دریافت: ۹۳/۰۸/۲۳ پذیرش:۹۳/۱۱/۲۹ ص ص:۱۱۶-۱۰۱

فراوانی پلی‌مورفیسم های ژنهای مرتبط با عملکرد جسمانی و استعدادیابی ژنتیک ورزشی در جمعیت ایرانی و ورزشکاران نخبه

دکتر ندا خالدی[۱]، دکتر رعنا فیاض میلانی[۲]،دکتر ساره ارجمند[۳]

چکیده

سابقه و هدف: وراثت بیش از ۲۰۰۰۰ ژن، معرف هر یک از ما به عنوان یک انسان می باشد. آرایش عظیمی از فنوتیپ های انسانی و تنوع های ژنتیکی متعددی (پلی مورفیسم ها) با عملکرد ورزشی در سطح نخبگی همراه هستند. پژوهش حاضر به بررسی پلی مورفیسم ژنهای مرتبط با عملکرد جسمانی (ACTN3، PGC-1α، ACE، CKMM، و PPARγ) و استعدادیابی ژنتیک ورزشی در جمعیت ایرانی و ورزشکاران نخبه می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: آزمودنی های پژوهش حاضر شامل ۱۰۰ نفر ورزشکار نخبه ایرانی از رشته های ورزشی المپیکی و مسابقات جهانی و ۱۰۰ نفر گروه غیر ورزشکار به عنوان گروه کنترل بودند.ویژگی‌های بدنی آزمودنی‌ها شامل شاخص توده بدنی(BMI)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) و درصد چربی بدن (BF٪) اندازه گیری شد. DNA ژنومی از بزاق با استفاده از کیت مربوطه استخراج و پس از بررسی کیفیت مطلوب مورد استفاده قرار گرفت. بررسی پلی مورفیسم های مورد نظر به روش RFLP انجام شد.

یافته‌ها: روش آمار توصیفی و تعیین اختلاف میانگین بین گروه ها نشان داد درصد چربی (ورزشکار ۴/۴۸±۱۲/۷۸ ، غیرورزشکار ۵/۸۴±۱۷/۹) ،WHR (ورزشکار ۰/۵±۰/۸۳، غیرورزشکار ۰/۰۶±۰/۸۰) بین دو گروه تفاوت معنی داری دارد.روش کای مربع نشان داد تفاوت معنی داری در فراوانی ژنوتیپ های پنج ژن بین گروه های ورزشکار و غیر ورزشکار وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد وزن، قد، شاخص توده بدن و نسبت دور کمر به باسن گروه ورزشکار میانگین بیشتری دارد. تشابه فراوانی ژنوتیپ ها بین گروه ورزشکار و غیر ورزشکار با برخی مطالعات انجام شده در حوزه بین المللی به ویژه نژاد قفقازی همسو بود. به طور کلی نتایج حاصل از بررسی فراوانی ژنوتیپ ها نشان می‌دهد جامعه ایرانی در هر دو گروه ورزشکار و غیر ورزشکار به لحاظ اجرای فعالیت‌های قدرتی برتری دارند.

واژگان کلیدی: ژنتیک ورزشی ، ورزشکار نخبه، ژنوتیپ،RFLP ، SNP

۱. استادیارگروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی،تهران، ایرانn.khaledi@khu.ac.ir
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی،دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استادیار ژنتیک سلولی ملکولی،دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مقدمه:

فعالیت بدنی فنوتیپ پیچیده ای است که متاثر از میلیونها عامل محیطی و ژنتیکی بوده و از مدتها قبل مشخص شده است که تنوع در عملکرد جسمانی و توانایی ورزشی دارای اجزای بسیار قوی ژنتیکی است (۱). اخیرا توسعه روشهای تعیین توالیDNA و ژنوتیپ این امکان را فراهم کرده است تا برخی تنوع های ژنتیکی فردی که بیانگر عملکرد ورزشی است، شناسایی شود (۲, ۳). یکی از شاخص‌های مهم ژنتیکی که اخیراً در زمینه ترکیب بدنی مورد بررسی قرار گرفته استT پلی‌مورفیسمهای تک نوکلئوتیدی (SNP[1]) هستند. SNP به تغییری گفته می‌شود که در آن یک تک نوکلئوتیددر توالی ژنوم بین اعضای یک گونه بیولوژیکی یا بین جفتهای کروموزوم در یک موجود رخ می‌دهد. با توجه به دو رشته‌ای بودن DNA و مکمل بودن دو رشته، هر گونه جابجایی در یک رشته تغییری در رشته دیگر و بازهای مکمل ایجاد خواهد کرد. شکل‌گیری پلی مورفیسم‌های انسان بر اساس نوع تغییر ایجاد شده در توالی کروموزومی متفاوت است. انسان‌ها همچون سایر یوکاریوتها دارای دو مجموعه مطابق کروموزومی هستند یا به عبارتی دیپلوئید هستند. موجودات دیپلوئید روی هر مجموعه کروموزومی ژنهای یکسانی دارند اما توالی این ژنها ممکن است روی دو کروموزوم جفت متفاوت باشد. اگر هر دو آلل یک ارگانیسم دیپلوئیدی یکی باشد برای آن آلل خاص هموزیگوت گفته می‌شود و اگر دو آلل متفاوت باشند هتروزیگوت. غالبا فراوانی یکی از این دو آلل در جمعیت بیش از دیگری است و آلل با فراوانی کمتر باید حداقل در ۱٪ از افراد جمعیت دیده شود (در صورتی که فراوانی یک آلل کمتر از ۱٪ باشد به آن جهش گفته می‌شود). پراکندگی ژنومیک SNPها یک دست نیست؛ از آنجایی که کمتر از ۵٪ از ژنوم را مناطق کد کننده پروتئین تشکیل می-دهند، SNPها معمولا در مناطق غیر کد کننده با فراوانی بیشتری نسبت به مناطق کد کننده رخ می‌دهند. همچنین نشان داده شده است که فراوانی SNPها در کروموزومهای جنسی کمتر است. فراوانی نوعی مشاهده یک تفاوت تک نوکلئوتیدی در DNA ژنومیک بین دو کروموزوم یکسان یک نوکلئوتید از هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید است. فراوانی SNPها به صورت نوعی در یک جمعیت کلی تقریبا یک نوکلئوتید از هر ۳۰۰ نوکلئوتید است. در ژنوم انسان تخمین زده می‌شود که SNPها تقریبا یکی در هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید رخ می‌دهد هر چند که با توجه به یکدست نبودن فراوانی SNPها، ممکن است در بعضی نقاط این فاصله تا ۱۰۰ برابر هم افزایش یابد. به این ترتیب می‌توان برای تهیه نقشه‌های ژنومی دارای دقت بالا از SNPها بهره گرفت (۴, ۵).

