

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIA TEADUSKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT
ARSTITEADUSKOND
FÜSIOLOOGIA INSTITUUT

Kady Sild

***AGT, ACE, ACTN3, IL6* GENEETILISTE POLÜMORFISMIDE SEOSTAMINE
SPORTLASTE FÜSIOLOOGILISTE NÄITAJATEGA**

Magistritöö

Juhendajad Alar Veraksitš, MD, PhD

Ele Prans, MSc

Kaasjuhendaja prof. Ants Kurg, PhD

TARTU 2013

SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	3
SISSEJUHATUS	4
KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	5
1.1 Treeningutüübid.....	5
1.2 ACE geen ja RAS	8
1.2.2 ACE polümorfismi seos haigustega.....	9
1.2.3 ACE polümorfism.....	10
1.3 AGT geen.....	11
1.3.1 AGT polümorfismi seos haigustega.....	12
1.3.2 AGT polümorfism.....	12
1.4 ACTN3 geen	13
1.4.1 ACTN3 geeni seos haigustega	14
1.4.2 ACTN3 polümorfism	14
1.5 IL6 geen	16
1.5.1 IL6 seos haigustega	17
1.5.2 IL6 polümorfism.....	18
EKSPERIMENTAALNE OSA	20
2.1 Töö eesmärgid.....	20
2.2 Materjal ja meetodika	20
2.2.1 Valim.....	20
2.2.2 Võrdlusgrupp.....	22
2.2.3 DNA eraldamine	22
2.2.4 Genotüpiseerimine	23
2.2.5 Andmete analüüs	26
2.3 Tulemused.....	27
2.4 Arutelu	33
KOKKUVÕTE	38
SUMMARY	39
KASUTATUD KIRJANDUS	40
KASUTATUD VEEBIAADRESSID	46
LISA 1	48
TÄNUAVALDUSED.....	50

KASUTATUD LÜHENDID

ACE - (*angiotensin converting enzyme*) angiotensiini konverteeriv ensüüm

ACTN3 - (*alpha-actinin skeletal muscle isoform 3*) alfa-aktiniin-3

ADH - (*antidiuretic hormone*) antidiureetiline hormoon

AT-I - (*angiotensin- I*) angiotensiin I

AT-II - (*angiotensin-II*) angiotensiin II

AT1R - (*angiotensin – I receptor*) angiotensiin – I retseptor

HDL - (*high density lipoprotein*) kõrge tihedusega lipoproteiin

HWE - (*Hardy-Weinberg equilibrium*) Hardy-Weinbergi printsiip

IL6 - (*interleukin 6 (interferon, beta 2)*) interleukiin 6 (interferoon, beeta 2)

IR - (*insuline resistance*) insuliini resistentsus

kDa - kilo-Dalton, vesinikuaatomi mass, molekulmassi ühik

MGB - (*minor groove binder*) väikese vao siduja, TaqMan-i alleelspetsiifiline oligonukleotiid

MYOZ1 - (*myozenin 1*), kalsartsiin 1

RAAS - (*renin-angiotensin-aldosteron system*) reniin-angiotensiin-aldosteron süsteem

RAS - (*renin-angiotensin system*) reniin-angiotensiin süsteem

RTD - (*renal tubular dysgenesis*) neerutorukeste tubulaarne arenguhäire

Tm - temperatuur, mille juures on pool reaktsioonist läbitud

VO₂max - (*maximal oxygen consumption, aerobic capacity*) maksimaalne hapnikutarbimine, aeroobne võimekus

SISSEJUHATUS

Tänapäeval on raske väita, et individuaalsetel geneetilistel eripäradel pole mõju inimese sportlikule saavutusvõimele. Veenvalt on näidatud, et osad inimesed saavad sarnasest treeningust teistest enam kasu. Lisaks geneetilisele taustale on äärmiselt olulised epigeneetilised faktorid, geen-geen ja geen-keskkond interaktsioonid. Hiljutisemad uuringud on suunatud sellele, et leida „optimaalset“ polügeenset profiili, mille kaudu võiks ennustada inimese potentsiaali tegeleda edukamalt vastupidavus- või jõualadega (Williams ja Folland, 2008; Ruiz jt, 2010; Buxens jt, 2011). Erinevate spordialade iseloomustamiseks määratletakse, kas tegu on aeroobse või anaeroobse metaboolse iseloomuga spordialaga.

Antud töös käsitletakse nelja polümorfismi - *AGT* Met235Thr, *ACE* (287) ID, *ACTN3* C577T (Arg577Ter ehk R577X) ja *IL6* -174CG - seoseid erineva metaboolse iseloomuga spordialasid harrastavate sportlaste aeroobse võimekusega ja mõõdetud füsioloogiliste parameetritega. Mõõdetud füsioloogilised parameetrid olid süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus, südame vasaku vatsakese mõõtmed, käte pigistusjõud ja maksimaalne hapnikutarbimine. Antud parameetrid valiti, kuna need on iseloomulikud jõu ja vastupidavuse näitajad. Käte pigistusjõud viitab lihaste üldisele jõudlusele. Diastoolne vererõhk iseloomustab süstoolsest paremini suurte veresoonte seina funktsiooni, eelkõige elastsust ehk võimet välja venida südame süstoolses faasis. Diastoolse vererõhu maksimaalne normaalne väärtus on 90 mm/Hg ja koormuste puhusel võib see väärtus hoopiski langeda, samal ajal kui süstoolse väärtuse suurus tõuseb ja sõltub otseselt koormusest. Samuti on vererõhk oluline näitaja töötavate lihaste varustamisel verrega.

Kirjandusest võib leida, et antud polümorfismidest on seoses sportlastega enim uuritud *ACE* ja *ACTN3* polümorfismid. Nii *ACE* kui *AGT* kuuluvad RAAS süsteemi, olles väga olulised vererõhu ja vedelikubilansi homöostaasi säilitamisel. *IL6* on müokiin ja osaleb treeningust tingitud lihaskiudude adaptatsiooni mehhanismides. *ACTN3* määrab lihaskiudude iseloomu ja hulga. *ACTN3* on lihaskontraktilise valgu geen.

Käesoleva töö eesmärgiks oli genotüüpiseerida *AGT*, *ACE*, *ACTN3* ja *IL6* geenide polümorfismid erineva metaboolse iseloomuga alade sportlastel. Selleks jaotati sportlased kolme rühma: vastupidavus-, jõu- ja kombineeritud alad. Põhiliseks eesmärgiks oli leida seos geneetiliste polümorfismide ja mõõdetud füsioloogiliste näitajate vahel.

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1 Treeningutüübid

Vastupidavust tõstva iseloomuga treening kujutab endast nii psüühilise kui ka füüsilise vastupanuvõime suurendamist väsimusele. Psühholoogiline vastupidavus on võime mitte katkestada treeningut ja füüsilise vastupidavuse all mõeldakse organismi kui terviku ainevahetuslikke muutusi kestva kurnaval füüsilisel tegevusel, mille kaudu tõuseb vastupidavus väsimusele (Weineck ja Jalakas, 2008).

Vastupidavustreening sisaldab erinevaid tegevusi (üldist ja lokaalset) ning spordialast lähtuvat vastupidavust, millest antud töös keskendutakse aeroobse ja anaeroobse treeningu tagajärjel väljakujunevale põhilisele erinevusele – maksimaalse hapnikutarbimise (VO_2max) võimele. Aeroobse vastupidavuse korral saadakse energiat valdavalt hapniku oksüdatsioonil, anaeroobse vastupidavuse puhul jääb metaboolsete vajaduste jaoks hapnikku puudu. Sportlaste olulisim omadus on suur üldvastupidavus ehk aeroobne üldine dünaamiline lihasvastupidavus (Weineck ja Jalakas, 2008). Treeningu ajal sõltuvad lihaskud vere kaudu transporditavatest substraatidest, eelkõige hapnikust. Substraatide jaotamine on kontrollitud nii lokaalselt, neuraalselt kui ka kudede metaboolsete produktide kaudu. Hapniku, rasvhapete ja glükoosiga varustamine on kontrollitud müofibrillide poolt. Taoline lokaalne regulatsioon nõuab väga efektiivset parakriinset signalisatsioonimehhanismi kontraheeruvate müofibrillide ja veresoonte endoteeli vahel, mille kaudu reguleeritakse nii veresoonte laienemist kui ahenemist. Energia vajaduse suurenemisel lokaalne vereringe suureneb nii mahult kui kiiruselt ja vastupidi (Hudlicka jt, 1973).

Eduka vastupidavustreeningu läbiviimiseks on oluline piisav energiavaru lokaalselt ja üldiselt – glükoosi, glükogeeni, triglütseriidide või rasvade kujul. Tuleb arvestada, et erinevatel koormustel kasutatakse erinevaid energiaallikaid ja olenevalt koormusest viib vastupidavustreening vastavate energiadepoode tühjenemiseni (mis on ka üks treeningu eesmärk):

- pikaegne vastupidavustreening (kuni 30 min), energiaks kasutatakse glükoosi;
- pikaegne vastupidavustreening (30- 60 min), kasutatakse nii glükoosi kui rasvu;
- pikaegne vastupidavustreening (üle 90 min), kasutatakse valdavalt rasvu.

