns a különbség. Az ACE I allélt először a kimagasló sportteljesítménnyel hozták kapcsolatba, csak később szűkítették ezt az összefüggést az állóképességi sportágakra. Vizsgálatunkban a sportolók körébe tartozott többek között a küzdősportoló és a hosszútávfutó is, tehát a különbség hiányát okozhatta az e tekintetben túlzottan sokszínű csoport is.

Nem volt különbség az ACE polimorfizmusok gyakoriságában az állóképességi és nem állóképességi sportágak csoportjait összehasonlítva sem. E rendszerezésnél az állóképességi csoportba soroltuk a kajak-kenu sportágat is, de 2012-től ismét az olimpiai versenyszámok közé került a 200 méter, a klasszikus sprintsám, mely változás azzal is járt, hogy a versenyzők specializálódni kezdtek a rövid vagy a hosszabb távú számokra, tehát ez a csoport ebből a szempontból akár önmagában szétválasztható. Martos és munkatársainak (2014) táblázata alapján a kajak/kenu és az evezés sportágak

terhelésének dinamikus komponense jelentős, akárcsak a hosszútávfutás, a kerékpár és a triatlon sportágaké. A különbséget a statikus komponens eltérése jelenti, azonban az I allél szempontjából az aerob (dinamikus) munka meghatározó, hiszen az I allél a renin-angiotenzin rendszerre gyakorolt hatása alapján elsősorban az állóképességi sportolók számára hasznos. Nem tudtuk megerősíteni Gayagay és munkatársai (1998) eredményeit, melyek az I allél és az állóképesség kapcsolatát mutatták. Mi több, a nem állóképességi sportágaknál volt a legmagasabb az ACE II genotípus aránya, míg az összes csoporthoz képest az állóképességi sportolóknál volt a legnagyobb a teoretikusan nem kedvező ACE D allél és DD genotípus gyakorisága. Hasonló eredményre jutottunk, mint Taylor és munkatársai (1999), ahol az ausztrál válogatott állóképességi sportolóknak 30%-ban ACE DD genotípusuk volt, míg a kontrollcsoportnál 29%-os volt az előfordulás. Rankinen és munkatársai (2000) a polimorfizmus és a sportolói teljesítmény között kapcsolatot felmutatni szintén nem képes vizsgálatukban megfogalmazták, hogy lehet, hogy nincs kapcsolat az állóképességi teljesítmény és az ACE I allél között. A magyar mintában sem találtunk ilyen összefüggést, viszont megfigyelhető volt, hogy az II genotípus gyakorisága a kontrollcsoportban közel 10%-kal alacsonyabb, mint bármelyik másik csoportban.

### **ACTN3**

Az ACTN3 R/X változatokban nem mutatkozott különbség sem a sportolói és a kontrollcsoport, sem a sportolókat tovább osztó alcsoportok között. Az R allélnak és az RR genotípusnak is a nem állóképességi sportágak körében volt a legalacsonyabb a gyakorisága, ami – akárcsak az előbbieken az ACE I allél és a kiemelkedő állóképességi teljesítmény – nem támogatta azokat az eredményeket, melyek szerint az R allél és a gyorsasági teljesítmény/nagyobb izomerő összekapcsolható. Yang és munkatársai (2003) hasonló csoportosítást használtak, mint a jelen vizsgálat, azonban a vizsgált mintában rövidtávfutók is szerepeltek, s az R allél előbbi sportolóknál volt szignifikánsan gyakoribb, a többi sportághoz viszonyítva. Az általunk vizsgált sportolók között nem szerepelt rövidtávfutó, az eltérést ebben az esetben ez a különbség is okozhatta. A vizsgálatunkban szereplő kontrollcsoport 18,75%-a rendelkezett mindössze az XX genotípussal, mely arány megegyezik a Yang és munkatársai által felmért kontrollcsoport XX gyakoriságával (18,00%), az RR allélpár azonban közel 9,00%-kal gyakoribb a magyar nem sportoló résztvevőknél. Bár a jamaicai és

afroamerikai sprinterekkel végzett vizsgálat eredményei sem mutattak összefüggést e területen, pedig a vizsgált minta a világ legszűkebb élvonalába tartozó, homogénebb és magasabb létszámú is volt, mint esetünkben (Scott és mtsai 2010). A jamaicai és afroamerikai kontrollcsoportok XX genotípus gyakoriságai 2 és 7% között voltak, és minden esetben az RR genotípus volt a legnagyobb arányban megtalálható a kontrollcsoportokban is. Tehát az általunk vizsgált magyar minta polimorfizmus-frekvenciái jelentősen eltérnek az előbbi populáció ACTN3 R577X mintázatától.

### **BDKRB2**

A BDKRB2 -9/-9 genotípusának aránya az állóképességi sportolóknál kisebb volt, mint a nem állóképességi csoportban, holott élettanilag a hosszú ideig tartó terheléseknél kedvező a jelenléte. A lengyel sportolók körében folytatott vizsgálatokkal megegyeztek az eredményeink, ahol szintén nem tapasztaltak összefüggést a polimorfizmus és az állóképességi teljesítmény között (Sawczuk és mtsai 2013, Grenda és mtsai 2014b).

### **A sportági jellemzők alapján kialakított csoportok ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságainak vizsgálata**

A sportolók vizsgálatával foglalkozó kutatások számos csoportosítási módszerrel dolgoztak. Előfordult, hogy egy nemre szűkítették a mintát, vagy egy-egy sportágat választottak ki. A létszámtól nagymértékben függ a kategorizálás mértéke, vagyis, hogy egyes sportágak külön egy-egy csoportot jelentsenek, vagy összevonásra kerüljenek másokkal. Ez utóbbi esetben az adott sportágat leginkább meghatározó energiafelhasználási mód vagy a sportági teljesítményt legjelentősebben meghatározó kondicionális képesség alapján történt többnyire a csoportosítás. Amennyiben lehetőség volt, akár az egy sportágon belüli kategorizálás is kivitelezhető volt, pl. a versenytávok alapján, úszóknál, futóatlétáknál. Ezeknek az irányvonalaknak a mentén tettünk kísérletet a magyar minta különböző csoportosításaival a homogenitás kialakítására, mellyel letiszult eredményeket kívántunk elérni.

### **ACE**

Nem tapasztaltunk különbséget az ACE genotípusainak gyakoriságai között, mikor 5 sportági csoportot alkottunk. Az állóképességi sportolók ACE II genotípusának aránya

volt a legmagasabb a csoportok között, a kontrollcsoportban pedig ez a gyakoriság kifejezetten alacsony volt, de szignifikáns különbség nem volt a két érték között. A tendencia megmutatkozott, azonban az eredmény statisztikailag nem erősítette meg az II genotípus és az állóképesség kapcsolatát, bár oly mértékű hasonlóságot a genotípusok arányában a két csoport között nem tapasztaltunk, mint Taylor és munkatársai (1999), akiknél mindössze 0,5% különbség mutatkozott az II genotípus gyakoriságában az állóképességi és a kontrollcsoport között.

A sportjátékosok és a vízilabdázók ACE allélfrekvenciái egymással épp ellentétesen alakultak, ezzel is igazolva, hogy a ezen sportolók szétválasztása indokoltnak tekinthető.

A vízilabdázók ACE I alléljának aránya szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoportéhoz képest. A kontrollcsoport I allél gyakoriságánál minden csoportban magasabb volt ennek a polimorfizmusnak az aránya, azonban statisztikailag kizárólag a vízilabdázóknál volt megerősíthető az a feltételezés, miszerint az ACE I polimorfizmus a sportolóknál gyakoribb előfordulású (Alvarez és mtsai 2000, Jastrzebski és mtsai 2014). Az állóképességi sportolók országosan előkelő pozíciókban, nemzetközileg azonban a középmezőnyben helyezkedtek el, míg a vízilabdázók a világelit tagjai. A kimagasló nemzetközi eredményhez a többek között a kiemelkedő edzettségi állapot, a mentális felkészültség, a megfelelő táplálkozás és a kedvező genetikai háttér mindegyike szükséges, míg az ennél „gyengébb” eredmények talán létrejöhetnek az egyik összetevő hiányosságának ellenére is.

### **ACTN3**

AZ ACTN3 RR genotípus, melyet a nagyobb erő kifejtés képességével is összefüggésbe hoztak, legnagyobb arányban az állóképességi sportolók és a vízilabdázók körében volt jelen, a küzdősportolók csoportjában viszont a legalacsonyabb volt a gyakorisága ennek a genotípusnak, bár a csoporton belül magasabb, mint az XX aránya. A csoportok közül a küzdősportok terén járhat a legnagyobb előnnyel, ha kedvező a genotípus az erő kifejtés nagyságára nézve, azonban a magyar versenyzők között nem sikerült összefüggést találnunk ebben az esetben. Az XX genotípus megjelenése az állóképességi sportágaknál volt a legmagasabb a többi csoport eredményeivel összehasonlítva. Ez a magas arány egybevágott azokkal az

eredményekkel, melyek szerint az állóképességi teljesítményre az ACTN3 X allél lehet kedvezőbb hatással, azonban a csoporton belül a genotípusok közül a legmagasabb az RR aránya volt, tehát bár szignifikáns különbség nem volt a genotípusok között, a gyakoriságok épp ellenkezőleg alakultak, mint arra más vizsgálatok eredményei alapján következtetni lehetett (Yang és mtsai 2003, Niemi és Majamaa 2005).

Az ACTN3 R allél minden csoportban gyakoribb volt, mint az X allél. A legnagyobb különbséget e tekintetben a vízilabdázóknál tapasztaltunk, tehát nem az alapvető kondicionális képességek szerinti két végletet jelentő csoportban, az állóképességi és a küzdősportolóknál. A vízilabda sportág mozgásanyagának fontos eleme a kapuralövés, melynek sikerességéhez a maximális és a gyorsaság, valamint az erőállóképesség megfelelő edzettségi szintje nélkülözhetetlen. Az ACTN3 R polimorfizmusa a nagy sebesség melletti erőteljes izomkontrakció folyamatában jelent többletet, hiszen a gén expressziója a II-es típusú izomrostok teljesítményét pozitívan befolyásolja.

## **BDKRB2**

A sportjátékosok és a vízilabdázók BDKRB2 -9/-9 genotípusának aránya volt a legalacsonyabb a csoportokon belül és az összes csoport közül is. Ez, az állóképességi teljesítmény szempontjából előnyös genotípus a küzdősportolóknál (nem kiemelkedő állóképességi szintet megkívánó sportág) volt a leggyakoribb a csoportok közül.

Az allélgyakoriságok tekintetében a sportjátékosok és a vízilabda esetén a +9-es, míg az állóképességi sportágak és a küzdősportok csoportjaiban a BDKRB2 -9-es alléljának jelenléte volt domináns. A kajak-kenu/evezés kategóriájában egyenlően alakultak az allélfrekvenciák.

A nemzetközi vizsgálatok között találunk versenytáv szerint alakított csoportok közötti, illetve adott sportághoz tartozó domináns kondicionális képességek szerinti kategóriák közötti összehasonlításokat, melyek nem tapasztaltak összefüggést a BDKRB2 polimorfizmusok és a kiemelkedő sportteljesítmény között (Eynon és mtsai 2011, Sawczuk és mtsai 2013). Ezeket az eredményeket erősítik meg az általunk tapasztaltak: magyar sportolói mintában nem volt különbség a BDKRB2 genotípusok és allélfrekvenciák között, az 5 különböző sportolói csoportban.

## **A férfi és női sportolói és kontrollcsoportok ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságainak összehasonlítása**

Az elemzések finomításához nemenként is megvizsgáltuk a teljes mintát. Udvardy és munkatársai (2010) már korábban megállapították magyar élsportolókat vizsgáló tanulmányukban, hogy a nemi bontásnak jelentősége van. A kutatócsoport a női és férfi kajak-kenu versenyzőknél tapasztalt különbséget az ACE I/D allélok előfordulási gyakoriságaiban.

Nőknél a sportolók és a kontrollcsoport között különbség volt az ACE genotípusokban. Az II genotípus aránya szignifikánsan magasabb volt a sportolóknál, tehát a nemekre bontott csoportokban megjelent a több kutatás által tapasztalt különbség a sportolók előnyére (Montgomery és mtsai 1998, Ciężczyk és mtsai 2009).

A BDKRB2 genotípusok gyakorisága a két nem sportolójánál nem különbözött. Eredményünk hasonlóan alakult a görög sportolókkal végzett vizsgálathoz képest, ahol a női sportolók +9/+9 genotípusa gyakoribbnak bizonyult a -9/-9-es variációnál (Sgourou és mtsai 2012), esetünkben a különbség mindössze 1,06%, azonban megerősíti a görög eredményeket. Ez az eredmény azért jelentős, mert mind a két vizsgálat kaukázusi mintán történt, és a nemi bontás miatt a nők eredményeit külön kezelték, tehát a résztvevők csoportosítási rendszere a görög és a magyar vizsgálatban megegyezett. Előbbi eredmények alapján célravezető a mintát nemenként kezelni, hiszen – mint több tanulmány rámutatott (Min és mtsai 2009, Bosnyák és mtsai 2015) – a megalapozottabb következtetésekhez, a homogén mintákhoz ez az egyik út.