اولین شواهد مستحکم تاثیر ژنتیک بر عملکرد جسمانی بر گرفته از نتیجه مطالعات بروی افراد (دو قلو های همسان) به منظور تخمین ارث پذیری (ترکیبی از ژنتیک و عوامل محیطی مشترک) عوامل مرتبط با آمادگی هوازی و عملکرد قلبی–عروقی بوده است (۶). مطالعات تجزیه و تحلیل افتراقی که شامل پیگیری الگوهای وراثت فنوتیپ‌های ویژه در خانواده های اصلی است، پیشنهاد می‌کند که تک نوکلئوتیدهای مهمی بیانگر تنوع فنوتیپی در حداقلبرخی از ژنهای عملکرد ورزشی می‌باشند.بررسی و شناسایی ژن‌های مرتبط با عملکرد جسمانی با توجه به نقش و تاثیر این ژن ها در برخی از شاخص های سلامتی (قلبی–عروقی، اسکلتی– عضلانی و سندرم های ژنتیکی خاص)، ارزش شناسایی آنها را بیشتر نمایان کرده است. مراحل شناسایی و تعیین ژنوتیپ تنوع های ژنتیکی وابسته به عملکرد ورزشی در ۵ سال گذشته در جهان سرعت بالایی گرفته و نتایج در نقشه ژنی انسان برای عملکرد ورزشی و فنوتیپ های آمادگی مرتبط با عملکرد جسمانی بین سالهای ۲۰۰۱ تا ۲۰۱۴ به چاپ

1Single- nucleotide polymorphysms

رسیده است (۷).از میان ژن های معرفی شده در این مقالات، ۵ ژن موثر بر عملکرد ورزشی که مطالعات وسیعی در جوامع گوناگون روی آن صورت گرفته است به اختصار توضیح داده می‌شود.

ژن ACTN3[1](SNP: rs1815739)

عضله اسکلتی بیان کننده آلفا – اکتینین ها[2]ست که از مهم‌ترین اجزای خط Zبه شمار می‌رود و از نظر ساختاری به خانواده دیستروفین تعلق دارد و جایگاه عملکردی متعددی دارند. پروتئین آلفا–اکتینین از طریق ارتباط با پروتئینهای ساختاری و پیام رسانی وابسته به خط Z، به ویژه آلفا–اکتین[3] اسکلتی، در عملکرد ایستای عضله اسکلتی برای حفظ آرایش ویژه میوفیبریلی نقش داشته و در هماهنگی انقباض میو فیبریلی به عنوان عامل تنظیمی عمل می‌کند (۱, ۸). در عضله اسکلتی، آلفا–اکتینین ۲و ۳، پروتئینهای اصلی خط z سارکومر را تشکیل می‌دهند (۹, ۱۰). اما پس از سالها شناسایی ژن ACTN3 ، گروهی از دانشمندان دانشگاه بوستون دریافتند ژن ACTN3 انواع گوناگونی دارد. در این تنوع ژنتیکی، کدون ۵۷۷ اسید آمینه آرژنین به کدون ختم تبدیل می‌شود. این تنوع، دو نسخه متفاوت از ژن ACTN3 را ایجاد کرد که هر دو نسخه در ژنوتیپ عموم مردم وجود دارند. نسخه R577 (ژنوتیپ RR[4] یا آلل R)، نسخه طبیعی و عملکردی ژن می‌باشد. در حالی که نسخه 577XX (ژنوتیپ XXیا آلل X)که در آن توالی ژنوم تغییر یافته است، مانع از تولید پروتئین آلفا–اکتینین۳می شود.همچنین نسخه R577X (یا ژنوتیپRX) که شکل ترکیبی از ژنوتیپ طبیعی و جهش یافته این ژن می باشد(۱۰, ۱۱).اخیرا نشان داده شده است که فراوانی فرم جهش یافته 577XX به طرز معنی داری در ورزشکاران سرعتی و توانی پایین تر از گروه کنترل است. لذا، نشان داده شده است که آلفا اکتینین ۳ برای عملکرد مطلوب در سرعت بالا ضروری است (۱۲).

ژن *PGC-1α*[5](SNP: rs8192678)

این ژن یک فعال کننده گیرنده هسته‌ای است که در بیوژنز میتوکندریایی، تبدیل نوع تار به تارهای اکسیداتیو، و رگ زایی عضله اسکلتی شرکت می کند (۱۳). این عامل جزء حیاتی در سازگاری عضلانی ناشی از تمرین ورزشی است که بیان ژن را در یک پاسخ هماهنگ به فعالیت ورزشی کنترل می کند (۱۴). PGC-1α یک فعال کننده رونویسی است که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم انرژی سلولی دارد. در فعال سازی هر سه ژن گیرنده هسته‌ای PPAR (آلفا، دلتا و گاما) نقش دارد. پژوهشگران نشان دادند بین ژنوتیپ پلی Gly 482Ser این ژن در دوندگان سرعتی و استقامتی تفاوت معنی داری وجود دارد. درواقع، آلل Ser482 در دوندگان با قابلیت استقامتی بالاتر کمتر دیده شد (۱۵). در مطالعه دیگری در تایید این یافته محققان نقش ژنوتیپ PGC-1α را در پیش بینی ظرفیت استقامتی نشان دادند (۱۶).

ژن ACE[6](SNP: rs5186)

یکی دیگر از ژنهای مرتبط با عملکرد جسمانی و سلامت، ژنی است که آنزیم مبدل آنژیوتنسین (ACE) را کدگذاری می‌کند (۱۷, ۱۸). ACE یک متالوپپتیداز وابسته به روی است که به طور گسترده در سطح سلولهای اندوتلیال و اپیتلیال یافت می‌شود. ACE آنژیوتنسین I را که یک دکاپپتید است به آنژیوتنسین II که یک

1Alpha-actinin 3
2α-actinin
3α-actin
4. Allele
5. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator۱α
6. Angiotensin Converting Enzyme

اکتاپپتید فعال و تنگ کننده عروق است تبدیل می‌کند. آنژیوتنسین II محصول اصلی فعال سیستم رنین آنژیوتنسین (RAS) است. مطالعات نشان دادند که میزان ACE در زمانهای مختلف در پلاسمای یک فرد ثابت است در حالیکه این میزان در افراد مختلف تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد. این مشاهدات نشان دهنده وجود یک سیستم کنترلی بلند–مدت برای تنظیم میزان این پروتئین در پلاسما بود که به نظر می‌رسد منشاء ژنتیکی داشته باشد (۴۳). در سال ۱۹۹۰ پلی مورفیسمی در این ژن کشف شد که مربوط حذف (D) یا حضور (I) یک قطعه ۲۸۷ جفت بازی در اینترون شماره ۱۶ ژن بود (rs1799752)(۴۴). ACE I/D دومین پلی مورفیسم رایج (پس از ACTN3 R577X) در رابطه با عملکرد ورزشی توانی است.برای ژن ACE سه ژنوتیپ II، DD، و ID وجود دارند. اکثر مطالعات نشان داده اند که ژنوتیپ با آلل I نسبت به ژنوتیپ DD با عملکرد هوازی بهتری همراه است(۱۷–۱۹). همچنین پیشنهاد شده است ژنوتیپ‌های ACE می توانند بر کارایی متابولیکی عضله در انقباضهای مکرر تاثیر بگذارند. علاوه براین، نشان داده شده است ژنوتیپ DD ژن ACE رابطه محکمی با اختلالات قلبی عروقی از جمله هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ، انفارکتوس قلبی، مرگ ناگهانی، و اختلال اندوتلیال دارد (۲۰).