Vastupidavustreeningute läbiviimise tagajärjena suurenevad nii üldised kui rakusisesed glükogeeni- ja rasvavarud, mida saab kiiresti energiana kasutada. Tulenevalt ainevahetuse tüübist jagatakse lihaskiude klassidesse - aeglased ehk tüüp I lihaskiud sisaldavad rakusiseselt kolm korda enam rasvaineid kui kiired ehk II tüüp lihaskiud. Vastupidavusalaga tegelevatele

sportlastele on olulisemad just aeglased lihaskiud ja jõutreeningute korral eelkõige kiired (Weineck ja Jalakas, 2008; Jürimäe ja Mäestu, 2011).

Treeningu ajal toimuvad protsessid lihasrakus on oluliselt seotud hapniku transpordiga kudesse ja rakku ning jääkainete eemaldamisega kapillaarsete veresoonte kaudu. Oksüdatiivsed protsessid rakus on seotud laktaadi ehk piimhappe tekkega. Kõrgem oksüdatiivne võimekus võib olla seotud nii edukama laktaadi redutseerimisega kui ka vähema hulga laktaadi sünteesimisega. Laktaadi eemaldamine on omakorda seotud laktaadi transpordimehhanismide efektiivsusega ja kapillaarvõrgustiku tihedusega (Weston jt, 1999). Kapillaaride tiheduse suurenemise kaudu tõuseb ka skeletilihaste verevarustus. Puhkeseisundis on tavaliselt lihaste verevarustus umbes 20% kogu ringlusest ja koormusel suureneb see kuni 80%-ni. Sealhulgas lokaalselt võib verevarustus suurenedagi viisteist kuni kaksikümmend korda. Suurtel koormustel võib kapillaaride diameeter võrreldes puhkeseisundiga suurenedagi kümneid kordi. Endoteeli pindala võib suurenedagi kuni sada korda. Vastupidavuskoormus kutsub esile südame funktsionaalse diastoolse mahu suurenemise ja vasaku vatsakese seina paksenemise (hüpertroofia) ehk niinimetatud “sportlase südame” tekke. Südame mass sportlastel kriitilist kliinilist piiri (500 g, arvatuna kaudselt, ultraheli uuringute alusel) normaalse reaktsiooni korral siiski ei ületata. Sellised muutused südame ehituses on otseses seoses muutustega vereringe funktsioonis - südame löögi- ja minutimahu, hapnikupulsi (tarbitud hapniku hulk minutis jagatuna südame löögisagedusega), $VO_2\text{max}$ -i, veremahu ja hemoglobiini hulga suurenemise ning lihaste kapillaarvõrgustiku paranemise ja maksa suurenemisega. Tipptaseme vastupidavussportlastel on südame löögimaht ca 180-200 ml, see on umbes kaks korda suurem kui mittedportlastel (keskmiselt 80-100 ml). Lihaste aeroobse ja anaeroobse võimekuse tõusu tagavad mitokondrite arvu suurenemine ja vastavate ensüümide aktiivsuse tõus. Need muutused raku tasemel kajastuvadki vastupidavuse näitaja $VO_2\text{max}$ tõus (Weineck ja Jalakas, 2008; Jürimäe ja Mäestu, 2011).

Kiirusvõimete all mõistetakse sportlase funktsionaalsete omaduste kompleksi, mis tagab vastavale spordialale vajalike liigutuste sooritamise minimaalse ajaga. Kiirusvõimekus on mitmekülgne kehaline võime, mille sisuks on lisaks puhtalt reaktsioonijale ja liigutustegevusele (ärritusimpulss – aferentne tee – sidustus ja analüüs kesknärvisüsteemis – eferentne tee – efektorelund, lihas) ka näiteks kiire ja osav mängusituatsiooni hindamine ja kasutamine (ehk siis kognitiivsed funktsioonid ja kogemus). Spordis on kiirus enamikel juhtudel seotud mingisuguse teadvustatud resultatiivse tegevusega, mis nõuab head koordinatiivset lihastööd. Näiteks palli viskamine/püüdmine või reaktsioon stardikäsklusele. Maksimaliselt suure füüsilise kiiruse saavutamiseks on oluline terviklik lihase kontraktsioonivõime, mis omakorda sõltub sellest, kui suur osa lihasest on kiiresti

kontraheeruvad kiud (tüüp II). Mida suurem on nende kiudude hulk ühes lihases ja mida suurem on lihaste regionaalne osakaal (näiteks jalgades), seda suurem on võimalik maksimaalne kiirus mingi liigutuse läbiviimiseks. Suure kiiruse eelduseks on ka väga efektiivne anaeroobne energia tootmine tüüp II kiududes ehk adenosinotriifosfaadi (ATP) ja kreatiinfosfaadi (CP) produktsioon glükolüüsi kaudu. Nendele lihaskiududele on iseloomulik võime kiiresti taastada süsivesikute tase rakkudes. Näiteks on sprinteritel väga kõrge anaeroobne, aga võrreldes pikamaajooksjatega, oluliselt madalam aeroobne töövõime. Põhjuseks peetaksegi just kiirete kiudude suurt hulka sprinteritel ja madalat pikamaajooksjatel. Sportmängudes on aga spetsiifiliselt vaja lihas- või psüühilise väsimuse faasis sooritada kiireid liigutusi. Selliseks tegevuseks on vaja lihasrakkudes resünteerida ATP-d, milleks kasutatakse CP-d. Samas on kiire ATP resünteerimine nii väga hea aeroobse kui ka anaeroobse võimekusega isikutel. CP varud võivad pärast lühikesi intensiivseid spurte, hüppeid või muid liigutusi taastuda juba mõne sekundiga. Seega on ATP kiire resünteerimise eelduseks hea üldvastupidavus ning ka pauside tekkimine koheselt pärast koormust. Siit tuleneb, et vastupidavus on oluline ka kiirust nõudvate spordialade puhul (Ööpik jt, 2007; Weineck ja Jalakas, 2008).

Jõud on seotud nii kehaliste kui ka psühholoogiliste teguritega ning jaguneb üldiseks ja erialaseks jõuks. Üldine jõud – kõikide lihasrühmade jõud sõltumata spordialast. Erialane jõud – kindla spordialaga seotud lihasrühmade jõud. Jõud ei avaldu kunagi nii öelda puhtal kujul, vaid on seotud enamasti teiste kehaliste võimetega. Olulisemad jõuvõimete vormid on:

- maksimaalne jõud,
- kiiruslik jõud,
- plahvatuslik jõud ehk reaktiivjõud,
- jõuvastupidavus.

Pingutus kestab väga lühikest aega ja energeetilise substraadina on samuti olulised ATP ja CP. Maksimaalne koormus, mille käigus tekib kiirelt suures koguses piimhapet, tekitab kurnatust, kuna tõstab järsult rakusisest happesust. See omakorda mõjutab lihasrakkude kontraktilseid protsesse. Suure võimsusega lühiaegsetel pingutustel saadakse vajalik energia peamiselt anaeroobsete protsesside kaudu. Lihastöö käigus lõhustatava ATP resünteerimine toimub samuti nii CP kui laktaatsete protsesside abil. Lihaskiudude suurenemine toimub kontraktilsete valkude hulga (müosiin ja aktiin) hulga suurenemise kaudu. Lisaks aitab jõutreening suurendada glükogeeni ja CP varusid rakus. Viimase sisaldus võib rakkudes suurendada 20-75%. Jõutreeninguga alustades suureneb esmalt lihasjõud, seejärel hakkab suurenema lihassmass. Lihaskiudude ja aeroobne töövõime on omavahel seotud. On teada, et

- lihasjõu areng seiskub kui aeroobne töövõime ei arene,

- aeroobse töövõime areng aeglustub või seiskub kui lihasjõud ei arene,
- aeroobne töövõime loob eelduse lihasjõu arenguks (Weineck ja Jalakas, 2008).

Esmane jõu areng toimub peamiselt neuraalse adaptatsiooni kaudu. Pikemaajalisem jõutreening kutsub esile püsivamad adaptatiivsed muutused lihaskiud, mis omakorda avaldub lihaskiudude hüpertroofias. Kui suureneb lihase läbimõõt, suureneb ka lihasjõud (Jürimäe ja Mäestu, 2011). Madalal koormusel on koormatud valdavalt aeglased lihaskiud, intensiivsemal koormusel aktiveeritakse üha enam kiireid kiude. Kestval kõrgel koormusel aktiveeritakse võimalikult palju lihaskiude (Weineck ja Jalak, 2008).