### **Férfiak**

#### **ACE**

A férfiak ACE genotípus és allélgyakoriságaiban nem volt különbség a csoportok között. Az II „állóképességbeli előnyökhöz” kapcsolható genotípus ráadásul a küzdősportokban jelent meg legnagyobb arányban, e csoport versenyzőinek harmada ezzel a genotípussal rendelkezett. Közrejátszhat, hogy a küzdősportok közül a vívás esetében kedvezőbb helyzetben vannak az állóképesebb versenyzők, hiszen az edzéseken és a versenyeken is gyakran zajlik aerob jellegű terhelés. Az allélfrekvenciák szempontjából is hasonló a helyzet: kizárólag ebben a csoportban volt magasabb



az I allél gyakorisága, mint a D allélé, a többi csoportban a helyzet fordított volt, vagy megegyeztek a gyakoriságok. A férfi küzdősportolók, tehát a kiemelkedően nagy erő kifejtéssel járó sportágak versenyzőinél nem igazolódott be a Myerson és munkatársai (1999) által megfogalmazott feltételezés, miszerint az ACE D allél jelenléte gyakoribb az erő-orientált és gyorsasági sportágaknál.

### **ACTN3**

Az ACTN3 allélfrekvenciáiban szignifikáns különbség volt a kajak-kenu/evezés és a küzdősportok között. A férfi küzdősportolók az ACTN3 gén esetében ismét nem a nemzetközi eredmények alapján jósolható allélgyakoriságokat hordozták, hanem épp ellenkezőleg: az X allél több, mint 50,00%-ban volt jelen a csoportban, míg a gyorsasági teljesítmény és a nagyobb erő kifejtés szempontjából bizonyos előnyökre predesztináló R allél 45,45%-ban. A kajak-kenu/evezés csoportban 60,56%-ban megjelenő R allél kedvező háttérrel ad a gyorsasági teljesítménynek, és párhuzamosan megállapítható, hogy a csoportban résztvevő sportolók többsége a saját távján a világ leggyorsabb 16 versenyzője között volt. Bosnyák és munkatársai (2013) hasonló eredményre jutottak, mikor kizárólag kajak-kenu versenyzőket vizsgáltak: ennél a sportágnál az R allél gyakorisága magasabb volt az X allél frekvenciájánál. A kajak-kenu/evezés sportág R allélfrekvenciájánál is nagyobb arányban volt megtalálható ez a polimorfizmus a vízilabdázókban (61,11%). E csoport tagjai szintén a szűk világelithez tartoztak, s ebben az esetben is nélkülözhetetlen a kiemelkedő robbanékonysági erő, az erőállóképesség és a maximális erő is.

### **BDKRB2**

A BDKRB2 genotípusok arányában nem mutatkozott különbség a csoportok között. A küzdősportolóknál volt a legnagyobb arányban jelen a -9/-9 genotípus, ám a csoport létszáma a nemi és sportági felosztás miatt alacsony. Az állóképességi sportolókban gyakoribb volt a -9/-9 allélpár, mint a +9/+9 genotípus. Eredményünk így egybehangzó Saunders és munkatársainak (2009) tapasztalataival, ahol Ironman Triatlonon résztvevő férfiaknál szintén a -9/-9 genotípus volt gyakoribb.

## Nők

### ACE

A nők csoportjainak ACE genotípus gyakoriságaiban szignifikáns különbség mutatkozott a kategóriák között, amennyiben kiemeltük az elemzésből a kajak-kenu/evezés csoportot. Ebben a csoportban a heterozigóta genotípus gyakorisága épphogy meghaladta az 50%-ot, s a két homozigóta genotípus között nem egészen 7%-os különbség volt. A női kontrollcsoport mindössze 7,89%-ban rendelkezett az ACE II genotípussal, ezzel szemben a vízilabdázók 1/3-ában megjelent ez a genotípus, míg a DD csak 9,09%-ban. A két csoport között az ACE genotípus és allélfrekvenciák között is szignifikáns volt a különbség. A magyar női vízilabdázók magasabb ACE I allélfrekvenciája már egy szűkebb csoportokkal végrehajtott vizsgálatnál is megjelent, ezek a kibővített versenyzői létszámmal megjelent eredmények megerősítik a korábbi tapasztaltakat (Bosnyák és mtsai 2015). Ez a sportág is a vegyes kondicionális képességeket igénylő sportágak közé tartozik, ahol a magas szintű hosszútávú állóképességi teljesítményre épp úgy szükség van, mint a gyorsasági állóképességre, a robbanékonysági erőre és az erőállóképességre. A csoport jelentős részét olimpiai 4. helyezést elért sportolók teszik ki, többségüknél az állóképességi szempontból előnyös I allél volt jelen.

Az állóképességi sportolók és a kontrollcsoport között szintén szignifikáns különbség volt az ACE genotípusokban. A nőknél igazolódni látszott, ami a férfiaknál nem, miszerint az állóképességi teljesítmény és az I allél, II genotípus összefüggést mutat. Ebben az esetben a sportolók 50%-a II genotípussal, és 60%-a I alléllal rendelkezett. A női állóképességi sportolók létszáma azonban sajnos igen alacsony volt (10 fő), ezért messzemenő következtetéseket nem lehet levonni az eredményekből. Szintén fontos megjegyezni, hogy bár az eredmények egybeváltak Gayagay és munkatársai (1998) által bizonyított összefüggéssel (az ACE I allél és az állóképességi teljesítmény kapcsolata), ám a hosszútávú állóképességet igénylő sportágakat űző magyar versenyzők nincsenek a világ legszűkebb élvonalában. A csoport ifjúsági és junior eredményei jók, ám a felnőttek között hátrébb csúsznak a ranglistán (a tagok néhány kiemelkedő eredménye: triatlon Junior Európa-bajnok, Triatlon Ifjúsági Olimpiai bajnok, Triatlon U23 Európa-bajnokság 6. helyezés, Triatlon U23 világbajnokság

2. helyezés, Triatlon olimpiai 23. helyezett, Maraton Európa-bajnokság 36. helyezés, Aquathlon világbajnok, Triatlon Európa-bajnokság 28. helyezés).

A sportjátékosokat a kontrollcsoporttal összehasonlítva, az ACE genotípusok arányában szignifikáns volt a különbség. A kondicionális képességek szempontjából – akárcsak a vízilabda – vegyes igényű kézi- és kosárlabdázókat magában foglaló csoportban a legegyszerűsebb a genotípusok eloszlása, a heterozigóta változat mindössze 10%-kal gyakoribb, mint a két homozigóta genotípus. Mivel e sportágakban a kondicionális és a koordinációs képességek sokrétű, magas szintű megléte és mellettük a bizonyos pszichés tulajdonságok együttállása egyaránt szükséges ahhoz, hogy valakiből kiemelkedő szintű játékos legyen, talán kisebb súllyal tud 1–1 polimorfizmus különbséget okozni az összeteljesítmény szempontjából.

Az állóképességi sportágak, a küzdősportok és a kontrollcsoport összehasonlításakor szignifikáns volt a különbség az ACE genotípusokban. A három csoport DD genotípus gyakorisága közel megegyezett, az II és ID variációk között hangsúlyos volt a különbség. Az II aránya a kontrollcsoportban volt a legalacsonyabb, míg az állóképességi sportolóknál a legmagasabb, az ID genotípus esetében pedig épp fordítva, a küzdősportok mindkét esetben a két csoport között helyezkedtek el a gyakoriságok szempontjából. Ezen kívül az állóképességi sportágak, a vízilabda és a kontrollcsoport között is szignifikáns volt a különbség az ACE genotípusok gyakoriságában. Kiemelendő, hogy míg az állóképességi és küzdősportágak genetikai hátterével, azon belül az ACE I/D polimorfizmussal is, több tanulmány foglalkozott, addig a vízilabdázók nem kerültek bele elemzésekbe, tehát nemzetközi megfigyelésekhez nem tudtuk hasonlítani a sajátjainkat. Előremutató azonban, hogy ennél a polimorfizmusnál egészen eltérő mintázatot mutatott ez a sportág, mint bármelyik másik, a csoport résztvevői pedig a világ legjobbjai közé tartoztak, tehát kiváló kiindulási pontot jelenthetnek további elemzésekhez.

### **ACTN3**

Az ACTN3 genotípusok és allélok gyakoriságában nem voltak különbségek a csoportok között. Megfigyelhettük azonban, hogy a legalacsonyabb arányban minden esetben az XX genotípus jelent meg, míg az RR genotípus két csoportban haladta meg a másik két genotípus gyakoriságát: az állóképességi és a sportjátékok csoportjában.

Eredményeink hasonlóak voltak a Muniesa és munkatársai (2008) által elvégzett kutatáséhoz, melyben három különböző sportág (evezés, országúti kerékpár, könnyűatlétika) versenyzőinek ACTN3 polimorfizmusai alapján kerestek összefüggéseket, de nem volt eltérő a csoportok allél és genotípus mintázata.

## **BDKRB2**

A BDKRB2 genotípusok gyakoriságai nem különböztek a csoportokban. A sportjátékok, a küzdősportolók és a vízilabdázók között a +9 allél mutatkozott gyakoribbnak, ellentétben a másik két csoport eredményeivel. A -9/-9, állóképességi szempontból élettanilag kedvező hatásokkal rendelkező genotípus, a kajak-kenu/evezés csoportban gyakoribbnak bizonyult, mint a másik homozigóta allélpár.

Eredményeink alapján a következő megállapítást tehetjük az egyedi gén polimorfizmusok és a sportági csoportok összefüggéseivel kapcsolatos hipotézisről: részben igaz.

## **6.2. Gén polimorfizmusok együttes megjelenésének értelmezése**

### **Az ACE I/D és az ACTN3 R/X polimorfizmus-kombinációk alakulásának megbeszélése**

A sportolókat összehasonlítva a kontrollcsoporttal a genotípus párosítások közül mindössze az ACE ID genotípussal együtt megjelenő ACTN3 RX vs. RR kombinációk között volt szignifikáns a különbség, még hozzá azért, mert a kontrollcsoportban az ACTN3 RR+ACE ID, míg a sportolóknál a két gén heterozigóta változata volt a leggyakoribb előfordulású páros. Az előzetes ismeretek tekintetében nem váratlan, de mégis érdekes, hogy a kontrollcsoport több, mint 25%-ában az ACE ID+ACTN3 RR homozigóta kombináció volt jelen, és a kettős heterozigóta változat gyakorisága a sportolóknál magasabb. Eynon és munkatársainak (2009) izraeli vizsgálatában a kontrollcsoport közel 30%-a RX+ID, míg közel 28%-a RX+DD genotípus kombinációkkal rendelkezett, míg az RR+ID változat, mindössze 10%-át érintette a csoportnak. Az izraeli eredményekben is kimagasló aránnyal mutatkozott meg az egyik

gén homozigóta (DD) allélpárja a másik gén heterozigóta genotípusa (RX) mellett, akárcsak a magyar mintán, bár más genotípusokkal (RR+ID).

Az állóképességi szempontból előnyt jelentő genotípus kombináció az II+XX, míg az erő kifejtés nagyságára/sprintteljesítményre kedvező háttért biztosító párosítás a DD+RR lenne. Ezek arányában a kontrollcsoport és a sportolók között nem volt különbség, érdekesnek tartottuk azonban megvizsgálni, hogy esetleg az II+RR kombináció gyakoriságában különbséget mutat-e a két csoport. Erre elsősorban azért gondoltunk, mert a vizsgált résztvevők nagy részét a sportjátékosok alkotják, ahol véleményünk szerint lehetséges, hogy ez a kombináció a leginkább kedvező. A sportolóknál szignifikánsan nagyobb gyakoriságú ez a variáció, a sejtésünk tehát beigazolódott. A már fent említett izraeli sprinterekkel zajlott vizsgálatban is megfigyeltek hasonló eredményt, bár ott az ACE II+ACTN RR kombináció mellé beemelték az RX genotípust is, melyek így a sportolók 23,5%-ában, míg a kontrollcsoport mindössze 8%-ában voltak jelen (Eynon és mtsai 2009).