ژن CKMM[1] (SNP:rs8111989)

ژن کراتین کینازویژه عضله اسکلتی (CKMM)که برروی کروموزوم ۱۹ قراردارد، پروتئینی را کد گذاری می‌کند که به طور معکوس انتقال فسفات را بین ATP و کراتین و بین فسفوکراتین و ADP کاتالیز می کند (۲۱). نشان داده شده است در موشهایی که ژن CKMM آنها خاموش شده است عملکرد استقامتی(هوازی) افزایش یافته و خستگی پذیری کاهش یافته است (۲۲). از طرف دیگر، تارهای نوع I عضلانی فعالیت CKMM کمتری نسبت به تارهای نوع II عضلانی دارند که می تواند مزیتی برای ورزشهای استقامتی باشد. وابستگی درونی بین پلی موفیسم A/G ژن CKMM و تفاوتهای فردی در بیان کیفیت جسمانی افراد در پژوهش‌های متعددی مطرح شده است(۲۱, ۲۳). از آنجایی که کراتین کیناز نوع عضلانی برای ذخیره انرژی در فعالیتهای کوتاه مدت با شدت بالا اهمیت بسیاری دارد، آلل های متفاوت ژن CKMM می‌تواند در گروه‌های مختلف ورزشی (از جمله ورزشکاران قدرتی و استقامتی) متفاوت باشد.

ژن PPARγ[2](SNP:rs1805192)

این ژن بیان کننده گیرنده‌های PPARs[3] هسته ای هستند که عملکرد بسیاری از ژن های هدف درگیر در متابولیسم چربی را تنظیم می کنند. سه ایزوفرم متفاوت PPAR یعنی PPARα، PPARγ، و PPARδ شناسایی شده‌اند که هرکدام الگوی توزیع بافتی و نقش سلولی مشخصی دارند. پژوهش ها نشان دادند فعال سازی PPARγ به اکسیداسیون اسیدهای چرب در بافت چربی و عضله اسکلتی منجرمی شود. بیان ژن فرم فعال PPARγ در عضله اسکلتی تشکیل نوع I تارهای عضلانی را افزایش داده و ظرفیت دویدن را بهبود داده است.آلل C در اینترون (ناحیه غیر کدونی)[4]γG/C پلی مورفیسمی از ژن PPARα می باشد که با رشد قلبی ، و و افزایش خطر ابتلا به بیماری شریان کرونری مرتبط است (۲۴, ۲۵).ژنوتیپ CC و فراوانی آلل C در ورزشکاران توانی نخبه روسیه نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است. از طرفی این ژن تنظیم کننده تعیین نوع تار و یک

1 .Skeletal Muscle Creatine Kinases
2 .Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
3.Peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs)
4.non-coding region

تعدیل کننده تغییرات ناشی از تمرین استقامتی در آمادگی جسمانی است(۲۶).از طرفی ژنوتیپ GG بیشتر در ورزشکاران استقامتی دیده شده است..

کشورهای توسعه یافته با بررسی فراوانی ژن های مرتبط با عملکرد ورزشی و سلامتی در جوامع مختلف میزان شیوع و رواج ژنوتیپ های در هر نژاد را مشخص نموده‌اند و می‌توانند در جهت اهداف ورزش قهرمانی و سلامتی جامعه برنامه ریزی صحیح‌تری ارائه نمایند. هدف از پژوهش حاضر شناسایی میزان فراوانی ژنوتیپ چندین ژن منتخب در جامعه مدال آوران ایران و گروه غیر ورزشکار است تا برای اولین بار ضمن تعیین این فراوانی‌ها، میزان استعداد جامعه ایرانی به پیوستار عملکرد ورزشی مشخص شود.پیش از این کشورهای پیشرفته جهان با تعیین فراوانی های برخی ژنوتیپ ها، به دنبال کشف استعدادهای بالقوه در فعالیت‌های ورزشی گوناگون بوسیله علم ژنتیک بوده‌اند.

روش شناسی

آزمودنی ها

روش پژوهش از نوع توصیفی- توسعه‌ای و آزمودنی‌های پژوهش متشکل از ۱۰۰ ورزشکار و ۱۰۰ غیر ورزشکار بود. ورزشکاران به روش انتخابی از مدال آوران المپیکی یا مسابقات جهانی عضو تیم ملی جمهوری اسلامی ایران بودند که بدون در نظر گرفتن رشته های ورزشی و صرفاً به دلیل مدال آوری و تعریف نخبگی انتخاب شدند (۲۷).پس از هماهنگی های لازم با فدراسیون های ورزشی و تیم های ملی و تکمیل پرسش نامه های رضایت نمونه گیری پژوهشی و سنجش سلامتی و سوابق بیماری، نمونه گیری آغاز شد. جمعیت گروه کنترل از دانشجویان داوطلب دوره کارشناسی (دامنه سنی ۱۸ تا ۳۵ سال) دانشگاه خوارزمی با پیش فرض تقسیم تصادفی قومیت‌ها و نژادهای گوناگون ایرانی انتخاب شدند.

استخراج DNA از بزاق

از هر آزمودنی مقدار ۴ میلی لیتر بزاق در کیت بزاقی (شرکت NORGEN:35700 کانادا) گرفته شد وبا اجرای دستورالعمل آزمایشگاهی DNA آزمودنی‌ها استخراج شد. غلظت و خلوص DNAبه دست آمده با استفاده از دستگاه Nanodrop و در طول موجهای ۲۶۰ و ۲۸۰ سنجیده شد (OD260/280:1.7-2 میانگین غلظت).

سنجش ترکیب بدنی و پیکر سنجی

ویژگی‌های ترکیب بدنی شامل نسبت دور کمر به باسن (WHR)، شاخص توده بدنی(BMI) و درصد چربی(BF %)(توسط سنجش ۷نقطه‌ای چین پوستی) اندازه گیری شد.