Üldiste vastupidavusega seotud metaboolsete protsesside kvaliteedi näitaja on maksimaalne hapnikutarbimine. Samas pole selle põhjal tipp- ja keskpäraste sportlaste eristamine kuigi täpne (Conley ja Krahenbuhl, 1980; Saltin jt, 1995; Sleivert ja Rowlands, 1996; Weston jt, 1999). On näidatud, et pikamaajooksu absoluutsesse tippu kuulumiseks peab VO_2max olema vähemalt 65 ml/min/kg (Sjodin ja Svedenhag, 1985). Suur hapniku tarbimise võime on sportlaste põhiline erinevus üldisest populatsioonist ja selle üheks oluliseks põhjuseks on südame suur võimekus/treenitus. Eriti oluline on südame efektiivne lõõgastumise ning kiire diastoolse lõppmahu taastamise võime (Levine BD, 2008). Hapniku tarbimine pole siiski ainuke tippsportlase staatuse määramise faktor. Paavolainen jt (2000) näitasid, et pikamaajooksjatel on edu saavutamiseks väga olulised ka neuromuskulaarsed faktorid (Paavolainen jt, 2000).

1.2 ACE geen ja RAS

ACE geeni ühe polümorfismi (rs4343), insertsioon/deletsioon (I/D), olulisust hakati laialdasemalt uurima üle kümne aasta tagasi, kui näidati, et sellel võib olla mõju inimese füüsilisele võimekusele (Montgomery jt, 1998). *ACE* geen asub 17. kromosoomi pikas õlas (17q23.3)ⁱ. *ACE* on otseselt osa reniin-angiotensiin süsteemist (RAS). *ACE*-t kui membraaniseoselist ensüümi leidub endoteeli rakkudes, erinevat tüüpi epiteeli ja neuroepiteeli rakkudes kui ka tsirkuleerivana kehavedelikes (plasmas, amnioni- ja seemnevedelikus) (Rigat jt, 1990).

RAS ei ole ainult üldine endokriinse süsteemi regulaator, vaid funktsioneerib ka lokaalselt koes ja rakkudes. Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem (RAAS) on oluline vererõhu ja vee hulga homöostaasi säilitamisel (Bae jt, 2007). Reniin (37kDa aspartüül proteaas) lõikab maksas toodetud angiotensinogeeni (AGT), mille tulemusena tekib dekaeptiid angiotensiin I (AT-I). *ACE* on Zn-sõltuv dipeptidaas, mis katalüüsib AT-I,

vabastades C-terminaalse His-Leu, mille tulemusena tekib angiotensiin II (AT-II)ⁱⁱ. AT-II seondumisel angiotensiin-tüüp-1 retseptorile (AT₁R), tekib arterite kokkutõmbumine, mille tulemusena tõuseb arteriaalne vererõhk ning neerupealisest vabastatakse antidiureetilist hormooni (ADH), mis tõstab Na⁺ ionide tagasiimendumist neerudes ja selle kaudu vee peetust organismis (Zafarmand jt, 2008). Teised AT-II retseptorid on vähem kirjeldatud (Timmermans ja Smith, 1994). ACE on võimeline ka inaktiveerima bradükiniini ning lisaks on sellel glükosidaasne aktiivsus. ACE seondub üheksa aminohappe pikkuse bradükiniiniga. Bradükiniin kuulub kiniin-kallikreiin süsteemi ja toimib veresoonte laiendajana. Kiniinid on vasoaktiivsed peptiidhormoonid, mis toimivad mediaatorainetena ja kaitsevad muuhulgas hüpertoonia eest. Nende tõhusus on seotud ensümaatilise degradatsiooni kiirusega (Dendorfer jt, 2001). Bradükiniini tase veres ja plasmas on otseselt seotud ACE aktiivsusega (Brown jt, 1998; Murphey jt, 2000).

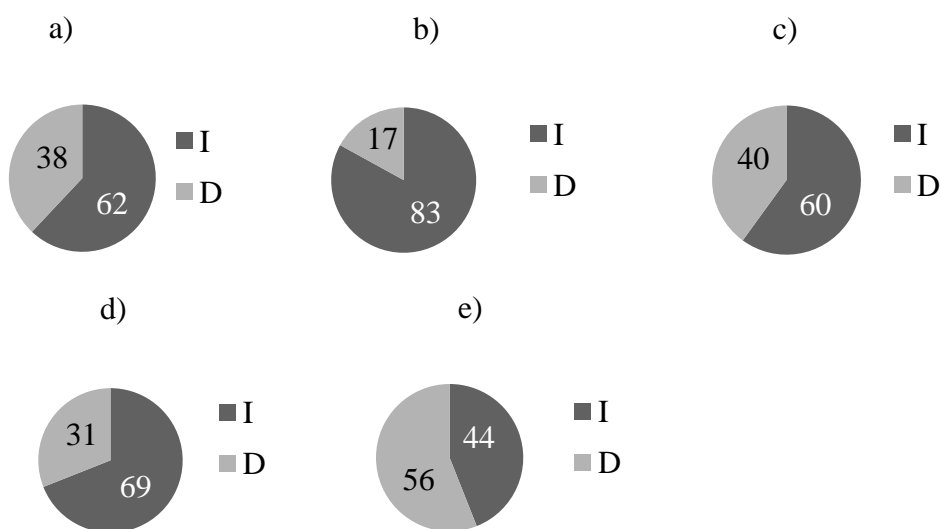
1.2.2 ACE polümorfismi seos haigustega

Esimene oluline artikkel selle geneetilise polümorfismi kohta näitas ACE taseme genotüübilist sõltuvust plasmas (Rigat jt, 1992; Tiret jt, 1992). ACE inhibiitorid (kaptopriil, enalapriil jt) on väga efektiivsed ravimid, mida kasutatakse laialdaselt kõrgvererõhutõve ja südamehaiguste raviks, samuti ka mõnede neeruhaiguste ning diabeedi korral. ACE geneetilised varieeruvused võivad olla eelduseks infarkti tekkeks. Ajus on infarkt äge neuroloogiline sündmus, kuna kulmineerub ajukoe surmaga, mille tulemused võivad olla juba lühikese aja möödudes letaalsed. Väikeste infarktide tagajärjed avalduvad vastavalt kahjustatud aju piirkonnale kas motoorse, sensoorse ja/või kognitiivsete funktsioonide kao või häiretega. Infarkt on väga keeruline haigus, tulenedes mitmetest heterogeensetest tervisehäiretest. Neil on kompleksne geneetiline taust ning on väga tugevalt mõjutatud keskkonnafaktorite poolt (Casas jt, 2004). ACE polümorfismi puhul on D-alleeli seostatud kardiovaskulaarsete haigustega, mis võivad tuleneda AT-II suurenenud produktsioonist või kiirenenud bradükiniini metabolismi tagajärgedest (Murphey jt, 2000). Üks veenvamaid artikleid näitas D-homosügootsete indiviidide südame suuremat kaalu lahingul (Nakahara jt, 2000). RAS süsteemi düsfunktsiooni on näidatud autosoomse retsessiivse haiguse – neerude tubulaarse düsgeneesi (RTD) korral, millega kaasneb neerutorukeste arenguhäire (Gribouval jt, 2005). Lisaks on leitud selle polümorfismi seotust II tüüpi diabeedi haigetel esinevate komplikatsioonidega: retinopaatia, neuropaatia ja nefropaatia. Diabeetiline retinopaatia on põhiline nägemise kaotamise põhjus täiskasvanud diabeetikutel ja diabeetiline

nefroopaatia võib süveneda neerupuudulikkuseni. Antud tüsistused on seotud veresoonte patoloogiate kujunemisega ja veresoonte funktsiooni mõjutab otseselt RAS süsteem, sh ACE. ACE-t on seostatud üldise hüpertensiooni, südame infarkti ja kraniootserebraalse trauma järgsete seisundite raskusegaⁱⁱⁱ. Veresoonte kahjustused kesknärvisüsteemis võivad päädida ajuverejooksu ehk insuldiga, mille kujunemist on seostatud ACE polümorfismi DD genotüübiga (Slowik jt, 2004).

1.2.3 ACE polümorfism

ACE polümorfism kujutab endast 16. intronis olevat 287-aluspaari pikkuse Alu elemendi insertiooni (I-alleel) või deletsiooni (D-alleel). Euroopa kaukasoidide seas on D-alleeli positiivselt seostatud jõuala tipptaseme sportlaste ja I-alleeli vastupidavusala sportlaste võimetega. Korea tipptaseme jõuala sportlastele tuleb D-alleel hoopis kahjuks (Myerson jt, 1999; Costa jt, 2009; Kim jt, 2010). Seega erinevate alleelide sagedused sõltuvad etnilisest taustast. Erineva etnilise taustaga populatsioonide alleelide sagedused on näidatud joonisel 1.



Joonis 1. ACE I- ja D-alleeli sagedused „1000 Genoomi projekti“ 1. faasi tulemustes. a) kõik b) aafriklased, c) ameeriklased, d) ida-asiaadid, e) eurooplased^{iv}.