A sportági csoportokban különbségek voltak az ACTN3 RR genotípussal együtt járó ACE változatokban. Előbbi kombinációkon belül a küzdősportolóknál az RR+II genotípuspár aránya volt a legmagasabb, míg az RR+DD irányába haladva ez fokozatosan csökkent. A kontrollcsoportban viszont a már korábban is leírtak szerint az RR+ID változat volt a legjelentősebb mértékben megtalálható. Tehát az erő kifejtés nagyságával kapcsolatban kedvező jelleget hordozó ACTN3 RR+ACE DD kombináció nem csak a küzdősport csoportján belül volt a legkevésbé gyakori változat, de a kontrollcsoportéhoz képest sem volt jelentősen magasabb az aránya. Ebben a sportolói csoportban leggyakoribb az RX+ID, illetve az RX+DD párosítás volt, melyeknél allélok szintjén megjelenik az irodalom alapján kedvező együttállás, az R és a D allél együttes jelenléte miatt. Az X+I allélkombináció szignifikánsan gyakoribb, míg az RR+D párosítás szignifikánsan alacsonyabb arányú volt a küzdősportolóknál a kontrollcsoportéhoz hasonlítva. Az RR+D változatot kiemelve, s a többi egy egységként kezelve ez a kombináció szignifikánsan alacsonyabb arányban jelent meg a küzdősportolóknál, mint az összes többi. Ezek az eredmények ellentétesek a más tanulmányokban megállapított összefüggésekkel (Alfred és mtsai 2011, Mikami és mtsai 2014). Bár a küzdősportolók között olimpiai, világ- és európa bajnokokat is találunk és a résztvevők mindegyike nemzetközi szinten is megállja a helyét, azonban

nem jelenthetjük ki, hogy mindnyájan a világ legjobbjai közé tartoznak. Könnyen lehet, hogy ez a tényező is szerepet játszott az összefüggések alakulásában a küzdősportokból álló csoport sokszínűsége mellett.

A kajak-kenu/evezés szintén eltérő eredményeket mutatott az előbbi vonakozásban, mint a kontrollcsoport. A kajak-kenu/evezés csoportban a teljes kombinációmintázat az R allél irányába tolódott el, kizárólag az ACTN3 RR genotípussal együttjáró ACE változatok esetén volt nagyobb mindhárom esetben 10%-nál a gyakoriság (ACTN3 RR+ACE II/ID/DD). Ebben a csoportban megfigyelhető volt az XX genotípushoz párosított bármelyik ACE változat kifejezetten alacsony gyakorisága. Ezek alapján e sportágakban az R allél akár előnnyel is járhat bizonyos mértékben.

Az állóképességi sportágakban legnagyobb arányban az ACTN3 RR+ACE genotípusok kombinációi jelentek meg, az X allél megjelenésével csökkent az arány, kivételt képez ez alól a két gén heterozigóta változatának együttes jelenléte. Az ACE II mellé társított X allél mindig magasabb gyakorisággal fordult elő, mint a kontrollcsoportban, tehát részleges egyezést mutattak eredményeink a lengyel hosszútávúszókkal végzett vizsgálattal (Grenda és mtsai 2014a).

A vízilabdázóknál az ACTN3 R+ACE I allélkombinációk gyakorisága jelentősebb volt, mint a többi variáció, a kontrollcsoportéhoz képest különbség is volt az RR+ACE változatok megjelenésében előbbieket miatt. A már a fentiekben leírt kifejezetten vegyes kondicionális képességbeli szükséglettel/háttérrel rendelkező sportágnál, mint a vízilabda, véleményünk szerint a legkedvezőbb változatoknak tekinthetjük azokat a párosításokat, melyekben az R és az I allél is szerepel.

#### **Az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmus-kombinációk alakulásának megbeszélése**

A sportolók kombinációi közül a kettős heterozigóta változat kiemelkedően gyakori volt, akárcsak az ACE DD és a BDKRB2 +9/-9 párosítás.

A küzdősportoknál megfigyelhető volt, hogy a D allél megjelenésével növekednek a kombinációk gyakoriságai. A jelenlegi ismeretek szerint a D allél jelenléte kedvező a gyorsasági, illetve nagy erő kifejtéssel járó sportágak versenyzőire nézve. Az állóképességi versenyzők kettős heterozigóta párosításának aránya meghaladja

a 35%-ot, míg a küzdősportolóknál a legvisszafogottabb ennek a variációnak a jelenléte. Ezen aránybeli eltérés esetén az eredmények nem voltak szignifikánsak, ezért csak tendenciáról beszélhetünk.

Az ACE ID+BDKRB +9/-9 kombináció gyakorisága a vízilabdázóknál 30% felett volt, míg a sportjátékosoknál nem érte el a 15%-ot. Ennél az összehasonlításnál ismét bebizonyosodott, hogy a vízilabdázókat ki kell emelni a többi sportjáték közül.

A csoportok közül az állóképességi sportolók esetében az ACE II genotípus teljes hiánya volt tapasztalható. Eredményünk eltér az e témában szintén állóképességi sportolókkal végzett kutatásétól, ahol az ACE I alléllal együttjáró BDKRB2 -9 polimorfizmus gyakoribbnak bizonyult az állóképességi sportágaknál (Williams és mtsai 2004), és nem tudta megismételni Bosnyák és munkatársai (2014) szintén magyar élsportolókkal végzett kutatásának eredményeit, melyben az állóképességi sportolóknál szignifikánsan magasabb volt az ACE I+BDKRB -9 kombinációk aránya, mint a küzdősportolóknál. Ezt az eltérést vélhetően a részleteiben nem egyező csoportosítás okozta.

Akárcsak az ACE és ACTN3 kombinációinál, jelen esetben sem tapasztaltunk különbségeket a nemi csoportosítást követően. Ellentétesen alakultak ugyan az ACE ID genotípus mellé társult BDKRB2 homozigóta változatok arányai a férfiaknál és a nőknél, de szignifikáns különbséget nem jelentett az eltérés.

### **Az ACTN3 R/X és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmus-kombinációk alakulásának megbeszélése**

A sportolóknál a kettős heterozigóta párosítás mellett az RR allélpárhoz társult BDKRB2 genotípusok gyakoriságai voltak a legmagasabbak a többi kombináció frekvenciájához képest.

Az állóképességi sportolók ACTN3 R allél jelenléte mellett BDKRB2 +9/-9 változatainak gyakorisága jelentősebb volt, mint az X alléllal történt párosítások esetében. Ez az eredmény sem az ACTN3, sem a BDKRB2 polimorfizmusok szempontjából nem tekinthető előnyös változatnak az kiemelkedő állóképességi teljesítményhez. Az állóképességi sportolók közül senki nem rendelkezett az ACTN3 XX+BDKRB2 -9/-9 kombinációval, viszont az ACTN3 RR+BDKRB2 -9/-9 párosítás kifejezetten gyakorinak bizonyult. Ennél a csoportnál megfigyelhető volt, hogy az XX, és a +9/+9 genotípusokkal történő párosítások is alacsony mértékben voltak jelen.

A küzdősportolóknál az ACTN3 heterozigóta genotípust tartalmazó változatok aránya volt a legmagasabb, s az ACTN3 RR allélpárhoz kapcsolt BDKRB2 genotípusok gyakoriságai alacsonyabbak voltak, mint az ACTN3 XX genotípusával létrehozott kombinációké.

Ahogy az ACE I allélja, úgy az ACTN3 R és a BDKRB2 +9 polimorfizmus is volt gyakoribb a lehetséges változatok közül a vízilabdázóknál, ez a kombinációk mentén is megfigyelhető volt.

A nők és a férfiak esetén a kombinációk gyakoriságai hasonlóan alakultak: az ACTN3 X alléljának megjelenésével a gyakoriságok csökkentek.

Eredményeink alapján a következő megállapítást tehetjük a gén polimorfizmus kombinációkkal és a sportági csoportokkal kapcsolatos hipotézisről: részben igaz.



### **6.3. Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás összefüggéseinek megbeszélése**

#### **Az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmusok, valamint a relatív aerob kapacitás összefüggésének értelmezése**

A kiemelkedő maximális oxigénfelvétel esszenciálisan szükséges feltételnek tekinthető az állóképességi sportágaknál, azonban nem kezelhető az élsportolói csúcsteljesítményt előrejelző mutatóként.

Az ACE I és a BDKRB2 -9 allélok együttes előfordulása az állóképességi sportolóknak kedvezőbb feltételeket biztosít a kiemelkedő teljesítményekhez. Az ACE I alléljának jelenléte a keringő angiotenzin aktivitását csökkentve visszafogottabb vazokonstrukciót eredményez (Rigat és mtsai 1990), illetve ugyancsak csökkenti az értágító és vazoprotektív hatású anyag, a bradikinin bontását (Murphey és mtsai 2000).

Az ACE és a BDKRB genotípusok és allélok alapján elkülönített csoportok között nem volt különbség a  $relVO_2max$  értékek között, tehát egyes polimorfizmusok mellé nem társultak szélsőséges relatív aerob kapacitás értékek.

Genotípus és genotípus, genotípus és allél, valamint allél és allél kombinációkat is vizsgáltunk, aszerint, hogy mely párosítások lehetnek az élettani háttér alapján a kedvezők, s melyek a kedvezőtlenek a relatív aerob kapacitás szempontjából, ám a csoportosítások alapján sem volt különbség a relatív aerob kapacitás eredményekben. Lengyel sportolóknál a relatív aerob kapacitás mellett még más terhelésélettani mutatókat is vizsgáltak az ACE polimorfizmusokkal összefüggésben, de ők sem találtak kapcsolatot a változatok és a  $relVO_2max$  eredmények között (Orysiak és mtsai 2013).

A kialakított sportági csoportok relatív aerob kapacitásai között várakozásainknak megfelelően számos esetben szignifikáns különbség volt, a legmagasabb értékekkel az állóképességi sportolók, a legalacsonyabbakkal pedig a vízilabdázók rendelkeztek.

A polimorfizmusok alapján történő csoportosítás után a relatív aerob kapacitás értékeket tekintettük kiindulópontnak. Az átlag  $\pm 1$  szórás érték alapján kialakított 1. (felső) és 2. (alsó) kategóriák ACE és BDKRB2 génváltozatainak összehasonlításakor sem tapasztaltunk különbséget. E csoportosítás ötlete egy mexikói munkacsoporttól származik, akik maratoni eredményesség alapján hoztak létre

kategóriákat, s magukat a polimorfizmus gyakoriságokat vizsgálták, ám nem tudtak szignifikáns összefüggéseket bizonyítani a módszerrel, ahogy a magyar mintán sem mutatkozott hasonló a  $relVO_2max$  értékekkel kapcsolatban (Lopez-Taylor és mtsai 2010)

Az eredmények fejezetben kiemeltük az állóképességi és a küzdősportolókat, a relatív aerob kapacitás eredményeikben szignifikáns különbség volt a két csoport között azonban a polimorfizmusok esetében nem volt különbség. A magasabb  $relVO_2max$  eredményekkel rendelkező állóképességi sportolók nagyobb arányban rendelkeztek ACE II genotípussal és az I allállal, viszont alacsonyabb gyakorisággal fordult elő körükben a BDRKB2 -9/-9 genotípus, mint a küzdősportolóknál. Ezek azonban csak tendenciák, nem valódi különbségek.

A két nem relatív aerob kapacitásának összehasonlításakor természetesen szignifikáns volt a különbség. Terveztük a nemi bontást a sportági csoportok alapján, azonban az ebből következő alacsony elemszámok miatt ezt az elemzést elvetettük.

Eredményeink alapján a következő megállapítást tehetjük az ACE I és a BDKRB2 -9 gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitással kapcsolatos hipotézisről: nem igaz.

#### **6.4. Osteocalcin *HindIII* polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők vizsgálatának értelmezése**

A csonttritkulás multifaktoriális egészségügyi probléma, számos gén befolyásoló hatása érvényesül a csontsűrűség minőségének kifejeződésében.

Ismeretes, hogy a fizikai aktivitásnak kiemelkedő szerepe van az csontképzésben és a csont ásványianyag szint fenntartásában. A rendszeresen sportolók jobb csontminőséggel rendelkeznek, az egyoldalú terhelést adó sportágaknál ez oldaliságbeli különbségekben is gyakran megjelenik (Shenoy és mtsai 2012, 2013). A magyar sportolóknál is megfigyelhető volt a magasabb csontminőség, az összes ultrahangos csontparaméterben jobbak voltak az eredményeik, mint a kontrollcsoportnak.

A vizsgálatunk célja volt feltérképezni a lehetséges kapcsolatot az osteocalcin gén *HindIII* polimorfizmusa és néhány csontminőséget jelző marker között. A magyar résztvevők osteocalcin polimorfizmus megoszlása hasonlóan alakult, mint más kaukázusi mintáknál (Gustavsson és mtsai 2000, Specjalski és mtsai 2013). Az eredményeink megerősítették Specjalski és munkatársainak (2013) eredményét. A magyar vizsgálati csoport genotípus megoszlásának arányai egyeztek az általuk elemzett kasubiai minta gyakoriságaival, és egyik esetben sem volt a nemek között különbség. Vizsgálatunkban kitértünk az allélok elemzésére is, de a sportolók és a kontrollcsoport gyakoriságai között nem volt különbség. Dohi és munkatársai (1998) leírták, hogy menopauza utáni japán nők esetében az osteocalcin befolyásolja a csont ásványi-anyag sűrűségét és úgy működik, mint a csontanyagcsere lehetséges genetikai markere. Vizsgálatunkban a résztvevőket a H allél jelenléte és hiánya alapján két csoportra bontottuk, de sem az antropometriai, sem a csontultrahang eredményeiben nem volt szignifikáns különbség, sőt a SOS, a BUA és a BQI átlagértékek szinte azonosak voltak a két csoportban.