تعیین ژنوتیپ ها

تعیین ژنوتیپ ها به روش RFLP[1] انجام شد. ابتدا نمونه‌ای ازDNAرا با یکنوع آنزیم برشی، هضم[2]می‌کنند که در نتیجه تعداد زیادی قطعه با طول متفاوت بدست می‌آید، سپس این‌قطعات با استفاده از ژل آگاروز ازهمدیگر جدا می‌شوند شناسائی وتشخیص یک‌قطعه‌خاص با استفاده از پرایمر ها امکانپذیر است. ژنوتیپ های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

1. Restriction fragment length polymorphism
2.Digest

واکنش زنجیره ای پلیمراز[1] (PCR)

اجرای واکنش زنجیره پلیمراز با غلظت نهایی ۲۵ میکرولیتر و با استفاده از دستگاه Thermal Cycler (ساخت شرکت TECHENE کشور امریکا) انجام شد. مشخصات پرایمرهای طراحی شده در جدول ۲ آمده است. اجرای PCR برای هر ژن به تفکیک مراحل واسرشت‌سازی اولیه، تکثیر و منحنی ذوب بر اساس منبع موجود انجام شد(۲۸).پس از اتمام PCR، محصول PCR طبق پروتکل زیر تحت تأثیر آنزیم برشی قرار گرفت تا در صورت وجود جهش (سایت برش) توسط آنزیم مذکور هضم شود. آنگاه این محصول روی ژل آگارز الکتروفورز(تصاویر برخی ژن‌ها شکل ۱ و ۲) و سپس با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شد تا باند ها روی آن مشخص شود. تنها مورد استثنایی درباره تعیین ژنوتیپ مربوط به ژن PPARγ بود.با توجه به اینکه این پلی‌مورفیسم با روش RFLP قابل شناسایی نبود از تکنیک Tetra ARMs PCR استفاده شدکه در این روش برای شناسایی جایگاه تغییر از ۲ جفت پرایمر استفاده گردید. اطلاعات کامل درباره پروتکل‌های مورد استفاده در تعیین ژنوتیپ ها به دلیل محدودیت فضای مقاله در اینجا نیامده است و در صورت نیاز به اطلاعات دقیق تر به پژوهش پیشین مراجعه شود(۲۸).

جدول ۱. انواع ژنوتیپ ژن های مورد مطالعه و طول قطعات

ژن مورد مطالعه	ژنوتیپ ها	طول قطعات	آنزیم های محدود کننده برش
ACTN3	RR RX XX	۲۰۵ ، ۸۶ ۱۰۸، ۹۷، ۸۶ ۲۰۵،۱۰۸،۹۷،۸۶	HpyF3I (DdeI)
CKMM	CC TT CT	۳۵۹ ۱۵۴، ۲۰۵ ۱۵۴،۲۰۵،۳۵۹	NcoI
PGC1α	AA GG AG	۱۶۰ ۱۰۲، ۵۸ ۱۶۰، ۱۰۲، ۵۸	MspI (HpaII)
ACE	I D ID	۵۹۲ ۳۱۲ ۵۹۲، ۳۱۲	از نظر طول متفاوت ACE1با توجه به اینکه آلل‌های ژن هستند، با استفاده از مارکر براساس وزن و بدون آنزیم قابل تشخیص می‌باشند
PPARγ	CC GG CG	۲۰۹، ۳۱۳ ۱۰۴، ۳۱۳ ۱۰۴، ۲۰۹، ۳۱۳	تکنیک Tetra ARMs PCR و بدون آنزیم

1 .Polymerase chain reaction

جدول ۲. مشخصات پرایمر ژن‌های مورد مطالعه

ژن ها	پرایمر	توالی آغازگر (´۵ به ´ ۳)	طول قطعه
ACTN3	مستقیم	CTGTTGCCTGTGGTAAGTGGG	۲۱
	معکوس	TGGTCACAGTATGCAGGAGGG	۲۱
PGC-1α	مستقیم	AACAAGCACTTCGGTCATCC	۲۰
	معکوس	CTTCGCTGTCATCAAACAGG	۲۰
ACE1	ACE312 مستقیم	GCCCTGCAGGTGTCTGCAGC	۲۰
	ACE312 معکوس	GGATGGCTCTCCCCGCCTTG	۲۰
CKMM	مستقیم	GGGATGCTCAGACTCACAGA	۲۰
	معکوس	AACTTGAATTTAGCCCAACGG	۲۱
PPARγ	مستقیم	TCATAAAACAGCCTAGACAGCAC	۲۳
	معکوس	GAA ATG CTA GAG AAG TCA AC	۲۰

روش های آماری

به منظور ارائه ویژگی های آزمودنی ها از روش آمار توصیفی استفاده شد. سپس برای بررسی فراوانی ژنوتیپ ها و تعیین تفاوت بین گروه‌های ورزشکار و کنترل از آزمون آماری مربع کای[1] استفاده گردید و سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌هادر گروه کنترل و ورزشکار در جدول۳ آمده است. نتایج تفاوت ویژگی‌های توصیفی ترکیب بدنی آزمودنی‌ها با روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه درجدول۳ مشخص شده است.

جدول۳. ویژگی‌های توصیفی ترکیب بدنی (میانگین ± انحراف استاندارد)

ویژگی‌های توصیفی/آزمودنی‌ها	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی متر)	درصد چربی (٪)	شاخص توده بدنی BMI	نسبت دور کمر به باسن WHR
ورزشکار	۷۸/۵۸±۵/۱۷*	۳۵/۱۷۸±۶/۱۰*	۷۸/۱۲±۴۸/۴*	۶۷/۲۶±۷۶/۷	۸۳/۰±۵/۰*
کنترل	۷۸/۶۳±۱/۱۲	۷۳/۱۶۸±۱۶/۱۰	۹/۱۷±۸۴/۵	۹۴/۲۴±۷۷/۷	۸۰/۰±۰۶/۰

* تفاوت معنادار در سطح۰/۰۵ ≥P

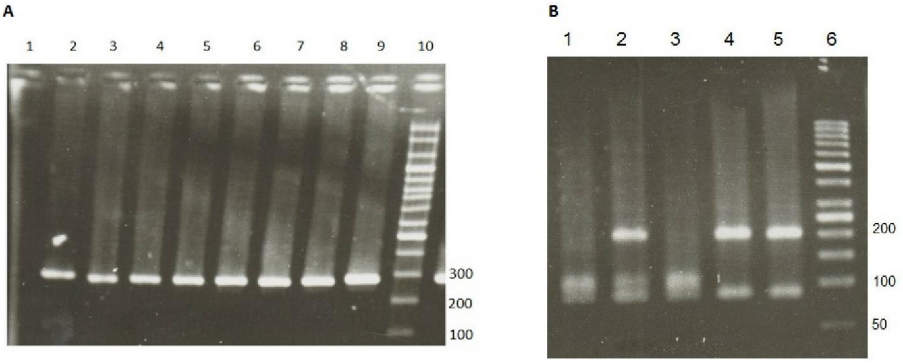
1. χ2-test

همچنین نتایج آماری مربع کای نشان داد فراوانی ژنوتیپ ها ژن های پژوهش بین گروه های کنترل و ورزشکار تفاوت معنی داری وجود ندارد (جدول ۴).