I homosügootidel on rohkem tüüp I lihaskiude ja suurem endoteelist sõltuv veresoonte laienemise võimekus (Zhang jt, 2003; Tanriverdi jt, 2005). D-homosügootidel on näidatud skeetilihaste suuremat jõudlust ning neil on suurem treeningust tulenev vasaku vatsakese seinapaksenemine (Hernandez jt, 2003; Costa jt, 2009). Selline muutus ei tähenda treeningu tõhusust, vaid näitab organismi spetsiifilist reaktsiooni treeningule, kuna D-alleeli on

seostatud südame-veresoonkonna erinevate haigustega mittesportlastel (Montgomery jt, 1997). Lisaks on D-homosügootidel täheldatud suuremat arengut lühikeste aeroobsete treeningtsükli järel (Cam jt, 2005; Cerit jt, 2006).

D-alleeli on seostatud suurenenud ACE kontsentratsiooniga vereplasmas ja kudedes (Rigat jt, 1990). Indiviididel, kes on D-alleeli suhtes homosügootsed, on kõrgem ACE aktiivsus südame lihaskoes ja monotsüütides võrreldes II või ID genotüübi kandjatega (Costerousse jt, 1993; Danser jt, 1995). See tähendab, et I-alleeli kandjatel on ACE ekspressioon ning aktiivsus madalam kui D-alleeli kandjatel (Rigat jt, 1990; Alvarez jt, 2000; Almeida jt, 2010). I-alleeli ülekaalu on näidatud väikesel grupil Suur-Britannia alpinistidel, kes on suutelised viibima kõrgmäestikus ilma lisahapnikuta (Montgomery jt, 1998). Tiptaseme jooksjate puhul oli suurenenud I-alleeli esinemissagedus seotud jooksudistantsi pikkusega, olles kõige madalam sprinterite ja oluliselt suurem pikamaajooksjate seas (Myerson jt, 1999). Samuti on I-alleeli suuremat sagedust näidatud kõrge aeroobse võimega sportlastel Austraalias ja Hispaanias (Gayagay jt, 1998; Alvarez jt, 2000). Arvatakse, et selle kaudu mõjutab I-alleel kudede üldist ainevahetust suurema hapniku tarbimise võime suunas (Vaughan jt, 2013). Kokkuvõtlikult saab öelda, et praeguseks on jõutud seisukohale, et D-alleel on kasulik jõudu vajavate spordialade puhul (Costa jt, 2009; Williams jt, 2011).

ACE polümorfismi on seostatud ka skeletilihaste metaboolse võimekusega (Wagner jt, 2006). Üks potentsiaalne seletus on, et lihaskontraktsiooni puhul pärsitakse AT-II funktsiooni ja selle kaudu reguleeritakse lihaskoes angiogeneesi (Brothers jt, 2006). Hiljutine uuring on näidanud, et ACE I-alleeli kandjatel on treeningujärgselt muutunud angiogeensete geenide ekspressioon, mille tulemusena on kapillaarvõrgustik tihenunud. Seega on tõenäoline, et ACE mõjutab treeningust taastumist. See seletaks aeroobse võimekuse tõusu treeningujärgselt I-alleeli kandjatel (Vaughan jt, 2013). Oluline on märkida, et seostades I-alleeli vastupidavussportlaste võimetega, tuleb arvestada ka treeningu tüüpi ja intensiivsust (Myerson jt, 1999; Alvarez jt, 2000). Näiteks on suure intensiivsuse korral täheldatud noortel tervetel meestel (sõjaväelastel) I-alleeli esinemise puhul suuremat anaboolset efekti nii lihasmassi kui ka rasvkoe massi osas (Montgomery jt, 1999).

1.3 AGT geen

AGT ehk angiotensinogeeni geen asub 1. kromosoomi pikas õlas (1q42.2) ja koosneb viiest eksonist (Gaillard jt, 1989). AGT-d sünteesib ja sekreteerib maks. Angiotensinogeeni seos RAS-i ja ACE-ga on kirjeldatud eespool (Zafarmand jt, 2008).

1.3.1 *AGT* polümorfismi seos haigustega

AGT geenisisesed elemendid on eelduseks kõrgvererõhutõve väljakujunemisele. *AGT* viieteistkümnest geneetilisest variandist geeni sees on vaid kahe polümorfismi puhul leitud seos kõrgvererõhutõvega. Need on Met235Thr ja T174M polümorfismid. *AGT* polümorfismi puhul osutus haiguse kujunemise eelduseks G-alleel, mille kandjatel on kõrgem *AGT* kontsentratsioon plasmas ning kõrgem vererõhk puhkeolekus (Jeunemaitre jt, 1992). Met235Thr polümorfismi G-alleel esineb rohkem kaukasoididel. Kuna angiotensinogeen osaleb soola homöostaasi säilitamisel, võib antud alleel olla eelduseks soola-tundliku essentsiaalse hüpertensiooni väljakujunemiseks (Takahashi jt, 1957). Kõrgvererõhutõve puhul on vererõhk identifitseerimata põhjusel kõrgem kui oleks normaalne. Samuti nagu RAS süsteemi teise olulise komponendi *ACE* polümorfismi puhul, on ka *AGT* G-alleel seotud südame isheemiatõve ning infarktiga (Rankinen jt, 2000). Sarnaselt *ACE* polümorfismile on *AGT* geenis olevad defektid ka neeru tubulaarse düsgeneesi põhjustajad (Gribouval jt, 2005).

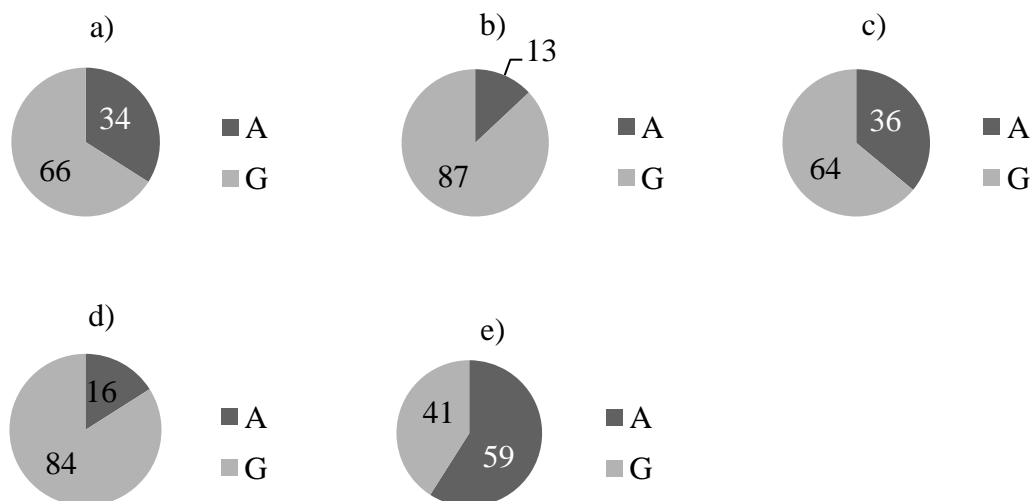
1.3.2 *AGT* polümorfism

AGT (rs699) polümorfism asub teises eksonis (Zarebska jt, 2013). *AGT* polümorfismi GG genotüübi (ka G-alleeli korral) puhul kodeeritakse 235. positsioonis metioniini asemel treoniini. Seega T-alleeli korral kodeeritakse metioniini. Mittesportlastel mõjutab antud polümorfism treeningujärgselt diastoolse vererõhu väärtust, kuid kas see on nõnda ka tippportlastel, pole seni kindel (Rankinen jt, 2000; Gomez-Gallego jt, 2009).

AGT madalam kontsentratsioon on piiravaks teguriks AT-II genereerimisel (Corvol ja Jeunemaitre, 1997). Seega *AGT* polümorfismi G-alleel viitaks kõrgemale AT-II kontsentratsioonile ja AT-II omakorda toimib kui skeletilihaskude kasvufaktor. Seetõttu võib pidada G-alleeli eeliseks jõudu vajavate spordialadega tegelemiseks (Jones ja Woods, 2003). *AGT* polümorfism reguleerib treeningu mõju mitmetele funktsionaalsetele süsteemidele nagu kardiorespiratoorne vastupidavus, vererõhu regulatsioon ja südame morfoloogia (Alves jt, 2009).

Kaks uuringut seostanud *AGT* polümorfismi sportlase staatusega (Gomez-Gallego jt, 2009; Zarebska jt, 2013). Gomez-Gallego jt (2009) näitasid olulist erinevust genotüüpide jaotuvuses jõu- ja vastupidavusalade sportlaste vahel ning jõualade ja kontrollgrupi vahel. GG genotüüpi esines rohkem jõualade sportlaste seas kui kontrollgrupis või vastupidavusalade sportlaste hulgas. Samas ei erinenud alleelide sagedused grupiti ega ka erineval tasemel

võistlevate sportlaste vahel (Gomez-Gallego jt, 2009). Zarebska jt (2013) leidsid ka, et GG genotüübi ja G-alleeli esineb ülekaalukalt jõualade sportlaste hulgas võrreldes vastupidavusalade sportlastega või kontrollgrupiga. Sellest järeldati, et G-alleel annab eelise tegeleda jõualadega. *AGT* polümorfismi alleelide jaotus sõltub ka etnilisest taustast (Zarebska jt, 2013). Alleelide jaotus erineva etnilise taustaga inimeste seas on ära toodud joonisel 2.