A minta genotípusonkénti elemzése során nem találtunk kapcsolatot a csontultrahang jellemzőkkel összefüggésben. Egy kínai, DEXA-val végzett vizsgálatban szintén nem találtak összefüggést a csont ásványi-anyag sűrűség és a *HindIII* polimorfizmus között (Jiang és mtsai 2007), akárcsak egy tajvani, menopauza utáni nőkkel végzett vizsgálat (Chen és mtsai 2001).

Ezidáig egy tanulmány ismert, ahol sarokcsont ultrahangot használtak a csont karakterizálására az osteocalcin polimorfizmusokkal kapcsolatban (Kim és mtsai 2014). Ez a kutatócsoport talált összefüggést a *HindIII* polimorfizmus és az SOS között nem vegetáriánus férfiaknál, azonban vegetáriánusoknál nem.

Eredményeink alapján a következő megállapítást tehetjük az osteocalcin *HindIII* polimorfizmusa és a csontjellemzők összefüggéseivel kapcsolatos hipotézisről: részben igaz.

## **7. KÖVETKEZTETÉSEK**

A bemutatott elemzés célja a magyar élsportolók egy jelentős hányadának genotípusos jellegzetességeinek vizsgálata, az egyedi gének polimorfizmusaitól kiindulva a kombinációs jellemzőkig, illetve feltárni ezek összefüggéseit teljesítménydiagnosztikai vonatkozású mutatóval, valamint humánbiológiai sajátosságokkal.

### **7.1. Önálló gén polimorfizmusok**

#### **ACE**

A sportolóknál jelentősebb arányban jelent meg az ACE II genotípus és az ACE I allél is, mint a kontrollcsoportban, de különbség nem volt kimutatható az arányok között. Ezzel a magyar mintán visszafogott tendenciaként felfedezhető volt a sportolói teljesítmény és a polimorfizmus közötti kapcsolat, melyet Montgomery munkacsoportja írt le először (1998). Az állóképességi és nem állóképességi sportolók ACE genotípus és allélgyakoriságának arányai kifejezetten hasonlóan alakultak. Így nem jelenthető ki, hogy az I allél és az állóképességi teljesítmény között van kapcsolat a magyar sportolóknál, mint ahogy néhány külföldi vizsgálatban sem volt (Taylor és mtsai 1999, Rankinen és mtsai 2000, Scott és mtsai 2005). A kapcsolat hiányát okozhatja az is, hogy az állóképességi csoportba kerültek az evezés, a kajak-kenu és a gyorskorcsolya sportágak is, melyek ugyan kiemelkedő aerob állóképességi szintet igényelnek, de nem annyira „szélsőségesen” állóképességi sportágak, mint például az ultramaraton vagy az országúti kerékpár.

#### **ACTN3**

Az ACTN3 XX genotípus és X allél kifejezetten visszafogott jelenléte egybehangzik az irodalmi adatokkal, miszerint az európai populációban 18% ennek a változatnak a megjelenési gyakorisága (Mills és mtsai 2001). A nem állóképességi sportágak csoportjában tapasztalt mérsékelt RR gyakoriság, s a genotípus párhuzamosan megfigyelhető frekvens jelenléte az állóképességi csoportban megerősíti azokat az kutatásokat, melyeknek nem sikerült összefüggést találni az R allél és a nagyobb erő kifejtéssel járó vagy a gyorsasági teljesítmény között (Scott és mtsai 2010, Coelho és mtsai 2015).

## **BDKRB2**

A BDKRB2 –9/–9, az állóképesség szempontjából kedvezőbb genotípus magasabb arányú megjelenése a nem állóképességi csoportban (mint az állóképességi sportolóknál) megerősíti az orosz és lengyel mintákon tapasztalt eredményeket, ahol szintén nem találtak összefüggést ezzel a polimorfizmussal kapcsolatban az állóképességi sportágaknál (Sawczuk és mtsai 2013, Grenda és mtsai 2014b).

### **A sportági jellemzők alapján kialakított csoportok ACE, ACTN3 és BDKRB2 genotípus és allélgyakoriságainak vizsgálata**

A sportági csoportok által létrejött homogénebb csoportok kialakításával sem jelentek meg az összefüggések az egyes genotípusok/allélok és az adott sportágak között. A vízilabdázóknál tapasztalt magasabb I allélgyakoriság a kontrollcsoporthoz képest már előrejelezte, ami később realizálódott, hogy (talán) a sportág képességekbeli sokszínűsége miatt a gének más-más szempontokból előnyösebb változata (ACE I: állóképességi teljesítmény, ACTN3 R: gyorsasági teljesítmény/nagyobb erőkifejtés) lehet a genomikai kombinációk szempontjából a legkedvezőbb az esetükben.

A nemi bontás által megjelent a nőknél az ACE genotípus gyakoriságbeli differencia a sportolói és a kontrollcsoport között, következésképpen a nemenkénti kategorizálás létjogosultságára megkaptuk az első bizonyítékokat.

A férfi kajak-kenu/evezés csoport és a küzdősportolók közötti ACTN3 allélgyakoriságbeli különbség kiemelten kezelendő. Az irodalmi adatok alapján az R alléllal járó előnyök a küzdősportolók számára igen nagy jelentőséggel bírhat, ám nincs jelen a magyar minta 50%-ában sem. Míg a kajak-kenu és evezős sportolókat magában foglaló csoportban a 60% feletti arányból több következtetést lehet levonni. A csoport résztvevőinek jelentős hányada világszinten jóval nagyobb sikereket ér el, és előkelőbb helyeket foglalnak el a világranglistán, mint a küzdősportok képviselői (akik között szintén a hazai legjobbak szerepelnek), ez utóbbiak esetében tehát akár az R allél alacsonyabb gyakorisága is egy apró tényező lehet abban a folyamatban, hogy a versenyzők „csak” az európa-bajnoki legjobb 10 között szerepelnek és nem a dobogó legfelső fokán. A kajak-kenu és evezés sportágakban pedig a magas szintű állóképesség mellett az erőállóképesség és a maximális erő, sőt a robbanékonysági erő kiemelkedő színvonala is nélkülözhetetlen a csúcsteljesítményhez.

A férfi állóképességi sportolókban leggyakrabban előforduló BDKRB2 -9/-9 genotípussal kapcsolatos eredményeink egybehangzanak a Saunders és munkatársai által vizsgált kaukázusi triatlonos férfiaknál tapasztaltakkal (2006), tehát a magyar férfisportolók eredményei e tekintetben beilleszthetők a kaukázusi mintáknál tapasztaltak sorába.

A nőknél számos összefüggés megjelent. Az állóképességi sportolók egyértelműen kimagasló ACE II genotípusgyakoriságával megerősítettük, hogy nőknél a magyar mintában is van kapcsolat az állóképességi teljesítmény és az ACE II genotípus között.

Kihangsúlyozandó még a női vízilabdázók kiugróan magas ACE I allélfrekvenciája, mely állóképességi szempontból kedvező feltételeket adhat a kiemelkedő teljesítményhez.

## **7.2. Gén polimorfizmusok együttes megjelenése**

### **Az ACE I/D és az ACTN3 R/X polimorfizmus-kombinációk**

A kombináció-vizsgálatnál tapasztalt csoportok közötti különbségek megerősítik, hogy szükséges a polimorfizmusokat együttesen is vizsgálni. A küzdősportolók ACE I+ACTN3 X allélpárosításának kimagasló aránya teljesen ellentétes a polimorfizmusokról ismert eddigi eredményekkel. A magyar küzdősportolókra nem vonatkoztathatók a nemzetközileg megjelent összefüggések a D és az R alléllal (Cięszczyk és mtsai 2011, Myerson és mtsai 1999). Mindezek alátámasztására szolgál, hogy a csoport RR+D kombináció aránya is alacsonyabb, mint a kontrollcsoportnál.

A kajak-kenu/evezés csoportnál az eredmények tükrében és a megbeszélésben taglaltak szerint felmerült a valószínűsége annak, hogy az ACTN3 R allél jelenléte esetlegesen kedvező lehet a versenyzőkre nézve. Ebből a feltételezésből kiindulva érdeklődéssel vizsgáltuk meg ennek a csoportnak a sporteredményeit: amennyiben kizárólag az olimpiai bajnoki címek mennyiségét hasonlítjuk össze, az XX genotípus +I/D allél kombinációjú versenyzők (n=16) 6 darab, míg az R+D változatú versenyzők (n=62) 7 darab aranyéremmel rendelkeznek. Az II genotípus (n=25) genotípusú versenyzők között egyetlen olimpiai bajnok van, aki ACTN3 genotípusát tekintve XX homozigóta, és 500 méteres távon nyert. Felmerül hát a kérdés, hogy talán épp a ritkábban előforduló változatok biztosítanak esetleg valamilyen többletet, mellyel a legkiválóbbak közé lehet kerülni?

A vízilabdázóknál e kombinációk közül a vegyes, ACE I+ACTN3 R a leggyakoribb, ismét megerősítve a feltételezésünket, miszerint a sokszínű képességszükségletekkel rendelkező sportágak számára ezek a variációk a legkedvezőbbek. Akár kiegészíthető az együttes megjelenés a BDKRB2 -9 változatával, melynek gyakorisága az összehasonlítások során szintén kiemelkedő volt.

#### **Az ACE I/D és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmus-kombinációk**

Az állóképességi sportolóknál az ACE és a BDKRB2 kombináció eredménye a párosítással együtt járó élettani háttér szempontjából kedvezőtlenül alakult, a két előnyös genotípus párosítása (II és -9/-9) a magyar mintában nem jelent meg, ellenpontozva Williams és munkatársainak vizsgálatát (2004).

#### **Az ACTN3 R/X és a BDKRB2 +9/-9 polimorfizmus-kombinációk**

Az ACTN3 és a BDKRB2 változatok elemzésekor, az ACTN3 RR és a BDKRB2 +9/+9, legkevésbé kedvező párosítás gyakoribb volt az állóképességi csoportban, mint a küzdősportolóknál, akiknél pedig ez a leginkább előnyös kombinációt jelentené.

### **7.3. Gén polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás**

A magyar sportolók relatív aerob kapacitásának mértékével sem egyes genotípusok, sem egyes allélok, sem polimorfizmus-kombinációk nem mutattak összefüggést. Ezen a területen elsődlegesen két irányban lenne logikus továbbgondolkodni. Érdeemes lehet további terhelésteletti paraméterek kapcsolatát megvizsgálni a gén polimorfizmusokkal, avagy a vita maxima terhelésen résztvevők számát bővíteni, ezzel nagyobb áttekintést nyerni az esetleges összefüggésekkel kapcsolatban.

### **7.4. Osteocalcin *HindIII* polimorfizmus, a csontparaméterek és a humánbiológiai jellemzők**

Megerősítettük azt a tényt, hogy a fizikálisan aktív étellel együtt jár a jobb csontminőség, tehát preventív hatása elvitathatatlan a csonttrikulással szemben. Nem tudunk azonban az osteocalcin *HindIII* polimorfizmus és a csontjellemzők között összefüggést találni a magyar sportolók körében. Az eredményeink alapján az osteocalcin gén polimorfizmusainak nincs felfedezhető hatása a magyar minta csontminőségére.

Ez a tanulmány bizonyította, hogy a vizsgálatoknak feltétlenül a világszinten ténylegesen eredményes élsportolókra kell összpontosítani, mert a leginkább letisztult és egyértelműen értelmezhető eredményeket ez a szubpopuláció fogja biztosítani. A versenyzők nemi elkülönítése kifejezetten előnyös, hiszen önmagukban a nemek számtalan különbséget hordoznak magukban. Amennyiben van lehetőség megfelelő létszámú sportolót felmérni, akkor a kategóriákat elsődlegesen az aerob-anaerob karakter, illetve az erő/gyorsasági-állóképességi jellemzők alapján szükséges elkülöníteni, s lehetőség szerint elsősorban a szélsőséges kategóriákba tartozó sportágakat felmérni.

Az ACE gén polimorfizmust nem kell „az emberi fizikai teljesítmény” egyik génjének titulálni, viszont fel kell ismerni, hogy egy olyan módosító marker lehet, mely elsősorban a legszűkebb elithez tartozó élsportolóknál jelenthet különbséget, a versenyszám természetétől függően.

E tanulmány alapján az egyik cél a nemzeti sajátosságok megismerése, hiszen nem minden esetben mutattak hasonlóságot a magyar eredmények más populációs elemzésekkel. Ezért is érdemes több allélt és genotípust is együttesen vizsgálni, hiszen az így lejegyzett, adott sportágra vagy sportágcsoportra jellemző mintázatokhoz akár további magyar és külföldi versenyzők (eltérő eredményesség, eltérő populáció) hasonlíthatók és mód nyílik további következtetések levonására és a genomikai változatosság és az élsportolói teljesítmény megértéséhez is közelebb juthatunk.