جدول۴. فراوانی ژنوتیپ‌های ژن های مورد مطالعه و تعیین تفاوت آماری با آزمون مربع کای در گروه‌های ورزشکار و کنترل

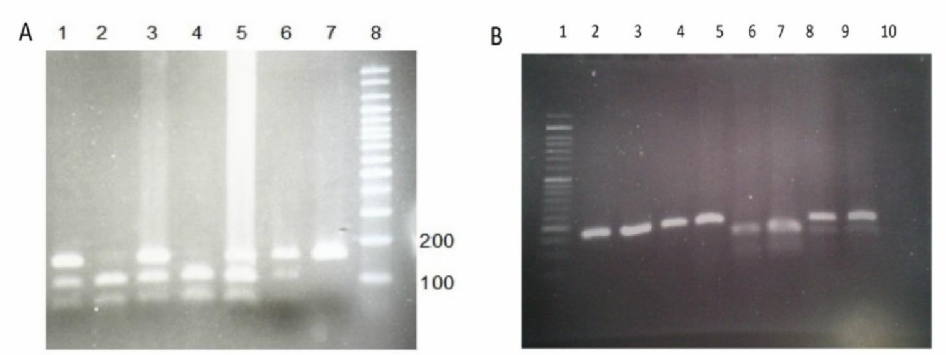
ژن ها	ژنوتیپ ها	درصدفراوانی (٪)		p
		ورزشکار	کنترل	
ACTN3	XX	۱۶	۱۳	۷۱۹/۰
	RX	۵۴	۴۴	
	RR	۴۱	۴۲	
PGC-1α	GG	۴۶	۴۰	۱۱۲/۰
	AG	۵۷	۴۳	
	AA	۸	۱۶	
ACE	ID	۵۱	۵۱	۱۸۲/۰
	I	۱۷	۲۱	
	D	۴۳	۲۷	
CKMM	TT	۳۴	۳۸	۱۸۰/۰
	CT	۵۷	۴۹	
	CC	۲۰	۱۲	
PPARγ	CG	۵	۱۰۶	۵۷۷/۰
	cc	۳	۹۶	

تصاویر بدست آمده در بررسی ژنوتیپ‌های ACTN3



شکل۱.تصویر تعیین ژنوتیپ‌های ژن ACTN3.درشکل A نمونه فاقد برش (محصول PCR) به همراه کنترل قابل ملاحظه است. در شکل B ردیف ۱ و ۳ باندهای ۸۶، ۹۷ و ۱۰۸ قابل مشاهده است و مربوط به افراد هموزیگوت XX است. در ردیف ۲ باندهای ۸۶، ۹۷ و ۱۰۸و ۲۰۵ قابل مشاهده است و مربوط به فرد هتروزیگوت RX است. ردیف ۴ و ۵ حاوی باندهای ۲۰۵ و ۸۶ است و مربوط به فرد هموزیگوت RR است. ردیف شماره ۶ مربوط بهladder 50 جفت بازی است که باندهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ درکنارآن مشخص شده است.

تصاویر بدست آمده در بررسی ژنوتیپ‌های PGC-1α



شکل۲.تصویرتعیین ژنوتیپ ژنPGC-1α. در شکل A، ردیف۵،۳،۱ و۶باندهای ۵۸و ۱۰۲ و ۱۶۰قابل مشاهده است و مربوط به افراد با آلل AG است. در ردیف ۲ و ۴ باندهای۵۸ و ۱۰۲قابل مشاهده است و مربوط به افراد با آلل GG است. ردیف۷حاوی باند۱۶۰ است و مربوط به افراد با آلل AA. ردیف شماره ۸ مربوط به مارکر ۱۰۰جفت بازی است که باندهای۱۰۰و ۲۰۰ درکنارآن مشخص شده است. در شکل B، در ردیف ۲ و ۳ به ترتیب محصول PCR و نمونه هضم نشده توسط آنزیم مشاهده می‌شود.