Joonis 2. *AGT* G- ja A-alleeli sagedused „1000 Genoomi projekti“ 1. faasi tulemustes. a) kõik b) aafriklased, c) ameeriklased, d) ida-asiaadid, e) eurooplased^v:

1.4 ACTN3 geen

α -aktiniin on aktiiniga seonduv valk, mida leidub erinevates rakutüüpides. Sellel valgul on mitmeid funktsioone. Tsütoskeleti isovormi leidub mikrofilamentides ja adhereen-tüüpi rakk-rakk kontaktides, kus ta seob aktiini membraansete struktuuridega. Silelihaskudedes on ta tsütoplasmases olevates kehakestes ning skeleti- ja südamelihases olev isovorm lokaliseerub sarkomeeri Z-joones, ankurdades müofibrillaalseid aktiinifilamente^{vii}.

ACTN3 geen kuulub α -aktiini siduvaid valke kodeerivasse geeniperekonda ja kodeeritud valku ekspresseeritakse põhiliselt skeletilihastes. Antud valk osaleb õhukeste aktiinifilamentide ristsidumises. *ACTN3* geen asub 11. kromosoomi pikas õlas (11q13.1) ja *ACTN3* valk ise on 901 aminohappe pikkune (103241 Da). Tegu on antiparalleelse homodimeeriga. *ACTN3* moodustab heterodimeere ka *ACNT2*-ga ja interakteerub *MYOZ1*-ga (kalsartsiin 2), mis seondub teiste Z-joone valkudega. Geeni 577. positsioonis võib olla stoppkoodon, mida esineb 18%-l kaukasoididel^{vii}. *ACTN2* on ekspresseeritud kõikides skeletilihastes, samas *ACTN3* ekspressioon on piiratud ja seda esineb vaid tüüp II ehk kiiretes

lihaskiududes (North ja Beggs, 1996; North jt, 1999). Kiired lihaskiud sisaldavad suurel hulgal müoglobiini, glükogeeni, mitokondreid ja kapillaare. Ühtlasi on neil suur võime oksüdeerimise teel moodustada ATP-d ja seda kiiresti ka lõhustada, millest tulenevalt on lihaste kokkutõmme samuti kiire (Greising jt, 2012). Tüüp IIB lihaskiud on niinimetatud valged kiud (vähe müoglobiini, mitokondreid ja kapillaare, suurel hulgal CP-d), mis põhiliselt glükolüüsivad glükogeeni, mille lõpp-produktideks on laktaat ja ATP (Shulman ja Rothman, 2001). Tüüp IIB lihaskiudude energeetiline potentsiaal ammendatakse kiirelt – seega öeldakse, et nad väsivad kiiresti, kuna ei suuda oma energiavarusid stabiilsena hoida. Seda tüüpi lihaskiud prevaleeruvad sprinteritel. Tüüp IIA lihaskiud ja tüüp I (aeglased) ehk niinimetatud punased lihaskiud on müoglobiinirikkad ning genereerivad ATP-d oksüdatiivse fosforülatsiooni abil. I ja IIA tüüpi lihaskiud prevaleeruvad kestvalt kõrge aeroobse töövõimega sportlastel (Alfred jt, 2011).

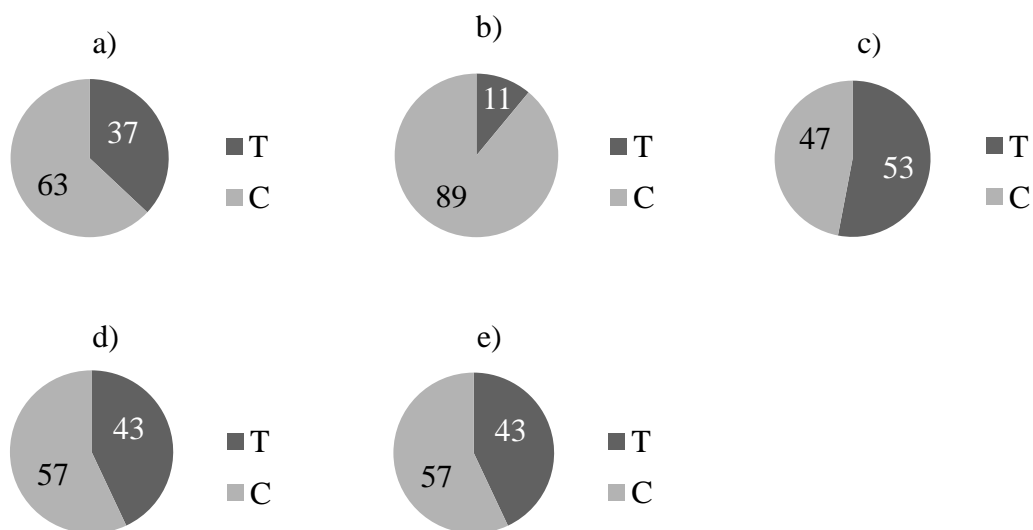
1.4.1 ACTN3 geeni seos haigustega

ACTN3 polümorfismi puhul, kui indiviidil on T-alleel või ta on TT homosügoot, esineb valgu defitsiit, kuid seost ühegi haigusega pole selle puhul tõestatud. Põhjuseks võib olla homoloogne *ACTN2*, mis on võimeline *ACTN3* puudust kompenseerima. (Yang jt, 2003).

1.4.2 ACTN3 polümorfism

Tegemist on C→T transversiooniga 16. eksonis, mille tõttu konverteeritakse 577. positsioonis esinev arginiini kodeeriv tripleks (CAG) stoppkoodoniks (CGG). Kõnealune *ACTN3* polümorfism (rs1815739) kirjeldati esmakordselt 1999. aastal North jt poolt. *ACTN3* polümorfismi on seostatud lihaste erinevate fenotüüpidega ja sportlaste erineva võimekusega. Maailmatasemel võistlevate mees- ja naissoost sprinterite hulgas on näidatud suuremat C-alleeli sagedust kui tavapopulatsioonis (North jt, 1999). Kaukasoididel on seda polümorfismi seostatud kiirust ja jõudu arendavate sportlaste füüsiliste võimete. Üldises populatsioonis aga pole otsest seotust füüsilise võimekusega näidatud. On väidetud, et C-alleel on ülekaalus sprinterite või jõualade sportlaste seas võrreldes kontrollgruppidega (Yang jt, 2003; Niemi ja Majamaa, 2005; Druzhevskaya jt, 2008; Papadimitriou jt, 2008; Roth jt, 2008; Eynon jt, 2009;

Ahmetov jt, 2010). Tavapopulatsioonis on ka selle polümorfismi alleelide sagedused erineva etnilise taustaga inimestel erinevad. Sagedused on näidatud joonisel 3.



Joonis 3. *ACTN3* C- ja T-alleeli sagedused „1000 Genoomi projekti“ 1. faasi tulemustes. a) kõik b) aafriklased, c) ameeriklased, d) ida-asiaadid ja e) eurooplased ^{viii}

Loomudelitel tehtud uuringud on näidanud, et α -aktiniin-3 defitsiitsetel hiirtel (*ACTN3 knock-out*) on vähenenud anaeroobse ehk glükolüütilise ja suurenenud aeroobse ehk oksüdatiivse raja aktiivsus. *ACTN3 knock-out* hiirtel ei väsi IIb lihaskiud nii kiiresti. Samuti on neil hiirtel lihaskiudude keskmine diameeter ning üldine lihasmass väiksemad (MacArthur jt, 2007; MacArthur jt, 2008). T-homosügootsetel indiviididel on tulemusena stoppkoodon ning selle tõttu *ACTN3* defitsiit. Selline genotüüp on sagedasem maailmatasemel kestvussportlastele (North jt, 1999). Võimalik seletus on, et väiksema diameetriga tüüp II lihaskiude korral on võimalik suurem kapillaarsete veresoonte tihedus (kapillaare/mm²) kudedes ja väiksem lihaskiu diameeter võimaldab edukamat rakusisese pH stabiliseerimist (H⁺ ionide kiirema eemaldamise kaudu laktaadi kuhjumise korral) (Eynon jt, 2012). Selline olukord võiks tulla kasuks vastupidavusaladel. TT genotüübiga inimestel on ka suurem protsent aeglaseid, I tüüpi lihaskiude, samas kui C-homosügootidel on rohkem kiireid ehk glükolüütilisi lihaskiude (tüüp II) (Vincent jt, 2007).