Kiemelkedően fontos hangsúlyozni, hogy egy világklasszis sportoló „születéséhez” számos genotípus kedvező kombinációja szükséges, hiszen ez természetesen egy poligénes meghatározottságú jelleg. Egy önálló gén polimorfizmus nem lehet felelős a sportsikerekért, viszont képes megváltoztatni az edzésre adott válasz minőségét, az adaptációs képességet, a teljesítményélettani határokat, tehát számtalan szempontból befolyásolhatja a fizikai teljesítőképességet.



## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az elemzés célja a magyar élsportolók gén polimorfizmus-mintázatának bemutatása és összehasonlítása volt. A sportteljesítményben vélhetően szerepet játszó gének változatait, azok kombinációit elemeztük különböző sportágaknál, valamint vizsgáltuk a polimorfizmusok és a relatív aerob kapacitás, továbbá a csont minőségének kapcsolatát.

A genotipizálásban 449 fő vett részt, 354 élsportoló és 96 kontroll személy. Végeztünk antropometriai és terhelésélettani mérést, 63 fő csontultrahang vizsgálatban is szerepelt. A kontrollcsoport mellett létrehoztuk az állóképességi és a nem állóképességi sportágak, valamint a sportjátékok csoportjait. A sportági sajátosságokat követő csoportbontás során az állóképességi sportolók, a küzdősportolók, a sportjátékosok, a vízilabdázók és a kajak-kenu/evezés sportágat űző versenyzők kerültek külön alcsoportokba, valamint nemi felosztás is készült. A genetikai, antropometriai, terhelésélettani és csontminőségbeli jellemzéshez szakirodalmilag elfogadott eljárásokat alkalmaztunk.

A magyar mintára jellemző az ACTN3 X allél és XX genotípus visszafogott megjelenése. Megállapításaink szerint a nőknél van kapcsolat az állóképességi teljesítmény és az ACE II genotípus között. Az ACTN3 RR genotípus az állóképességi sportolóknál gyakoribb volt, mint a nem állóképességi sportágak csoportjában. A BDKRB2 -9-es polimorfizmusának kapcsolatát az állóképességgel kizárólag férfiaknál tudtuk megerősíteni. A kajak-kenu/evezés csoportban a nagyobb erő kifejtés szempontjából előnyös allélvariációk aránya nagyobb volt. A világranglista élén álló vízilabdázókra az ACE I és az ACTN3 R alléljainak kiemelkedően magas gyakorisága volt jellemző. A magyar küzdősportolókra nem vonatkoztathatók a nemzetközileg tapasztalt összefüggések az ACE D és az ACTN3 R alléllal kapcsolatban. A magyar sportolók relatív aerob kapacitásának mértékével sem az egyes genotípusok, sem az egyes allélok, sem a polimorfizmus-kombinációk nem mutattak összefüggést. Az eredményeink alapján az osteocalcin gén polimorfizmusainak nincs felfedezhető kapcsolata a magyar minta csontminőségével, a résztvevők osteocalcin polimorfizmus megoszlása hasonlóan alakult, mint más kaukázusi mintáknál.

Következtetésünk alapján a sportgenomikai háttér nemenkénti vizsgálata, valamint a sportolók teljesítményszintjeinek figyelembevételét követően, szigorú kritériumok szerinti csoportosítás a célravezető. A magyar sportolóknál részben voltak hasonlóságok más kaukázusi mintákkal, de többnyire sajátos genetikai mintázattal rendelkeztek.

## 9. SUMMARY

The aim of the study was the introduction and comparison of gene-polymorphism patterns of Hungarian elite athletes. We investigated the gene variables and combinations that likely influence performance in different sports. We also analysed the connection between polymorphisms, relative aerobic capacity, and bone quality.

449 subjects took part in genotyping (354 elite athletes and 96 control subjects). Anthropometric measurements were accomplished, furthermore, 63 subjects took part in bone ultrasound analysis. Besides control group, endurance, non-endurance and sportgames groups of sports were created. A different classification was executed as well, based on the sport specialities, namely the group of endurance sports, martial arts, sportgames, water polo and kayaking-canoeing/rowing, in addition gender-groups were also developed. Characterisation of genetics, anthropometrics, exercise physiology and bone quality data were performed using procedures accepted by scientific literature.

Moderate appearance of ACTN3 X allele and XX genotype is illustrative of the Hungarian sample. According to our findings there is a connection between endurance performance and ACE II genotype in women. ACTN3 RR genotype could be found more frequently than in case of non-endurance sports. The connection between BDKRB2 -9 polymorphism and endurance was only confirmed among men. Higher ratio of advantageous allele variations of power could be found in the kayaking-canoeing/rowing group. Outstanding frequency of ACE I and ACTN3 R allele was found among world ranking leader water polo players. Despite that international literature introduced the connection of ACE D and ACTN3 R allele and martial arts, these findings were not confirmed by the Hungarian sample. Relative aerobic capacity of Hungarian elite athletes showed no relation neither with any alleles, nor with any polymorphism combination, or with any genotypes. We found that osteocalcin gene polymorphisms have no connection with any bone quality factor in the Hungarian sample, but the frequency of the variants were similar to other caucasian samples.

According to our results, gender-based analysis of sport genetics background and classification based on strict criteria with the consideration of performance level can be beneficial. Similarities could be found between Caucasian and Hungarian samples, however, in most cases the Hungarian genetic pattern is specific.

## 10. IRODALOMJEGYZÉK

Ahmetov II, Fedotovskaya ON (2012) Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell Mol Exerc Physiol*, 1: e1.

Ahmetov II, Popov DV, Astratenkova IV, Druzhevskaya AM, Missina SS, Vinogradova OL, Rogozkin VA. (2008) The use of molecular genetic methods for prognosis of aerobic and anaerobic performance in athletes. *Human Physiology*, 34: 338-342.

Ahmetov II, Rogozkin VA. (2009) Genes, athlete status and training - An overview. *Med Sport Sci*, 54: 43-71.

Alfred T, Ben-Shlomo Y, Cooper R, Hardy R, Cooper C, Deary IJ, Gunnell D, Harris SE, Kumari M, Martin RM, Moran CN, Pitsiladis YP, Ring SM, Sayer AA, Smith GD, Starr JM, Kuh D, Day IN; HALCyon study team. (2011) ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum Mutat*, 32:1008-1018.

Alvarez R, Terrados N, Ortolano R, Iglesias-Cubero G, Reguero JR, Batalla A, Cortina A, Fernández-García B, Rodríguez C, Braga S, Alvarez V, Coto E. (2000) Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol*, 82:117-120.

Antal P, Falus A, Oberfrank F, Szalai Cs. *Orvosi genomika és bioinformatika*. Semmelweis Egyetem, Budapest, 2012:28.

Ash GI, Scott RA, Deason M, Dawson TA, Wolde B, Bekele Z, Teka S, Pitsiladis YP, (2011) No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc*, 43:590-597.

Beggs AH, Byers TJ, Knoll JH. M, Boyce FM, Bruns GAP, Kunkel LM (1992) Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J Biol Chem*, 267: 9281-9288.

Ben-Zaken S, Eliakim A, Nemet D, Rabinovich M, Kassem E, Meckel Y. (2015) ACTN3 Polymorphism: Comparison Between Elite Swimmers and Runners. *Sports Med Open*, 1: 13.

Bielen EC, Fagard RH, Amery AK. (1991) Inheritance of acute cardiac changes during bicycle exercise: an echocardiographic study in twins. *Med Sci Sports Exerc*, 23: 1254-1259.

Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. (1989) The structure and function of alpha-actinin. *J Muscle Res Cell Motil*, 10: 280-289.

Blick SKA, Dhillon S, Keam SJ. (2008) Teriparatide: a review of its use in osteoporosis. *Drugs*, 68: 2709-2737.

Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. (2002) Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol*, 543: 399-411.

Boreham CA, McKay HA (2011) Physical activity in childhood and bone health. *Br J Sports Med*, 45:877-879.

Bosnyák E, Trájer E, Protzner A, Komka Z, Györe I, Szmodis M, Tóth M. (2016) Osteocalcin gene polymorphism and bone density in Hungarian athletes. *Anthropol Anz*, doi: 10.1127/anthranz/2016/0594. [Epub ahead of print]

Bosnyák E, Trájer E, Protzner A, Udvardy A, Komka Zs, Tóth M, Szmodis M. (2014) Az angiotenzin konvertáló enzim és a bradikinin receptor gén polimorfizmusai magyar élsportolóknál. *Magyar Sporttudományi Szemle*, 60: 4-7.

Bosnyák E, Trájer E, Udvardy A, Komka Z, Protzner A, Kováts T, Györe I, Tóth M, Pucsok J, Szmodis M. (2015) ACE and ACTN3 genes polymorphisms among female Hungarian athletes in the aspect of sport disciplines. *Acta Physiol Hung*, 102: 451-458.

Bosnyák E, Trájer E, Udvardy A, Komka Zs, Protzner A, Kováts T, Györe I, Szmodis M, Tóth M (2013) A relatív aerob kapacitás és az ACE és ACTN3 genotípusok kapcsolata magyar élsportolók esetében, *Magyar Sporttudományi Szemle*, 56: 4-8.

Bouchard C, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J. (1995) The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc*, 27: 721-729.

Bouchard C, Lesage R, Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, Pérusse L, Thériault G, Leblanc C. (1986) Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc*, 18: 639-646.

Bouchard C, Lortie G, Simoneau JA, Leblanc C, Thériault G, Tremblay A. (1984) Submaximal power output in adopted and biological siblings. *Ann Hum Biol*, 11: 303-309.

Bouchard C, Malina R, Pérusse L. (1997) *Genetics of Fitness and Physical Performance*, Champaign: Human Kinetics, 1-400.

Braun A, Kammerer S, Maier E, Bohme E, Roscher AA. (1996) Polymorphisms in the gene for the human B2-bradykinin receptor. New tools in assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases. *Immunopharmacology*, 33: 32–35.

Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. (2009) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc*, 41: 35–73.

Burch RM, Kyle DJ. (1992) Recent developments in the understanding of bradykinin receptors *Life Sci*, 50:829-838.

Cam S, Colakoglu M, Colakoglu S, Sekuri C, Berdeli A. (2007) ACE I/D gene polymorphism and aerobic endurance development in response to training in a non-elite female cohort. *J Sports Med Phys Fitness*, 47: 234–238.

Chaput JP, Pérusse L, Després JP, Tremblay A, Bouchard C. (2014) Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. *Curr Obes Rep*, 3: 54-66.

Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM. (2008) ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Med Sci Sports Exerc*, 40: 677–683.

Chen HY, Tsai HD, Chen WC, Wu JY, Tsai FJ, Tsai CH. (2001) Relation of polymorphism in the promotor region for the human osteocalcin gene to bone mineral density and occurrence of osteoporosis in postmenopausal Chinese women in Taiwan. *J Clin Lab Anal*, 15:251-255.

Cięszczyk P, Eider J, Ostanek M, Arczewska A, Leońska-Duniec A, Sawczyn S, Ficek K, Krupecki K. (2011) Association of the ACTN3 R577X polymorphism in Polish power-orientated athletes. *J Hum Kinet*, 28: 55–61.

Cięszczyk P, Krupecki K, Maciejewska A, Sawczuk M. (2009) The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in Polish rowers. *Int J Sports Med*, 30: 624–627.

Clarkson PM, Hoffman EP, Zambraski E, Gordish-Dressman H, Kearns A, Hubal M, Harmon B, Devaney JM. (2005) ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *J Appl Physiol*, 99: 564–569.

Coelho D, Pimenta E, Rosse I, Veneroso C, Becker L, Carvalho MR, Pussieldi G, Silami-Garcia E. (2016) The alpha-actinin-3 R577X polymorphism and physical performance in soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*, 56: 241-248.

Collins M, Raleigh SM. (2009) Genetic risk factors for musculoskeletal soft tissue injuries. *Med Sport Sci*, 54:136-149.

Collins M, Xenophontos SL, Cariolou MA, Mokone GG, Hudson DE, Anastasiades L, Noakes TD. (2004) The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sport Exer*, 36: 1314-1320.

Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. (1995) Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92: 1387-1388.

Day SH, Gohlke P, Dhamrait SS, Williams AG. (2007) No correlation between circulating ACE activity and VO<sub>2</sub>max or mechanical efficiency in women. *Eur J Appl Physiol*, 99: 11-18.

Daya NM, Gaunta TR. (2008) Homogeneous assay of rs4343, an ACE I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Disease Markers*, 24: 11–17.

Defoor J, Vanhees L, Martens K, Matthijs G, Van Vlerken A, Zielinska D, Schepers D, Vlietinck R, Fagard R. (2006) The CAREGENE study: ACE gene I/D polymorphism

and effect of physical training on aerobic power in coronary artery disease. *Heart*, 92: 527-528.

Dékány M, Harbula I, Pucsok J. (2007) A genomika szerepe az élsportban. *Sportorvosi Szemle*, 48: 59-67.

Dietze GJ, Wicklmayr M, Rett K, Jacob S, Henriksen EJ. (1996) Potential role of bradykinin in forearm muscle metabolism in humans. *Diabetes*, 45: 110-114.

Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, Nishino H, Yonemasu K. (1998) A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*, 10:1633-1639.

Döring FE, Onur S, Geisen U, Boulay MR, Pérusse L, Rankinen T, Rauramaa R, Wolfahrt B, Bouchard C. (2010) ACTN3 R577X and other polymorphisms are not associated with elite endurance athlete status in the Genathlete study. *J Sports Sci*, 28: 1355-1359.

Drinkwater DT, Ross WD. Anthropometric fractionation of body mass. In: Ostyn M, Beunen G, Simons J. (szerk.), *Kinanthropometry II*. University Press, Baltimore, 1980: 178-189.

Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. (2008) Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *Eur J Appl Physiol*, 103: 631-634.

Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G. (1996) Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*, 382:448–452.

Eynon N, Alves AJ, Yamin C, Sagiv M, Duarte JA, Oliveira J, Ayalon M, Goldhammer E, Sagiv M, Meckel Y (2009) Is There an ACE ID – ACTN3 R577X Polymorphisms Interaction that Influences Sprint Performance? *Int J Sports Med*, 30: 888-891.

Eynon N, Meckel Y, Alves AJ, Nemet D, Eliakim A. (2011) Is there an interaction between BDKRB2 -9/+9 and GNB3 C825T polymorphisms and elite athletic performance? *Scand J Med Sci Sports*, 21: 242–246.

Fischetto G, Bermon S. (2013) From gene engineering to gene modulation and manipulation: can we prevent or detect gene doping in sports? *Sports Med*, 43: 965-977.

Folland J, Leach B, Little T, Hawker K, Myerson S, Montgomery H, Jones D. (2000) Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp Physiol*, 85: 575-579.

Fonyó A. Az orvosi élettan tankönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011:310-311.

Fritz J, Rosengren BE, Dencker M, Karlsson C, Karlsson MK. (2016) A seven-year physical activity intervention for children increased gains in bone mass and muscle strength. *Acta Paediatr*, doi: 10.1111/apa.13440. [Epub ahead of print]

Fu Y, Katsuya T, Matsuo A, Yamamoto K, Akasaka H, Takami Y, Iwashima Y, Sugimoto K, Ishikawa K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. (2004) Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*, 27: 933–938.

Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer D S, Trent RJ. (1998) Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance. *Hum Genet*, 103: 48–50.

Giacaglia V, Nicklas B, Kritchevsky S, Mychalecky J, Messier S, Blecker E, Pahor M (2008) Interaction between angiotensin converting enzyme insertion/deletion genotype and exercise training on knee extensor strength in older individuals. *Int J Sports Med*, 29: 40-44.

Glenn KL, Du ZQ, Eisenmann JC, Rothschild MF (2009) An alternative method for genotyping of the ACE I/D polymorphism. *Mol Biol Rep*, 36: 1305–1310.

Goh KP, Chew K, Koh A, Guan M, Wong YS, Sum CF. (2009) The relationship between ACE gene ID polymorphism and aerobic capacity in Asian rugby players. *Singapore Med J*, 50: 997-1003.

Gómez-Gallego F, Santiago C, González-Freire M, Muniesa CA, Fernández Del Valle M, Pérez M, Foster C, Lucia A. (2009) Endurance performance: genes or gene combinations? *Int J Sports Med*, 30: 66-72.



Gonzalez-Freire M, Santiago C, Verde Z, Lao JJ, Ojivan J, Gómez-Gallego F, Lucia A. (2009) Unique among unique. Is it genetically determined? *Br J Sports Med*, 43:307–309.

Goodlin GT, Roos AK, Roos TR, Hawkins C, Beache S, Baur S, Kim SK. (2015) Applying personal genetic data to injury risk assessment in athletes. *PLoS One*, 10: e0122676.

Grealy R, Herruer J, Smith CL, Hiller D, Haseler LJ, Griffiths LR (2015) Evaluation of a 7-Gene Genetic Profile for Athletic Endurance Phenotype in Ironman Championship Triathletes. *PLoS One*, 10: e0145171

Grenda A, Leońska-Duniec A, Kaczmarczyk M, Ficek K, Król P, Cięszczyk P, Zmijewski P (2014a) Interaction Between ACE I/D and ACTN3 R557X Polymorphisms in Polish Competitive Swimmers. *J Hum Kinet*, 42: 127-136.

Grenda A., Leońska-Duniec A., Cięszczyk P., Zmijewski P. (2014b) Bdkrb2 gene - 9/+9 polymorphism and swimming performance. *Biol Sport*, 31: 109–113.

Gunter KB, Almstedt HC, Janz KF. (2012) Physical activity in childhood may be the key to optimizing lifespan skeletal health. *Exerc Sport Sci Rev*, 40: 13–21.

Gustavsson A, Nordström P, Lorentzon R, Lerner UH, Lorentzon M. (2000) Osteocalcin gene polymorphism is related to bone density in healthy adolescent females. *Osteoporos Int*, 11: 847-851.

Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, Wilund KR, Moore GE. (1998) Vo<sub>2</sub>max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 85: 1842-1846.

Hagberg JM, McCole SD, Brown MD, Ferrell RE, Wilund KR, Huberty A, Douglass LW, Moore GE. (2002) ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J Appl Physiol*, 92: 1083-1088.

Hallberg P, Lind L, Michaëlsson K, Karlsson J, Kurland L, Kahan T, Malmqvist K, Ohman KP, Nyström F, Melhus H. (2003) B2 bradykinin receptor (B2BKR) polymorphism and change in left ventricular mass in response to antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*, 21: 621–624.

Heidemann M, Mølgaard C, Husby S, Schou AJ, Klakk H, Møller NC, Holst R, Wedderkopp N. (2013) The intensity of physical activity influences bone mineral accrual in childhood: the childhood health, activity and motor performance school (the CHAMPS) study, Denmark. *BMC Pediatr*, 13:32.

Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ (1999) ACE inhibition and glucose transport in insulinresistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol*, 277: 332-336.

Hosszú É, Hazay M, Liptovszky J. (2009) A kvantitatív ultrahangos csontdenzitometria jelentősége és bevezetése a gyermekkori oszteológiába, *Ca & Csont*, 12: 35-42.

International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409:860-921.

Jastrzebski Z, Leonska-Duniec A, Kolbowicz M, Tomiak T. (2014) The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in Polish rowers. *Centr Eur J Sport Sci Med*, 5:77-82.

Jelakovic B, Kuzmanic D, Milicic D. (2000) Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism and circadian blood pressure (BP) changes on left ventricle (LV) mass in competitive oarsmen. *Am J Hypertens*, 13: 182A.

Jiang DK, Xu FH, Liu MY, Chen XD, Li MX, Liu YJ, Shen H, Deng HW. (2007) No evidence of association of the osteocalcin gene HindIII polymorphism with bone mineral density in Chinese women. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 7: 149-154.

Kanazawa H, Otsuka T, Hirata K, Yoshikawa J. (2002) Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD. *Chest*, 121: 697-701.

Kem DC, Brown RD (1990) Renin-from beginning to end. *New Engl J Med*, 323: 1136-1137.

Kim H, Song KH, Kim CH. (2014) The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance. *J Exerc Nutrition Biochem*, 18: 347-353.

Langton CM, Njeh CF. (1999) Acoustic and ultrasonic tissue characterization--assessment of osteoporosis. *Proc Inst Mech Eng H*, 213: 261-269.

Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. (2007) Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130: 456–469.

Ling Y, Gao X, Lin H, Ma H, Pan B, Gao J. (2016) A common polymorphism rs1800247 in osteocalcin gene was associated with serum osteocalcin levels, bone mineral density, and fracture: the Shanghai Changfeng Study. *Osteoporos Int*, 27: 769-779

Lopez-Taylor JR, Martínez JL, Quiñónez CM, Fahey TD, RiveraMA. (2010) No association between ACE I/D variation and endurance performance level in Mexican marathon runners. *Med Sport*, 14: 73–76.

Lung CC, Chan EK, Zuraw BL. (1997) Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immun*, 99: 134–146.

Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. (2013) The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8: e54685.

MacArthur DG, Seto JT, Chan S, Quinlan KG, Raftery JM, Turner N, Nicholson MD, Kee AJ, Hardeman EC, Gunning PW, Cooney GJ, Head SI, Yang N, North KN. (2008) An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between alpha-actinin-3 deficiency and human athletic performance. *Hum Mol Genet*, 17: 1076-1086.

MacArthur DG, Seto JT, Raftery JM, Quinlan KG, Huttley GA, Hook JW, Lemckert FA, Kee AJ, Edwards MR, Berman Y, Hardeman EC, Gunning PW, Easteal S, Yang N, North KN. (2007) Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nat Genet*, 39: 1261-1265.

Martos É, Halasi T, Jákó P, Sidó Z, Schiszler G (2014) A sportorvosi alkalmassági és szűrővizsgálatok. *Az Országos Sportegészségügyi Intézet szakmai útmutatója. Sportorvosi Szemle*, 55: 64.

Mayne I. (2006) Examination of the ACE and ACTN3 Genes in UTC Varsity Athletes and Sedentary Students. Dissertation, University of Tennessee at Chattanooga, Biological and Environmental Sciences.

McGuigan F, Kumar J, Ivanska K, Obrant K, Gerdhem P, Akesson K. (2010) Osteocalcin gene polymorphisms influence concentration of serum osteocalcin and enhance fracture identification. *J Bone Miner Res*, 25: 1393–1399.

Mikami E, Fuku N, Murakami H, Tsuchie H, Takahashi H, Ohiwa N, Tanaka H, Pitsiladis YP, Higuchi M, Miyachi M, Kawahara T, Tanaka M. (2014) ACTN3 R577X genotype is associated with sprinting in elite Japanese athletes. *Int J Sports Med*, 35: 172-177.

Mills M, Yang N, Weinberger R, Vander Woude DL, Beggs AH, Eastal S, North K. (2001) Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum Mol Genet*, 10:1335-1346.

Min SK, Takahashi K, Ishigami H, Hiranuma K, Mizuno M, Ishii T, Kim CS, Nakazato K. (2009) Is there a gender difference between ACE gene and race distance? *Appl Physiol Nutr Metab*, 34: 926–932.

Mo XY, Cao CK, Xu FH, Liu MY, Li MX, Qin YJ, Zhou Q, Zhang YY, Deng HW. (2004) Lack of association between the HindIII RFLP of the osteocalcin (BGP) gene and bone mineral density (BMD) in healthy pre- and postmenopausal Chinese women. *J Bone Miner Metab*, 22: 264-269.

Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. (1998) Human gene for physical performance. *Nature*, 393: 221–222.

Moran CN, Yang N, Bailey ME, Tsiokanos A, Jamurtas A, MacArthur DG, North K, Pitsiladis YP, Wilson RH. (2007) Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks. *Eur J Hum Genet*, 15:88-93.

Mori T, Iwaki Y, Hando R, Komazawa H, Otomo H, Sasaki T, Mori T, Kanehara H, Inana K, Takeshita Y, Momoki Y, Makino Y. (2007) QuickGene Series: Rapid and simple system for DNA/RNA extraction which uses polymer porous membrane. *Japanese Journal of Clinical Chemistry*, 36: 33-39.

Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1994) Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 367:284–287.

Muniesa CA, Gonzalez-Freire M, Santiago C, Lao JI, Buxens A, Rubio JC, Martin MA, Arenas J, Gomez-Gallego F, Lucia A. (2008) World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes. *Br J Sports Med*, 44: 898–901.

Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. (2000) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation*, 102: 829–832.

Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. (1999) Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol*, 87: 1313–1316.

Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, Rogozkin VA. (2001) The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, 9: 797-801.

Niemi AK, Majamaa K. (2005) Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*, 13: 965–969.

North KN, Beggs AH. (1996) Deficiency of a skeletal muscle isoform of alpha-actinin (alpha-actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 6: 229–235.

North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Eastal S, Beggs AH. (1999) A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet*, 21: 353-354.

Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis JG, Philippou A, Koutsilieris M. (2013) Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 13: 133-146.

Orysiak J, Busko K, Mazur-Różycka J, Michalski R, Gajewski J, Malczewska-Lenczowska J, Sitkowski D. (2015) Relationship Between ACTN3 R577X Polymorphism and Physical Abilities in Polish Athletes. *J Strength Cond Res*, 29: 2333-2339

Orysiak J, Zmijewski P, Klusiewicz A, Kaliszewski P, Malczewska-Lenczowska J, Gajewski J, Pokrywka A. (2013) The association between ace gene variation and aerobic capacity in winter endurance disciplines. *Biol Sport*, 30: 249-253.

Papadimitriou ID, Papadopoulos C, Kouvatsi A, Triantaphyllidis C. (2008) The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. *Int J Sports Med*, 29: 352-355.

Pérusse L, Leblanc C, Bouchard C. (1988) Inter-generation transmission of physical fitness in the Canadian population. *Can J Sport Sci*, 13: 8-14.

Pocock CW, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S (1981) Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest*, 80: 706–710.

Pokrywka A, Kaliszewski P, Majorczyk E, Zembroń-Łacny A. (2013) Genes in sport and doping. *Biol Sport*, 30: 155–161.