بحث

نتایج در قسمت ویژگی های توصیفی آزمودنی‌ها نشان داد متغیرهای ترکیب بدنی(وزن، قد، نسبت دور کمر به باسن و درصد چربی) بین گروه ورزشکار و غیرورزشکار تفاوت معنی داری دارد. در متغیر های ترکیب بدنی این تفاوت ها به دلیل بالا بودن میزان فعالیت بدنی ورزشکاران قابل پیش بینی است. متغییر شاخص توده بدنی بین گروه ورزشکار و غیر ورزشکار تفاوت معنی داری را نشان نداد. اختلاف در نتایج بدست آمده مربوط به BMI در گروه های پژوهش احتمالاً به دلیل تفاوت های فردی در وزن استخوان،اندازه دور کمر، سن آزمودنی‌ها می باشد.
بررسی فراوانی ژنوتیپ ها نشان داد تفاوت معنی داری بین گروه ورزشکار و غیر ورزشکار وجود ندارد($P\leq0.05$). نتایج پژوهش در بررسی میزان فراوانی آلل‌های ژن ACTN3 نشان داد بین ژنوتیپ های گوناگون ژن در گروه ورزشکار و غیر ورزشکار تفاوت معنی داری مشاهده نشد.درتفسیر ACTN3 آنچه که نتایج پژوهش‌های گذشته نشان می‌دهد فراوانی ژنوتیپ XX ژن ACTN3 در گروه‌های کنترل و یا ورزشکاران استقامتی بیشتر مشاهده شده است، اما جامعه ایرانی کنترل بر خلاف نتایج پژوهش‌های پیشین نشان می‌دهد دارای فراوانی ژنوتیپ RR بیشتری بوده و تفاوت چندانی با گروه ورزشکاران قدرتی ندارد.بیشتر پژوهش‌هایی که تا کنون انجام شده (۲, ۳, ۲۹–۳۱) در گروه کنترل حضور آلل RR مشاهده نشده است. پژوهش‌ها و جوامعی که فراوانی آلل مشابهی با جامعه ایرانی داشتند مربوط به نژادهای آفریقایی– آمریکایی و زنان و مردان جامائیکایی است و تنها یک ورزشکار آفریقایی–آمریکایی دارای ژنونیپ XX بوده است.همچنین نژاد آمریکایی سفید پوست، مردان و زنان اسپانیایی، زنان و مردان با نژاد آسیایی و تایوانی و مردان ایتالیایی نیز ژنوتیپی همچون جامعه ایرانی داشته اند (۲۹, ۳۲–۳۶). پژوهش فتاحی و همکاران (۲۰۱۲) همسو با پژوهش حاضر نشان دادند در جامعه غیر ورزشکار ایرانی فراوانی ژنوتیپRX (۶۵٪) بیشتر از ژنوتیپ های دیگر است.در پژوهش دیگری نیز دروژوسکایا [1] و همکارانش (۲۰۰۸) با بررسی ۴۸۶ ورزشکار قدرتی ملی در رشته‌های ورزشی مختلف و ۱۱۹۷ گروه کنترل دریافتند اختلاف معنی داری بین گروه کنترل و ورزشکار وجود دارد (۳۷). مطالعات محدودی نشان می‌دهند اختلاف معنی داری بین گروه ورزشکاران قدرتی و کنترل وجود ندارد و این مطالعات در بررسی سطح معنی داری اختلاف با پژوهش حاضر همسو هستند (۳۳, ۳۸). به تازگی مطالعه جدیدی با روش فرا تحلیلی [2] در سال ۲۰۱۳ به بررسی آلل‌های ژن ACTN3 در نژادهای گوناگون و ارتباط آن با ژن ACE پرداخته است (۸۲) . در این پژوهش که مقالات تا سال ۲۰۱۲ را بررسی نموده است نشان می‌دهد ۲۰ مقاله درباره آلل‌های نژاد اروپایی وجود دارد. نتیجه پژوهش‌های صورت گرفته بروی نژاد آسیایی– اروپایی [3] در فراتحلیل مقاله مروری ما فانگ [4] وهمکارانش (۲۰۱۳) نشان می‌دهد فراوانی آللRR+RX در مقابل فراوانی آلل XX، دارای بیشترین فراوانی است و این با نتایج بدست آمده در پژوهش حاضرهمسومی باشد. همانطور که از نتایج عملکرد ورزشی این جوامع پیداست تشابه زیادی در شرکت این گروه از نژادها در فعالیت‌های قدرتی و سرعتی همچون ایران مشاهده می‌شود و احتمالا این نژادها رقبای اصلی ما در مسابقات قدرتی و سرعتی هستند.
نتایج پژوهش در بررسی میزان فراوانی آلل‌های ژن PGC-1α نشان داد بین آلل‌ها ی گوناگون ژن در گروه ورزشکار و کنترل تفاوت معنی داری وجود ندارد.ژن PGC-1α (همچنین تحت عنوان PPARGC1A) نقش

1.Druzhevskayaet al
2. Meta analyzing
3.Caucasian
2 .Ma Fung et al

مهمی در سازگاری‌های تمرین ورزشی و بیوژنز میتوکندریایی دارد (۳۹). پلی‌مورفیسم‌های متعددی در مسیر ژن مرتبط با PGC-1، با عملکرد ورزشی و پاسخ به تمرین ورزشی هوازی همراه بوده است. نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که کمتر از ۱۵ درصد از جامعه ایرانی دارای ژنوتیپ AA هستند و حتی این فراوانی در جامعه ورزشکار کمتر از جامعه کنترل می‌باشد .هر چند از نظر آماری تفاوت معنی داری بین آلل‌های ژن PGC1-α گروه کنترل و ورزشکار وجود ندارد، درواقع از نتایج بدست آمده چنین به نظرمی رسد که اکثریت جامعه ایرانی دارای آلل G و ژنوتیپ‌های GG و AG باشند. گرایش ورزشکاران نخبه ما به سمت آلل G همراستا با دیگر پژوهشهای صورت گرفته حاکی از این است که جامعه ایرانی از ژنوتیپ بهینه ژن PGC1-α برخوردار است. اخیرا گروهی از پژوهشگران پیشنهاد کرده اند که آلل G برای ورزشکاران حائز اهمیت است هرچند برای رشته‌های استقامتی اهمیت بیشتری دارد (۴۰).

نتایج پژوهش در بررسی میزان فراوانی آلل‌های ژن ACE نشان داد بین آلل‌ها ی گوناگون ژن در گروه ورزشکار و کنترل تفاوت معنی داری وجود ندارد.نتایج بدست آمده از مطالعه اخیر بر روی جامعه ایرانی نشان می‌دهد حدود ۵۰ درصد جامعه کنترل دارای ژنوتیپ ID هستند و ۵۰ درصد دیگر دارای ژنوتیپ DD و II هستند، البته فراوانی ژنوتیپ DD کمی بیشتر از II است. در واقع بنظر می‌رسد پراکندگی یکسانی در آلل‌های مختلف ژن ACE در جامعه کنترل وجود دارد. در حالی که جامعه ورزشکار نشان می‌دهد ژنوتیپ DD تقریبا دو برابر ژنوتیپ II است. با توجه به اینکه ورزشکاران نخبه منتخب در این پژوهش عمدتا از رشته‌های قدرتی و توانی هستند نتایج بدست آمده با مطالعات قبلی همسو می‌باشد که فراوانی بیشتر آلل D را همراه با سطوح نخبگی عملکرد توانی نشان داده‌اند (۴۱–۴۵). مکانیزم احتمالی برای همبستگی ژنوتیپ DD با ورزشکاران نخبه توانی با سیستم رنین–آنژیوتانسیون ارتباط دارد. ACE مسئول تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II می‌باشد و بطور قوی در هایپرتروفی بطن چپ، هایپرتروفی عضلات صاف، و همچنین هایپرتروفی عضلات اسکلتی دخالت دارد (۴۶–۵۰). آنچه از مطالعه حاضر در جمعیت کوچکی از جامعه ورزشکار ایرانی برمی‌آید نژاد ایرانی تفاوت عمده ای با جمعیت‌های دیگر از نظر ارتباط بین ژنوتیپ ژن ACE و فنوتیپ استقامتی و قدرتی ندارد. بااین‌حال باتوجه به قومیت‌های متعدد در ایران، لازم بنظر می رسد که این ارتباط در قومیت‌های مختلف ایرانی و با جمعیت بالاتر به طور مجزا بررسی شود.