Samas leidub uuringuid, mis pole kinnitanud olulist erinevust *ACTN3* polümorfismi genotüüpide esinemise sageduste vahel, kui vastupidavuse ala sportlasi on võrreldud kontrollgrupiga või jõuala sportlastega. Yang jt (2007) valimiks olid Ida- ja Lääne-Aafrika sportlased. Antud uuringus ei leitud Ida-Aafrika sportlastel vastupidavuse ja *ACTN3* polümorfismi vahel seost. Põhjuseks nimetati TT (α -aktiniin-3 defitsiit) genotüübi puudumist nii kontrollgrupis kui ka sportlaste seas, mis maskeerib jõu ja α -aktiniin-3 olemasolu vahelise

seose. Yang jt (2007) uuringu andmete põhjal järeldati, et α -aktiniin-3 puudus ei mõjuta Aafrika sportlaste võimekust. Doring jt (2010) uuringus olid esindatud 316 meessoost vastupidavusala sportlast Põhja-Ameerikast, Soomest ja Saksamaalt ning TT genotüübi sagedused olid kontrollgrupiga võrreldes samad (Yang jt, 2007; Doring jt, 2010).

ACTN3 polümorfismi puhul on näidatud selle toime tugevat soolist sõltuvust. Nais-sportlastel on näidatud sprinterite seas suuremat heterosügootide hulka kui kontrollgrupis ja selle genotüübi väiksemat sagedust vastupidavusalade sportlaste hulgas. Meessoost sportlaste seas sellist erinevust heterosügootide jaotuses pole näidatud. Yang jt (2003) näitasid, et naiste seas on peaaegu võimatu leida maailmatasemel võistlevat sprinterit või jõudu eeldava spordiala esindajat, kellel oleks TT genotüüp. Vastupidiseid tulemusi on näidanud Moran jt (2007). Vastavalt nende leidudele on C-alleel seotud paremate tulemustega sprindis meessoost noorukitel, kuid mitte naissoost isikute hulgas (Yang jt, 2003; Moran jt, 2007). Soolist erinevust selle genotüübi toimes kinnitavad veel mitmed uuringud (Niemi ja Majamaa, 2005; Papadimitriou jt, 2008; Roth jt, 2008; Eynon jt, 2009; Santiago jt, 2010).

Hoolimata mõningatest vasturääkivustest uuringute tulemustes võib siiski väita, et *ACTN3* polümorfism on seotud ühel või teisel moel sportliku võimekusega. Seos võib olla kujunenud pikaajalise tasakaalustava loodusliku valiku tõttu, kus üks või teine alleel andis mingisuguse eelise. C-alleel andis tõenäoliselt teatud eelise kaasaegsele inimesele, aidates kohaneda uue Euraasia keskkonnaga (Yang jt, 2003; MacArthur ja North, 2007). Vasturääkivusi genotüübilise jaotuse kohta sportlastel võib seletada erinevates uuringutes kasutatud erineva suuruse, spetsiifilisuse ja etnilise taustaga sportlaste valimiga.

1.5 IL6 geen

Interleukiin-6 avastati ja kirjeldati 1980. aastal Weissenbach jt poolt ning nemad nimetasid seda kui interferoon- β 2 (Weissenbach jt, 1980). *IL6* geen asub 7. kromosoomi lühikeses õlas (7p21).

IL6 on tsütokiin, mis võtab osa põletiku protsessist ja osaleb B-rakkude küpsemisel. IL6 on tuntud ka kui B-rakkude stimulatsiooni faktor-2, tsütolüütiliste T-rakkude diferentseerumise faktor, hübridoomi kasvufaktor ja interferoon beeta-2. IL6 valk käitub kui endogeenne pürogeen, põhjustades autoimmuunhaiguste ja põletike korral kehatemperatuuri tõusu ehk palavikku. IL6 valku toodetakse põhiliselt ägeda või kroonilise põletiku kolletes olevates rakkudes, millest ta suunatakse sekretsiooni teel vereringesse. IL6 indutseerib transkriptsioonilist põletikuvastust läbi interleukiin-6 α retseptori^{ix}. IL6 võib olla nii põletiku

tekitaja kui ka alandaja. Seda toodavad paljud rakud sealhulgas ka skeletilihaskud (Pedersen ja Febbraio, 2008).

Skeletilihast võib kirjeldada kui endokriinset organit. Seepärast on soovitatud, et tsütokiine ja teisi peptiide, mida toodetakse, ekspresseeritakse ja vabastatakse lihaskiudude poolt ja mis avaldavad para-, auto- või endokriinset toimet, tuleks klassifitseerida kui müokiine (Pedersen jt, 2007). Skeletilihased produtseerivad ja ekspresseerivad tsütokiine, mis kuuluvad erinevatesse perekondadesse. Esimese müokiinina identifitseeritigi tsütokiin interleukiin-6, kuna pärast füüsilist pingutust täheldati selle kontsentratsiooni tõusu plasmas sadu kordi. Seniajani peeti IL6 klassikaliseks põletiku mediaatoriks. Arvati, et selline treeningujärgne kontsentratsiooni tõus on seotud lihaskahjustusega (Bruunsgaard jt, 1997). 2000. aastal näidati, et IL6 pärineb hoopis kontraheeruvatest skeletilihaskudest ja vabastatakse suures kontsentratsioonis pika treeningperioodi jooksul (Steensberg jt, 2000). Peale Steensbergi jt (2000) artikli avaldumist hakati arutlema IL6 metaboolsete funktsioonide üle. Eeldati, et IL6 selline reaktsioon võib näidata raku glükogeeni varude langemist kriitilise piirini ja pakuti välja, et töötav lihas hakkab sellisel puhul üha enam tarbima vereringest pärinevat glükoosi (Gleeson, 2000). Paradoksaalselt on näidatud, et ühest küljest on IL6 seostatud rasvumisega ja vähenenud insuliini aktiivsusega. Teisalt toodetakse ja vabastatakse IL6 peale treeningut, millal ka insuliini produktsioon on kõrge ning siis aitab ta rasvasid lagundada, parandades ka kudede insuliini tundlikkust (Pedersen ja Febbraio, 2008). Siit võib teha järelduse, et ülekaalulisuse puhul on füüsilise aktiivsuse tõstmisel efekt vahendatud, muuhulgas, just selle interleukiini poolt.

IL6 on tundlik treeningu intensiivsusele (Ostrowski jt, 2000). Kui töötav lihasmass on väike, siis ei pruugi see kajastuda IL6 kontsentratsiooni tõusuna plasmas (Hirose jt, 2004). Kõige dramaatilisemaid IL6 kontsentratsiooni tõuse on täheldatud, kui kasutatakse mitmeid suuri lihasgruppe, näiteks jooksmisel (Pedersen ja Febbraio, 2008). Fischer (2006) näitas, et treeningu kestvus on kõige tähtsam faktor, mis seletab 50% treeningujärgse IL6 kontsentratsiooni varieeruvusest. Nimelt 50% treeningujärgsest IL6 kontsentratsiooni varieeruvusest saab ära seletada treeningu kestvusega (Fischer, 2006).

1.5.1 IL6 seos haigustega

Tsirkuleeriva IL6 kontsentratsioon on seostatud muidu tervete inimeste suremusega kardiovaskulaarsüsteemi häirete tõttu ja samuti on seda seotud inimeste suurema kehamassiindeksiga (Eyre jt, 2004; Empana jt, 2010). Hiljutised uuringud on leidnud seose

kehamassiindeksi ja *IL6* polümorfismi vahel. Sellel polümorfismil on näidatud mõju nii insuliini resistentsuse (IR) kujunemisele kui ka II tüüpi diabeedi avaldumise vanususele. C-homosügootidel on suurem oht haigestuda II tüüpi diabeeti (Underwood jt, 2012). II tüüpi diabeet, mida iseloomustab eelkõige kudede IR, on kompleksne nähtus, millel on geneetiline taust, kuid kujunemiseks on äärmiselt olulised ka ülekaal ja vähene füüsiline liikuvus. Insuliini toime avaldub üle insuliini retseptori, mille kaudu aktiveeritakse glükoosi transporter. Kui insuliini retseptorsüsteem on kahjustunud, siis jääb glükoos vereringesse (Goodyear ja Kahn, 1998).