Rankinen T, Perusse L, Raurama R, Rivera MA, Wolfarth B, Bouchard C (2002) The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2001 update. *Med Sci Sports Exerc*, 34: 1219–1233

Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse L, Keul J, Bouchard C. (2000): No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol*, 88: 1571–1575.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 86: 1343–1346.

Roltsch MH, Brown MD, Hand BD, Kostek MC, Phares DA, Huberty A, Douglass LW, Ferrell RE, Hagberg JM. (2005) No association between ACE I/D polymorphism and cardiovascular hemodynamics during exercise in young women. *Int J Sports Med*, 26: 638-644.

Roth SM, Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Hurley BF. (2008) The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. *Eur J Hum Genet*, 16: 391-394.

Ruiz JR, Arteta D, Buxens A, Artieda M, Gómez-Gallego F, Santiago C, Yvert T, Morán M, Lucia A. (2010) Can we identify a power-oriented polygenic profile? *J Appl Physiol*, 108:561–566.

Ruiz JR, Gomez-Gallego F, Santiago C, Gonzalez-Freire M, Verde Z, Foster C, Lucia A. (2009) Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol*, 587:1527–1534.

Santiago C, Ruiz JR, Muniesa CA, Gonzalez-Freire M, Gomez-Gallego F, Lucia A. Does the polygenic profile determine the potential for becoming a world-class athlete? Insights from the sport of rowing. (2010) *Scand J Med Sci Sports*, 20: e188–e194.

Saunders CJ, September AV, Xenophontos SL, Cariolou MA, Anastassiades LC, Noakes TD, Collins M. (2007) No association of the ACTN3 gene R577X polymorphism with endurance performance in Ironman Triathlons. *Ann Hum Genet*, 71: 777–781.

Saunders CJ, Xenophontos SL, Cariolou MA, Anastassiades LC, Noakes TD, Collins M. (2006) The bradykinin beta 2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (N053) genes and endurance performance during Ironman triathlons. *Hum mol genet*, 15: 979-987.

Sawczuk M, Timshina YI, Astratenkova IV, Maciejewska-Karłowska A, Leońska-Duniec A, Ficek K, Mustafina LJ, Ciężczyk P, Klocek T, Ahmetov II. (2013) The -9/+9 polymorphism of the bradykinin receptor Beta 2 gene and athlete status: a study involving two European cohorts. *Hum Biol*, 85: 741-756.

Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. (2006) ACE polymorphisms. *Circ Res*, 98: 1123–1133.

Scanavini D, Bernardi F, Castoldi E, Conconi F, Mazzoni G. (2002) Increased frequency of the homozygous II ACE genotype in Italian Olympic endurance athletes. *Eur J Hum Genet*, 10: 576-577.

Scott RA, Irving R, Irwin L, Morrison E, Charlton V, Austin K, Tladi D, Deason M, Headley SA, Kolkhorst FW, Yang N, North K, Pitsiladis YP. (2010) ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters. *Med Sci Sports Exerc*, 42: 107–112.

Scott RA, Moran C, Wilson RH, Onywera V, Boit MK, Goodwin WH, Gohlke P, Payne J, Montgomery H, Pitsiladis YP. (2005) No association between angiotensin converting enzyme (ace) gene variation and endurance athlete status in kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 141: 169-175.

Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alevander J, Young J, Lundin P, Maner S, Massa H, Walker M, Chi M, Navin N, Lucito R, Healy J, Hicks J, Ye K, Reiner A, Gilliam TC, Trask B, Patterson N, Zetterberg A, Wigler M. (2004) Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science*, 305: 525-528.

Sgourou A, Fotopoulos V, Kontos V, Patrinos GP, Papachatzopoulou A. (2012) Association of genome variations in the renin-angiotensin system with physical performance. *Hum Genomics*, 6:24.

Shenoy S, Shadagopan SP, Sandhu JS. (2012) Radial and tibial bone ultrasound densitometry in weight bearing and non-weight bearing activity: A comparative analysis. *Serb J Sports Sci*, 6: 29-35.

Shenoy S, Shadagopan SP, Sandhu JS. (2013) Quantitative Ultrasound Densitometry in University Level Cricket Fast Bowlers and Nonathletes. *J Postgrad Med Edu Res*. 47: 83-89.

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. (1991) Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res*, 6:561–567.

Sonna LA, Sharp MA, Knapik JJ, Cullivan M, Angel KC, Patton JF, Lilly CM. (2001) Angiotensin-converting enzyme genotype and the physical performance during US Army basic training. *J Appl Physiol*, 91: 1355-1363.



Specjalski K, Porzezińska M, Siemińska A, Słomiński JM, Jassem A. (2013) The osteocalcin gene rs1800247 polymorphism in Kashubian population. *Rheumatol Int*, 33: 3043–3044.

Stansfield WD. *Genetika. Elmélet és Gyakorlat*, Panem, Madidenhead, McGraw-Hill, Budapest 1997.

Tan VP, Macdonald HM, Kim S, Nettlefold L, Gabel L, Ashe MC, McKay HA. (2014) Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *J Bone Miner Res*, 29: 2161-2181.

Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Turgut S, Akdag B, Asuman Kaftan H, Semiz E. (2005) Improved Endothelium Dependent Vasodilation in Endurance Athletes and Its Relation With ACE I/D Polymorphism. *Circ J*, 69: 1105-1110.

Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, Van Bockxmeer FM. (1999) Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol*, 87: 1035–1037.

Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, Humphries S, Grant S, Montgomery H. (2004) The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol*, 92: 360–362.

Udvardy A, Györe I, Pucsok J, Bosnyák E, Trájer E, Komka Zs, Tóth M. (2010) Edzettség, edzhetőség genetikai háttere. *Sportorvosi Szemle*, 51: 138-144

Velders M, Treff G, Machus K, Bosnyák E, Steinacker J, Schumann U. (2014) Exercise is a potent stimulus for enhancing circulating DNase activity. *Clin Biochem*, 47: 471-474.

Venter C, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO...Zhu X. (2001) The Sequence of the Human Genome. *Science*, 291: 1304-1351

Wang D, Gao G (2014) State-of-the-art human gene therapy: part II. Gene therapy strategies and clinical applications. *Discov Med*, 18:151-161.

Weiner JES, Lourie JA. (szerk.) *Human Biology. A Guide to Fields Methods*. IBP Handbook, No. 9. Blackwell, Oxford, 1969.

Williams AG, Day SH, Folland JP, Gohlke P, Dhamrait S, Montgomery HE. (2005) Circulating angiotensin converting enzyme activity is correlated with muscle strength. *Med Sci Sports Exerc*, 37:944-948.

Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, Myerson SG, World M, Budgett R, Humphries SE, Montgomery HE. (2004) Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol*, 96: 938–942.

Williams AG, Folland JP. (2008) Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol*, 586:113–121.

Wolf G. (1996) Function of the bone protein osteocalcin: definitive evidence. *Nutr Rev*, 54: 332–333.

World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. WMA General Assembly, Somerset West, RSA 1996.

Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K. (2003) ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*, 73: 627–631.

Yang N, MacArthur DG, Wolde B, Onywera VO, Boit MK, Lau SYM, Wilson RH, Scott RA, Pitsiladis YP, North K. (2007) The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 39: 1985–1988.

Yoon K, Rutledge SJC, Buenaga RF, Rodan GA. (1988) Characterization of the rat osteocalcin gene: Stimulation of promoter activity by 1,25-dihydroxyvitamin D3 *Biochemistry*, 27: 8521–8526.

Zhang X, Wang C, Dai H, Lin Y, Zhang J. (2008) Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. *Respirology*, 13: 683-688.

### **Internetes hivatkozások**

<http://kohlmann677s13.weebly.com/dna.html>

<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDKRB2>

<http://www.osteosys.com>

## 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

**Bosnyák E**, Trájer E, Protzner A, Komka Zs, Györe I, Szmodis M, Tóth M (2016) Osteocalcin gene polymorphism and bone density in Hungarian athletes. *Anthropol Anz*, 10.1127/anthranz/2016/0594. **IF: 0.426**

**Bosnyák E**, Trájer E, Udvardy A, Komka Zs, Protzner A, Kováts T, Györe I, Tóth M, Pucsok J, Szmodis M (2015) ACE and ACTN3 genes polymorphisms among female Hungarian athletes in the aspect of sport disciplines. *Acta Physiologica Hungarica*, 102: 451–458. **IF: 0.814**

Velders M, Treff G, Machus K, **Bosnyák E**, Steinacker J, Schumann U. (2014) Exercise is a potent stimulus for enhancing circulating DNase activity. *Clin Biochem*.47:471-474. **IF: 2.275**

**Bosnyák E**, Trájer E, Protzner A, Udvardy A, Komka Zs, Tóth M, Szmodis M. (2014) Az angiotenzin konvertáló enzim és a bradikinin receptor gén polimorfizmusai magyar élsportolóknál. *Magyar Sporttudományi Szemle*, 60: 4-7.

**Bosnyák E**, Trájer E, Udvardy A, Komka Zs, Protzner A, Kováts T, Györe I, Szmodis M, Tóth M (2013) A relatív aerob kapacitás és az ACE és ACTN3 genotípusok kapcsolata magyar élsportolók esetében, *Magyar Sporttudományi Szemle*, 56: 4-8.

Udvardy A, Györe I, Pucsok J, **Bosnyák E**, Trájer E, Komka Zs, Tóth M. (2010) Edzettség, edzhetőség genetikai háttere. *Sportorvosi Szemle*, 51: 138-144.

## **Független közlemények**

Zügel M, Qiu S, Laszlo R, **Bosnyák E**, Weigt C, Müller D, Diel P, Steinacker JM, Schumann U (2016) The role of sex, adiposity, and gonadectomy in the regulation of irisin secretion. *Endocrine*. [Epub ahead of print]. **IF: 3.279**

Szmodis M, **Bosnyák E**, Protzner A, Szóts G, Trájer E, Tóth M. (2016) Bone characteristics, anthropometry and lifestyle in late adolescents. *Antropologische Anzeiger*. 73: 23–32. **IF: 0.426**

Trájer E, **Bosnyák E**, Komka Zs, Kováts T, Protzner A, Szmodis M, Tóth Sz, Udvardy A, Tóth M. (2015) Retrospective Study of the Hungarian National Transplant Team's Cardiorespiratory Capacity. *Transplantation Proceedings*, 47: 1600-1604. **IF: 0.867**

Protzner A, Szmodis M, Udvardy A, **Bosnyák E**, Trájer E, Komka Zs., Györe I, Tóth M. (2015) Hormonal Neuroendocrine and Vasoconstrictor Peptide Responses of Ball Game and Cyclic Sport Elite Athletes by Treadmill Test. *PLOS ONE* 10: e0144691. **IF: 3.057**

Lengyel C, Orosz A, Hegyi P, Komka Z, Udvardy A, **Bosnyák E**, Trájer E, Pavlik G, Tóth M, Wittmann T, Papp JG, Varró A, Baczkó I. (2011) Increased Short-Term Variability of the QT Interval in Professional Soccer Players: Possible Implications for Arrhythmia Prediction, *PLoS One*, 6: e18751. **IF: 4.092**

Protzner A, Trájer E, **Bosnyák E**, Udvardy A, Szóts G, Tóth M, Szmodis M. (2015) Iskoláskorúak fizikai aktivitása és testzsírja: a mindennapos testnevelés első hatásvizsgálata. *Magyar Sporttudományi Szemle*, 61: 15-20.

Szmodis M, **Bosnyák E**, Cselik B, Protzner A, Trájer E, Tóth M, Szóts G. (2014): A fizikai aktivitás magyarországi dimenziói, iskoláskorúak vizsgálata. In: A fizikai aktivitás és a sport magyarországi dimenzióinak feltárása. Tanulmánykötet. (Szerk.: Dr. Farkas Judit) - TÁMOP-6.1.2/11/2-2012-0002. Magyar Sporttudományi Társaság, Magyar Sportmenedzsment Társaság, Budapest. p.11-74.

Szmodis M, **Bosnyák E**, Cselik B, Protzner A, Trájer E, Ács P, Tóth M, Szóts G. (2014) Ifjúság – Egészség – Sport, A sportolás hatásainak átfogó háttérvizsgálata általános és középiskolások, illetve egyetemisták körében. *Magyar Sporttudományi Füzetek* XI. Dabasi Nyomda Zrt.

Szmodis M, **Bosnyák E**, Bede R, Farkas A, Protzner A, Trájer E, Udvardy A, Toth M, Szóts G (2013) Az MSTT Mozgás=Egészség Programjának magyarországi tapasztalatai – A fiatal generációk fizikai teljesítményének háttérvizsgálata. Népegészségügy, 91: 141-149.

Komka Zs, **Bosnyák E**, Trájer E, Protzner A, Major Zs, Pavlik G, Tóth M, Udvardy A. (2011) Increased sympathetic activity can cause repolarization instability in athlete's heart. In: Interventional Medicine et Applied Science, 3: 134-137.