نتایج پژوهش در بررسی میزان فراوانی آلل‌های ژن CKMM نشان داد بین آلل‌ها ی گوناگون ژن در گروه ورزشکار و کنترل تفاوت معنی داری وجود ندارد.نتایج پژوهش اخیر نشان می‌دهد در جمعیت ایرانی پراکندگی ژنوتیپ CT بیشتر است، در حالیکه در مقایسه با آلل C، آلل T فراوانی بیشتری دارد. درواقع، همانطور که نتایج نشان می‌دهد حضور ژنوتیپ TT هم در جمعیت کنترل و هم در جمعیت ورزشکار– بیشتر از ژنوتیپ CC می‌باشد.هم راستا با نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر که در جمعیت ایرانی تفاوت معنی داری بین جامعه ورزشکار و کنترل مشاهده نشد، در مطالعهای که ریورا [3] و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در جمعیتی با قومیت‌های مختلف آمریکایی، کانادایی، آلمانی، اروپای غربی، و آفریقای جنوبی و در دو گروه زبده استقامتی با VO2max بالا ($VO2max=79\pm4\ ml.kg^{-1}.min^{-1}$) و گروه کنترل ($VO2max=30\pm9ml.kg^{-1}.min^{-1}$) انجام دادند ارتباطی بین وضعیت نخبگی ورزشکاران استقامتی و پلی مورفیسم ژن CKMM C/T مشاهده نشد (۵۱). تفسیر نتایج بدست آمده درباره ژن CKMM حضور آلل T بیشتر نشان می دهد جامعه ورزشکار و غیر ورزشکار ایرانی

3. Rivera et al

ظرفیت های استقامتی بیشتری دارند. در دیگر ژن های مطالعه شده حضور آلل هایی با قابلیت قدرتی بیشتر مشاهده شد اما این ژن تصویر دیگری از قابلیت های جسمانی ایرانیان را نشان می دهد و بنظر می‌رسد باید برای نتیجه گیری دقیق تر درباره قابلیت های عملکردجسمانی مطالعاتی در زمینه پروفایل ژنتیکی مطلوب جامعه ایرانی صورت گیرد.

نتایج پژوهش در بررسی میزان فراوانی آلل‌های ژنPPARγ نشان داد بین آلل‌ها ی گوناگون ژن در گروه ورزشکار و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد.نتیجه پژوهش حاضر به دلیل بیشتر بودن فراوانی پلی مورفیسم CC در جامعه ورزشکار و غیرورزشکار ایرانی و عدم وجود تفاوت معنی دار بین آنها،با نتایج پژوهش احمتو[1] و همکارانش (۲۰۰۶) همسو است. پژوهش اینون [2]و همکارانش (۲۰۱۰) بیانگر فراوانی بیشتر ژنوتیپ GG در ورزشکاران استقامتی و ژنوتیپ CC در ورزشکاران قدرتی است (۵۲). همچنین گروه غیر ورزشکار دارای فراوانی بیشتر ژنوتیپ CC می باشد که این نتایج با پژوهش حاضر همسو می باشد.نتایج هر دو مطالعه با پژوهش حاضر که در آن نشان می‌دهد فراوانی ژنوتیپ CC جامعه ایرانی از فراوانی بیشتری برخوردار است همسو است و باز هم بیانگر این موضوع است که احتمالا تمایل و گرایش حضور آلل CC و یا آلل‌های قدرتی ژن‌های دیگر احتمالا دلیلی بر حضور فعالیت‌های بی هوازی بیشتر در کشور ایران است.چراکه همانطور که مشاهده می‌کنیم ایران خاستگاه مناسبی از نقطه نظر ژنتیکی برای رشته‌های ورزشی استقامتی نیست. با این حال نباید فراموش کرد که ترکیبی از تنوع موجود در ژنوتیپ‌های گوناگون و اهمیت مبحث پروفایل چند ژنی مطلوب می‌تواند تعیین کننده اصلی باشد.

نتیجه گیری

بررسی وضعیت ژنتیکی نژاد های گوناگون در ژن های مرتبط با سلامتی و عملکرد جسمانی یکی از ابزار های نوین مطالعه جمعیت هاو تعیین استعداد های بلقوه جوامع مختلف است.در حال حاضر استعداد یابی بدون در نظر گرفتن ژنتیک اپی ژنتیک نمی تواند انتخاب های دقیقی را به همراه داشته باشد. با مطالعه صورت گرفته تا حدودی نشان داده شد جامعه ایرانی که در گروه نژاد قفقازی قرار می گیرد ژنتیک بالقوه ای در اجرای قابلیت های قدرتی دارد. هرچند مطالعات بیشتر در زمینه تاثیر انواع تمرین های ورزشی در چند ریختی های ژنتیکی پاسخ این جامعه در بروز قابلیت های قدرتی یا استقامتی را بیشتر نشان می دهد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل بخشی از طرح پژوهشی ملی تحت عنوان "بررسی پلی‌مورفیسم ژنهای مرتبط با عملکرد جسمانی و سلامتی و استعدادیابی ژنتیک ورزشی در جمعیت ایرانی و ورزشکاران نخبه (بر اساس مطالعه تطبیقی بین المللی در این حوزه)" که با حمایت وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و مرکز مطالعات علمی بین المللی، اجرا شد. بدینوسیله ازحمایت‌های آقایان دکتر مظفر شریفی، دکتر عباس صاحبقدم لطفی و دکتر حسین محمدی دوستدار به دلیل حمایتهای مادی و معنوی ایشان تقدیر و تشکر به عمل میآید. همچنین از زحمات خانم زهرا

1.Ahmetov et al
2. Eynon et al

میرزایی کارشناس ارشد ژنتیک سلولی در اجرای تکنیک PCR و آقای شیری در سنجش پیکر سنجی تقدیر می‌نماییم.

References:

1. North K. Why is alpha-actinin-3 deficiency so common in the general population? The evolution of athletic performance. Twin Res Hum Genet. 2008;11(4):384-94.
2. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Easteal S, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. Am J Hum Genet. 2003;73(3):627-31.
3. Yang N, MacArthur DG, Wolde B, Onywera VO, Boit MK, Lau SY, et al. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(11):1985.۸–
4. Brown T, editor. Genomes. 3 ed2007.
5. Brookes AJ. The essence of SNPs. Gene. 1999;234(2):177-86.
6. North KN, Fulton AB, Whiteman DA. Identical twins with Cohen syndrome. Am J Med Genet. 1995;58(1):54-8.
7. Wolfarth B, Rankinen T, Hagberg JM, LoosRJ, Perusse L, Roth SM, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013. Med Sci Sports Exerc. 2014;46(5):851-9.
8. MacArthur DG, Seto JT, Chan S, Quinlan KG, Raftery JM, Turner N, et al. An Actn3 knockout mouse provides mechanisticinsights into the association between alpha-actinin-3 deficiency and human athletic performance. Hum Mol Genet. 2008;17(8):1076-86.
9. MacArthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. Bioessays. 2004;26(7):786-95.
10. Macarthur DG, North KN. Genes and human elite athletic performance. Hum Genet. 2005;116(5):331-9.
11. MacArthur DG, North KN. ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. Exerc Sport Sci Rev. 2007;35(1):30-4.
12. Ma F, YangY, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, et al. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013;8(1):e54685.
13. Tadaishi M, Miura S, Kai Y, Kano Y, Oishi Y, Ezaki O. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1alpha-b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. PLoS One. 2011;6(12):e28290.
14. Maciejewska A SM, Cieszczyk P, Mozhayskaya IA, Ahmetov II. The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes. J Sports Sci. 2012;30(1):101-13.
15. Eynon N MY, Sagiv M, Yamin C, Amir R, Sagiv M, Goldhammer E, Duarte JA, Oliveira J. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? Scand J Med Sci Sports. 2010;20.۵۰–۱۴۵:(۱)