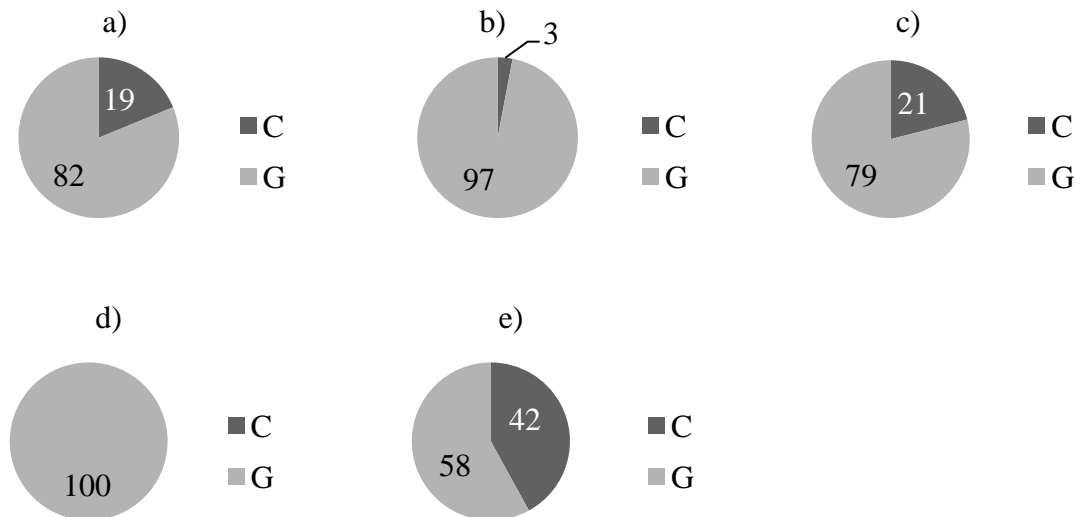
IL6 võib olla seotud mineraalainete hulgaga luudes. Luudes produtseerivad *IL6* osteoblastid ja monotsüüdid ning T-rakud mõjutavad osteoblastide diferentseerumist ja aktivatsiooni (Manolagas, 2000). Seega on suurenenud *IL6* ekspressioon eelduseks osteoporoosi kujunemisele. Madal mineraalide hulk luudes võib olla selle riskifaktoriks. Osteoporoosi iseloomustab luudes olevate mineraalide madal kontsentratsioon, luude mikroarhitektuuri häirumine ja mittekollageensete valkude alteratsioonid. Osteoporoosilised luud on altimad murdumisele (Ferrari jt, 2003).

1.5.2 *IL6* polümorfism

IL6 (rs1800795) polümorfism mõjutab funktsionaalselt *IL6* promootori aktiivsust (Fishman jt, 1998). G-alleeli on seostatud kõrgema *IL6* kontsentratsiooniga plasmas vanemaealistel naistel. Terved C-alleeli kandvad mehed omavad madalamat *IL6* promootori aktiivsust ning madalamat *IL6* kontsentratsiooni veres (Fishman jt, 1998; Pereira jt, 2011). Oberbach jt (2008) näitasid, et treeningujärgsed muutused plasma *IL6* kontsentratsioonis on mõjutatud *IL6* polümorfismi poolt ja seega võib antud polümorfism otseselt mõjutada treeninguga kaasnevat efekti (Oberbach jt, 2008).

IL6 polümorfism on otseselt seotud treeninguks oluliste füsioloogiliste näitajatega. C-homosügootidel on kõrgem HDL (kõrge tihedusega lipoproteiin) kolesterooli tase ja G-homosügootidel on madalam glükoositaluvus. C-alleeli kandjatel on suurem luude tihendus ning väiksem kardiorespiratoorne võimekus (Dhamrait jt, 2003; Ortlepp jt, 2003; McKenzie jt, 2004; Halverstadt jt, 2005). Hispaania sportlaste seas on näidatud sagedasemat GG genotüübi ja G-alleeli esinemist jõulade sportlastel võrreldes kontrollgrupi ja vastupidavusalade sportlastega (Ruiz jt, 2010). Muuhulgas on täheldatud, et mittesportlastel, kes on C-alleeli ja CC genotüübi kandjad, on ekstsentrilise treeningu järgselt lihaskahjustus suurem (Yamin jt, 2008). Arvestades Ruiz jt (2010) ning Yamin jt (2008) uuringute tulemusi,

võib järeldada, et *IL6* geenil on roll treeningujärgsete lihaskahjustuste parandamises (Ruiz jt, 2010). Samas leidub ka vastupidiseid väiteid, nimelt Eynon jt (2011) ei suutnud Iisraeli populatsiooni põhjal Ruiz jt (2010) tulemust kinnitada. Põhjuseks on see, et enamik uuringuid on läbi viidud Euroopa ja Põhja-Ameerika kaukasoidide populatsioonis. Seega erinevused etnilises taustas võivad seletada uuringute vastuolulisi tulemusi (Eynon jt, 2011). Erineva etnilise taustaga populatsioonide alleelide sagedused on näidatud joonisel 4.



Joonis 4. *IL6* C- ja G-alleeli sagedused „1000 Genoomi projekti“ 1. faasi tulemustes. a) kõik b) aafriklased, c) ameeriklased, d) ida-asiaadid, e) eurooplased^x :

IL6 on oluline ka kudede reparatsiooni protsessides inhibeerides kasvaja-nekroosi faktor- α ja *IL1* produktsiooni. Koos teiste tsütokiinide ja kasvufaktoritega on *IL6* vabastamine oluline lihaskahjustuste paranemise protsessis (Petersen ja Pedersen, 2005; McKay jt, 2008)

EKSPERIMENTAALNE OSA

2.1 Töö eesmärgid

Töö üldine eesmärk oli tuvastada nelja geeni: *AGT*, *ACE*, *ACTN3* ja *IL6* polümorfismide sagedused erineva metaboolse iseloomuga spordialade sportlastel ja uurida nende seoseid sportlaste füsioloogiliste parameetritega, kuna varasemalt pole Eestis uuritud sportlaste funktsionaalseid võimeid lähtuvalt geneetilisest taustast. Töö täpsemad eesmärgid olid:

- uurida nende polümorfismide esinemissagedust erinevat laadi spordialade sportlastel võrreldes neid kirjandusest teada olevate andmetega ning Eesti populatsioonist tehtud valimiga (võrdlusgrupp);
- uurida kummagi käe dünamomeetriliselt määratud pigistusjõu võimalikku seotust mainitud polümorfismidega;
- uurida polümorfismide seoseid vererõhu väärtustega puhkeolekus, südame vatsakeste vahelise seina ja vasaku vatsakese tagumise seina paksusega ning vasaku vatsakese lõppdiastoolse läbimõõduga;
- uurida polümorfismide seoseid maksimaalne hapnikutarbimisega (VO_2max).

Töö laboratoorne osa teostati Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna Füsioloogia instituudis. Sportlaste füsioloogilised parameetrid mõõdeti TÜ Spordimeditsiini ja taastusravi kliinikus ning võrdlusrühma geneetiline materjal saadi koostööst TÜ Nahahaiguste kliinikuga.

2.2 Materjal ja meetodika

2.2.1 Valim

Käesolevas uuringus osales 248 noort (202 meessoost indiviidi) üle keskmise füüsiliselt aktiivset ja regulaarselt Tartu Ülikooli Kliinikus spordiarsti juures kontrollis käivat Eesti sportlast, kelle andmed koguti Tartu Ülikooli Kliiniku Spordimeditsiini ja taastusravi instituudis aastatel 2009-2012. Sportlaste vanus, pikkus ja kaal on näidatud tabelis 1.

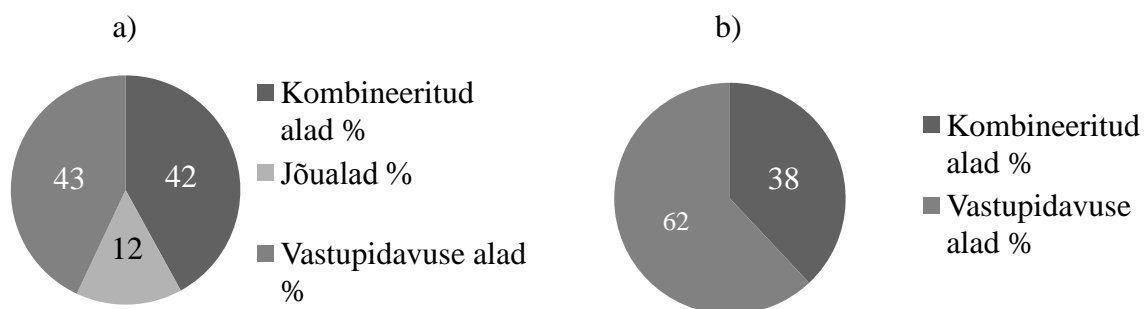
Tabel 1. Sportlaste kokkuvõtte soolise jaotuvuse põhjal võrdluseks võrdlusgrupile.

Sugu	N	Vanus±sd (a)	Kaal (kg)	Pikkus (cm)
M	202	24±6	82±14	184±8
N	46	22±6	63±7	169±6

Valimis on esindatud ka harrastussportlased. Üks olulisemaid näitajaid, mis eristab sportlasi ja füüsiliselt väheaktiivseid inimesi, on maksimaalne hapniku tarbimise võime. Katsealuste seas oli 82 %-l see näitaja üle 50 ml/min/kg. Füüsiliselt vähe aktiivsetel inimestel vanuses 25-30 aastat on keskmine maksimaalne hapnikutarbimine ca 45 ml/min/kg. Kui antud näitaja on üle 70 ml/min/kg on head eeldused võistlemaks vastupidavusaladel. Alla 60 ml/min/kg puhul on aga väga väike võimalus rahvusvahelises konkurentsisis läbi lüüa (Weineck ja Jalakas, 2008). Uuritud naissoost sportlaste grupis oli $VO_2\text{max}$ 51 ± 9 ml/kg/min ja meessoost sportlastel 58 ± 12 ml/kg/min. Naissportlastest oli 21%-l sportlastest (N=7) $VO_2\text{max} \leq 45$ ml/min/kg. Kolm neist olid Eesti-siseselt võistlevad kombineeritud alade sportlased ja neli olid harrastussportlased. Meeste seas oli $VO_2\text{max} \leq 45$ ml/min/kg 17%-l (N=26) indiviididel, kellest viis olid rahvuskoondises vastupidavusaladel võistlevad sportlased, kolmteist jõualadel Eesti-siseselt võistlevad sportlased ja kaheksa harrastussportlased.