Szmodis M, **Bosnyák E**, Szóts G, Trájer E, Tóth M, Farkas A. (2011) Body structure, physical activity and the quantitative ultrasound measurements in prepubertal boys. In: Craig A. Williams and Neil Armstrong (Eds): Children and Exercise XXVII, The Proceedings of the The XXVIIth International Symposium of the European Group of Pediatric Work Physiology, Routledge, Taylor & Francis Group, London and New York, Chapter No. 23: 161-165.

## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Tóth Miklósnak kitartó támogatásáért és biztatásáért, melyet a tudományos diákköri, majd a doktori tanulmányaim során nyújtott számomra. Segítségével olyan lehetőségek nyíltak meg számomra, melyek tudományos ismereteim bővítése mellett egyéb szakterületeken is fejlődést biztosítottak.

Hálás köszönetemet fejezem ki Dr. Szmodis Mártának, aki tanulmányaim során mind emberi, mind szakmai támogatásával segítette témám feldolgozását, ezzel döntően befolyásolta tudományos gondolkodásom formálódását. Tanácsai és iránymutatása a kutatói munka és az egyetemi oktatás területén egyaránt követendőnek bizonyultak.

Köszönöm Dr. Györe Istvánnak a segítő útmutatásait, melyek újra és újra alkalmat adtak a kutatás és a dolgozat elmélyítésére. Javaslati nagyban hozzájárultak a vizsgálat létrejöttéhez.

Köszönet illeti a Testnevelési Egyetem Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszékének munkatársait, akikhez bármikor fordulhattam segítségért. Külön köszönöm Protzner Annának és Trájer Emesének a támogatását, akikkel a közös munka mindig élvezetes volt. Pozitív személyiségük és humoruk számtalanszor átsegített a felmerülő akadályokon.

Köszönettel tartozom Jürgen Steinacker professzor úrnak, hogy lehetővé tette tudományos tapasztalataim bővítését szolgáló tanulmányutamat a német Universitätsklinikum Ulm molekuláris biológiai laboratóriumában.

Végezetül nagyon köszönöm családtagjaimnak a szüntelen türelmet, az inspirációt és a buzdítást, valamint hogy személyes bátorításukkal hozzájárultak a kutatói munkámhoz és e disszertáció létrejöttéhez.

### 13. MELLÉKLETEK

1.sz. melléklet

## BELEEGYZŐ NYILATKOZAT

### Alulírott

neve:

születési ideje:

anyja neve:

lakcíme:

18 év alatti személy esetében törvényes képviselő (szülő)\*

neve:

születési ideje:

anyja neve:

lakcíme:

hozzájárulok ahhoz, hogy molekuláris biológiai vizsgálatokhoz szükséges vér és szövet mintá(i)m alapján DNS és RNS analízis(eke)t végezzenek\*\*. Hozzájárulok, hogy adataimat, beleértve a diagnózist is az SE-TSK teljes dupla kódolt titoktartással kezelje.

Tudományos célból az intézményvezető vagy az adatvédelmi felelős engedélyével a laboratórium munkatársai a tárolt adatokba betekinhetnek, de a tudományos közleményben egészségügyi és személyi azonosító adatok személyazonosság megállapítását lehetővé tevő módon nem szerepelhetnek.

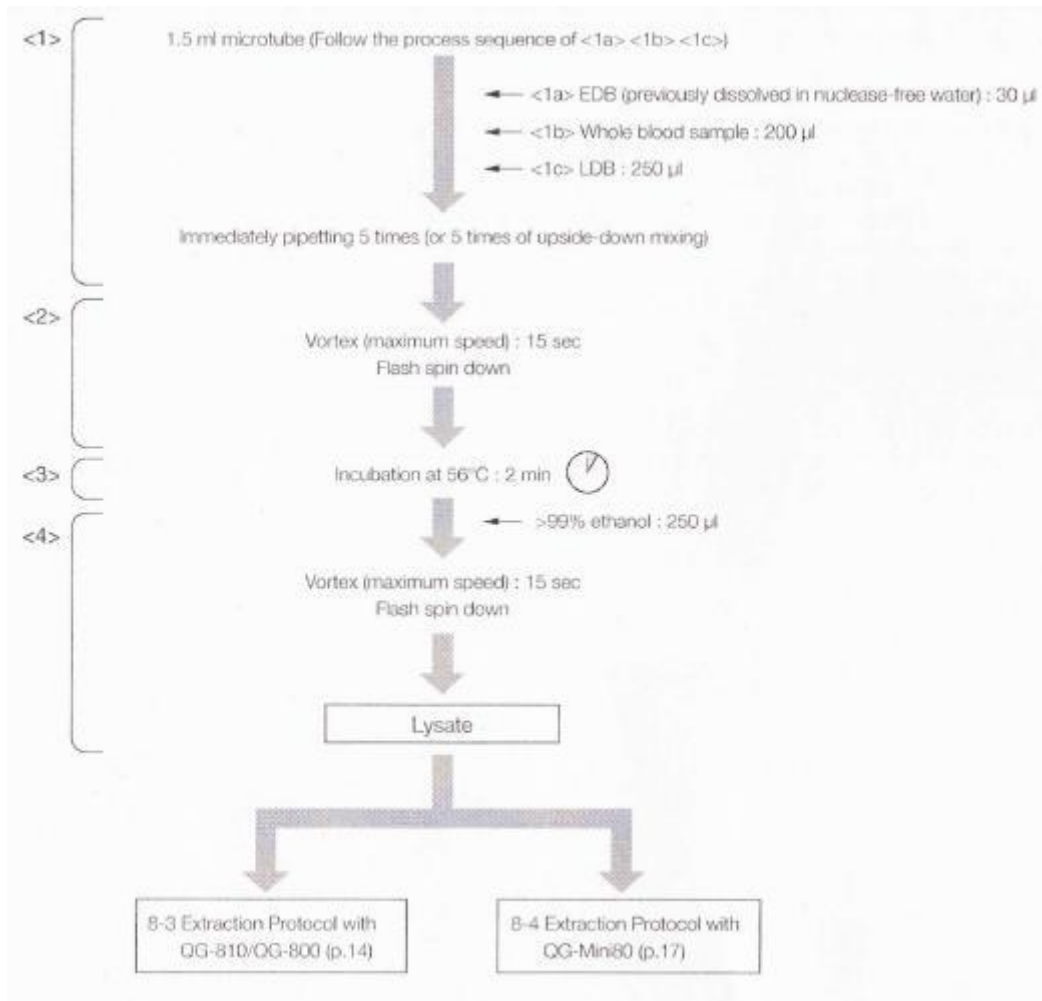
Hozzájárulok ahhoz, hogy betegségemre, sérülésemre vonatkozó egészségügyi adatot – beleértve a diagnózist is – (személyi azonosító adatok nélkül) az SE-TSK az írott és elektronikus sajtót teljes körűen, ill. korlátozottan tájékoztassa.\*\*

Budapest, 20....év.....hónap.....nap.

.....  
a sportoló olvasható aláírása

.....  
a törvényes képviselő olvasható aláírása\*

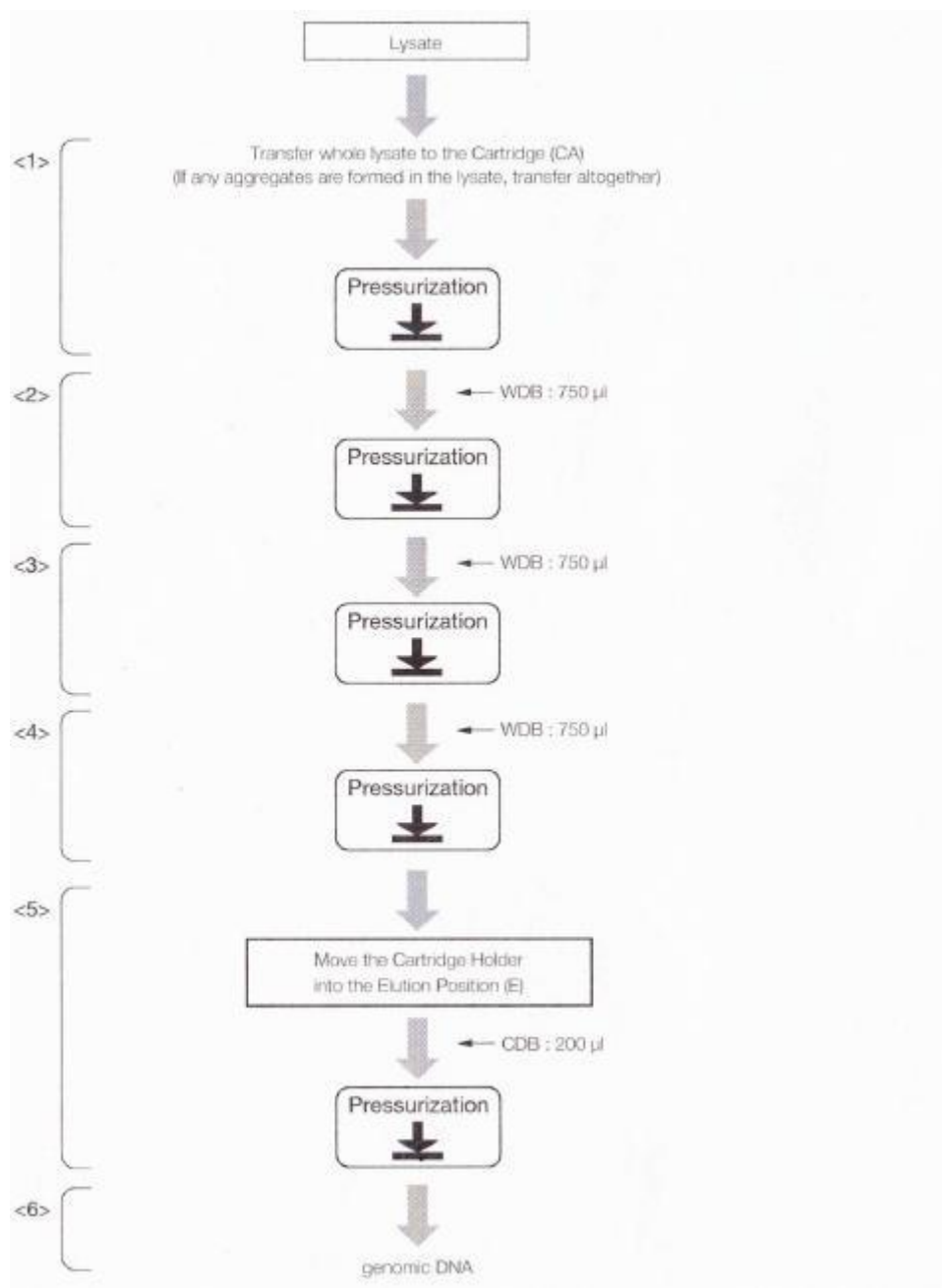
## 2.számú melléklet: A lizátum elkészítése



(Fujifilm Quickgene Mini80 használati útmutató)



### 3. számú melléklet: QG Mini80 munkafolyamat



(Fujifilm Quickgene Mini80 használati útmutató)

4. számú melléklet: A sportágak osztályozása a terhelési komponensek alapján

STATIKUS KOMPONENS ↑	III. Jelentős ( > 50 % MVC)	atlétika (dobószámok), bob*+, cselgáncs*, harcművészetek*, súlyemelés*+, széllövaglás*+, sziklamászás*+, torna*+, versenyszánkózás*+, vitorlázás, vízisí*+	birkózás*, gördeszka*+, sí (lesiklás)*+, snowboard*+, testépítés*+	evezés, gyorskorcolya *+, kajak-kenu, kerékpározás*+, ökölvívás*, tízpróba, triathlon*+
	II. Közepes (20-50 % MVC)	autóversenyzés*+, búvársport*+, fjászat, lovaglás*+, motorversenyzés*+	atlétika (ugrószámok), amerikai labdarúgás*, műkorcsolya*, rodeó*+, rögbi*, rövidtávfutás, szörf*+, szinkronúszás+	jégkorong*, kézilabda, kosárlabda*, középtávfutás, sífutás, úszás
	I. Alacsony ( < 20 % MVC)	billiárd, bowling, curling, golf, krikett, lövészet	asztalitenisz, baseball/softball*, röplabda, vívás	fallabda, gyeplabda*, hosszútávfutás, labdarúgás*, sífutás, gyaloglás, tájékozási futás, tenisz, tollaslabda
		A. Alacsony ( < 40 % VO <sub>2</sub> max)	B. Közepes (40-70 % VO <sub>2</sub> max)	C. Jelentős ( > 70 % VO <sub>2</sub> max)
		DINAMIKUS KOMPONENS →		

<sup>1</sup> = MVC, maximális akaratlagos contractio; \* = ütközésveszély; + = megnövekedett syncope kockázat

(Martos É, Halasi T, Jákó P, Sidó Z, Schiszler G (2014) A sportorvosi alkalmassági és szűrővizsgálatok. Az Országos Sportegészségügyi Intézet szakmai útmutatója. Sportorvosi Szemle, 55: 64.)