16. Lucia A G-GF, Barroso I, Rabadán M, Bandrés F, San Juan AF, Chicharro JL, Ekelund U, Brage S, Earnest CP, Wareham NJ, Franks PW. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. J Appl Physiol. 2005;99.۸–۳۴۴:(۱)
17. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. Hum Genet. 1998;103(1):48-50.
18. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. J Appl Physiol. 1999;87(4):1313-6.
19. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. Lancet. 1999;353(9152):541-5.
20. Hagberg JM, Moore GE, Ferrell RE. Specific genetic markers of endurance performance and VO2max. Exerc Sport Sci Rev. 2001;29(1):15-9.
21. Fedotovskaia ON, Popov DV, Vinogradova OL, Akhmetov, II. [Association of the muscle-specific creatine kinase (CKMM) gene polymorphism with physical performance of athletes]. Fiziologiia cheloveka. 2012;38(1):105-9.
22. van Deursen J, Heerschap A, Oerlemans F, Ruitenbeek W, Jap P, ter Laak H, et al. Skeletal muscles of mice deficient in muscle creatine kinase lack burst activity. Cell. 1993;74(4):621-31.
23. Echegaray M, Rivera MA. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance: genetic and molecular evidence. Sports Med. 2001;31(13):919-34.
24. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen MR, Frick MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. Circulation. 2002;105(12):1440-5.
25. Jamshidi Y, Montgomery HE, Hense HW, Myerson SG, Torra IP, Staels B, et al. Peroxisome proliferator--activated receptor alpha gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. Circulation. 2002;105(8):950-5.
26. Hautala AJ, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C, Rankinen T. Peroxisome proliferator-activated receptor-delta polymorphisms are associated with physical performance and plasma lipids: the HERITAGE Family Study. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;292(5):H2498-505.
27. Eynon N, Hanson ED, Lucia A, Houweling PJ, Garton F, North KN, et al. Genes for Elite Power and Sprint Performance: ACTN3 Leads the Way. Sports Med. 2013.
28. khaledi,N,Fayazmilani,R, Arjmand, S: Investigation of Candidate Genes Polymorphisms Related To Health – Physical Performance and Genetic Talent Identification in Iranian's Population and Elite Athletes (With International Comparative Study in This Scope). Center for InternationalScientific Studies and Collaboration:Report No.1113/1

29. Papadimitriou ID, Papadopoulos C ,Kouvatsi A, Triantaphyllidis C. The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. Int J Sports Med. 2008;29(4):352-5.
30. Santiago C, Ruiz JR, Rodriguez-Romo G, Fiuza-Luces C, Yvert T, Gonzalez-Freire M, et al. The K153R polymorphism in the myostatin gene and muscle power phenotypes in young, non-athletic men. PLoS One. 2011;6(1):e16323.
31. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. Eur J Hum Genet. 2005;13(8):965-9.
32. Scott RA, Irving R, Irwin L, Morrison E, Charlton V, Austin K, et al. ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. Med Sci Sports Exerc. 2010;42(1): 107-12.
33. Ruiz JR, Arteta D, Buxens A, Artieda M, Gomez-Gallego F, Santiago C, et al. Can we identify apower-oriented polygenic profile? J Appl Physiol (1985). 2010;108(3):561-6.
34. Roth SM, Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Hurley BF. The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. Eur J Hum Genet. 2008;16.۴–۳۹۱:(۳)
35. Moran CN, Vassilopoulos C, Tsiokanos A, Jamurtas AZ, Bailey ME, Montgomery HE, et al. The associations of ACE polymorphisms with physical, physiological and skill parameters in adolescents. Eur J Hum Genet. 2006;14(3):332-9.
36. Eynon N, DuarteJA, Oliveira J, Sagiv M, Yamin C, Meckel Y, et al. ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. Int J Sports Med. 2009;30(9):695-8.
37. Druzhevskaya AM, Ahmetov, II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. Eur J Appl Physiol. 2008;103(6):631-4.
38. Sessa F, Chetta M, Petito A, Franzetti M, Bafunno V, Pisanelli D, et al. Gene polymorphisms and sport attitude in Italian athletes. Genet Test Mol Biomarkers. 2011;15(4):285-9.۰
39. Zechner C, Lai L, Zechner JF, Geng T, Yan Z, Rumsey JW, et al. Total skeletal muscle PGC-1 deficiency uncouples mitochondrial derangements from fiber type determination and insulin sensitivity. Cell Metab. 2010;12(6):633-42.
40. Maciejewska A, Sawczuk M, Cieszczyk P, Mozhayskaya IA, Ahmetov, II. The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes. J Sports Sci. 2012;30(1):101-13.
41. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Association between ACE D allele andelite short distance swimming. Eur J Appl Physiol. 2009;106(6):785-90.
42. Juffer P, Furrer R, Gonzalez-Freire M, Santiago C, Verde Z, Serratosa L, et al. Genotype distributions in top-level soccer players: a role for ACE? Int J Sports Med. 2009;30(5):387.۹۲–
43. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. J Appl Physiol (1985). 1999;87(4):1313-6.

44. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. Eur J Hum Genet. 2001;9(10):797-801.
45. Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. Hum Genet. 2001;108(3):230-2.
46. Gordon SE, Davis BS, Carlson CJ, Booth FW. ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(1):E150-9.
47. Montgomery HE, Clarkson P, DolleryCM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. Circulation. 1997;96(3):741-7.
48. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, Izumo S .Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. Cell. 1993;75(5):977-84.
49. Silva GJ, Moreira ED, Pereira AC, Mill JG, Krieger EM, Krieger JE. ACE gene dosage modulates pressure-induced cardiac hypertrophy in mice and men. Physiol Genomics. 2006;27(3):237-44.
50. Westerkamp CM, Gordon SE. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates myonuclear addition in overloaded slow-twitch skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005;289:(4) R1223-31.
51. Rivera MA, Perusse L, Simoneau JA, Gagnon J, Dionne FT, Leon AS, et al. Linkage between a muscle-specific CK gene marker and VO2max in the HERITAGE Family Study. Med Sci Sports Exerc. 1999;31(5):698-701.
52. Eynon N, Meckel Y, Sagiv M, Yamin C, Amir R, Goldhammer E, et al. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? Scand J Med Sci Sports. 2010;20(1):e145-50.