Antud töös on sportlased jaotatud vastavalt treeningupõhisele laadile kolme gruppi – vastupidavus-, jõu- ja kombineeritud alad. Erinevate alade hulgas mees- ja naissoost sportlastel on näidatud joonisel 5. Käesolevas uuringus tehti jaotus vastavalt kirjanduses leiduvatele kriteeriumidele ning selle teostasid Tartu Ülikooli Kliiniku Spordimeditsiini ja taastusravi instituudi spetsialistid, arvestades sportlaste esitatud andmeid. Kolmeks jaotatuna on esindatud järgnevad spordialad:

- vastupidavusalad ehk aeroobsed alad – pikamaajooks, murdmaa- ja laskesuusatamine, jalgrattasport, orienteerumine, kepikõnd;
- jõu- ehk anaeroobsed alad – heitealad, jõutreeningud;
- kombineeritud alad – sprint, aerutamine, sõudmine, võrk-, korv-, sulg- ja jalgpall; motosport, tantsimine, triatlon, kahevõistlus, judo, poks.



Joonis 5. Valimi meessoost (a) ja naissoost (b) sportlaste jaotus spordiala iseloomu järgi. Kõige rohkem oli vastupidavusalade esindajaid nii meeste kui naiste seas. Jõualade sportlased naiste seas puudusid.

2.2.2 Võrdlusgrupp

Geneetiliste andmete võrdlemiseks kasutati juba olemasolevat, vastavatele polümorfismidele osaliselt genotüpiseeritud valimit. Selleks oli kontrollrühm eraldiseisvast, 2005 a. läbi viidud psoriaasi (krooniline autoimmuunne nahahaigus) uuringust, kuna polnud võimalust koguda spetsiifilist kontrollgruppi. Selle grupi andmed on toodud tabelis 2. Sellel põhjusel kasutame vastava grupi kohta nimetust võrdlusgrupp.

Tabel 2. Võrdlusgrupi kokkuvõtte soolise jaotuvuse põhjal.

Sugu	N	Vanus±sd (a)	Kaal (kg)	Pikkus (cm)
M	132	34±13	81±13	181±7
N	159	36±13	65±11	167±6

2.2.3 DNA eraldamine

Enne eraldamist säilitati verd -20°C juures. Genoomne DNA (gDNA) eraldati 5-8ml täisverest kahe meetodiga. Kuna veri oli kogutud erinevat eraldamise meetodikat vajavatesse tuubidesse, siis vastavalt sellele toimus ka gDNA eraldamine.

1. PaxGene Blood DNA komplektiga (PreAnalytiX), vastavalt tootjapoolsele protokollile (A QIAGEN, BD Company).
2. Väljasoolamise meetodiga, kus eelnevalt valmistati järgnevad kasutatavad lahused:

- Lüüsi puhver A – 0,16 M NH₄Cl, 0,01 M KHCO₃, 0,5 M EDTA, MQ (pH 7,3-7,4);
- TKM1 – 1 M TRIS, 1M KCl, 2 M MgCl₂, 0,5 M EDTA, MQ;
- TKM 2 – 5 M NaCl, TKM1;
- EDTA (0,5 M);
- TRIS (1 M);
- SDS (10%);
- TE (10:1) – 10 mM Tris-HCl (pH 8,0), 1 mM EDTA (pH 8,0).

Väljasoolamise meetod põhineb raku valkude väljasoolamisel, dehüdreerides neid naatriumkloriidi lahusega. Enamikes väljasoolamisega protokollides kasutatakse proteinaas K-d, kuid antud protokollis ei olnud seda tarvis (Lahiri ja Nurnberger, 1991). DNA kontsentratsiooni mõõtmiseks kasutati spektrofotomeetrit NanoDrop ND-1000 ja hinnati lainepikkuste 260/280 suhet, mis puhta DNA puhul jääb vahemikku 1,7-1,9. Peale eraldamist jagati gDNA vialidesse ja hoiustati -20°C juures.

2.2.4 Genotüüpiseerimine

Polümorfismide alleelide määramiseks uuritavates gruppides kasutati reaalaja termotsüklerit 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) ning TaqMan kemikaale. Vastavad TaqMani toodete numbrid koos iga polümorfismi rs numbriga on toodud välja tabelis 3.

Tabel 3. Polümorfismide TaqMan-i proovide toote numbrid.

Geen	Polümorfism	Toote number
<i>ACE</i>	267 ID (rs4343)	C_11942562_20
<i>ACTN3</i>	C577T (rs1815739)	C_590093_1
<i>IL6</i>	-174 G/C (rs1800795)	Assay by order
<i>AGT</i>	A/G (rs699)	C_1985481_20

Primer3 programmiga *IL6* polümorfismile disainitud praimerid ja *MGB* järjestused:

- *forward* praimer: CGACCTAAGCTGCACTTTTCC;
- *reverse* praimer: GGGCTGATTGGAAACCTTATTAAGATTG;
- VIC: CCTTTAGCATGGCAAGAC;

- FAM: CCTTTAGCATCGCAAGAC.

Igas TaqMan *assay* ühes tuubis on kaks praimerit uuritava polümorfse koha amplifitseerimiseks ja kaks TaqMan-i *MGB* (*minor groove binder*, alleelspetsiifiline oligonukleotiid) järjestust kahel alleelil vahet tegemiseks. *MGB* alleelspetsiifiliste oligonukleotiididega segu sisaldab:

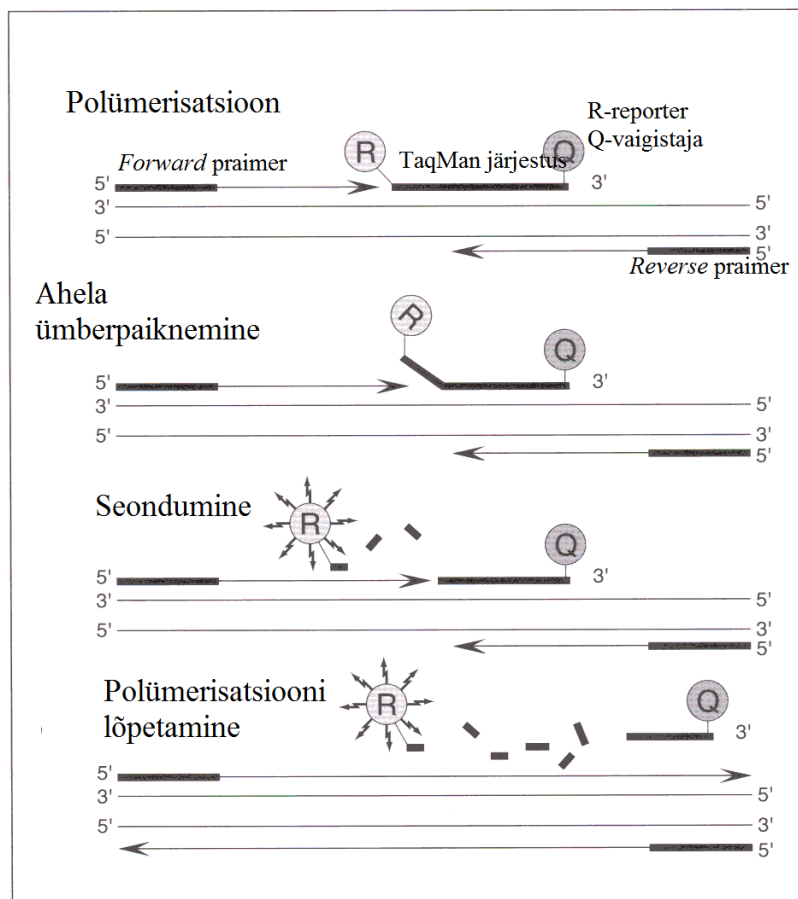
- reportervärvi iga alleelspetsiifilise oligonukleotiidi 5'otsas:
 - VIC® värv on ühe alleeli järjestuse 5'otsa küljes
 - FAM™ värv on teise alleeli järjestuse 5'otsa küljes
- iga alleelspetsiifilise oligonukleotiidi 3'otsa lõpus on *MGB*. See modifikatsioon tõstab T_m -i antud järjestuse pikkuses, mis omakorda lubab sünteesida lühemaid oligonukleotide. Lühemad järjestused tekitavad seondunud ja seondumata DNA järjestuste T_m -de vahel suuremad erinevused, tekitades robustse alleeli välistamise. Isegi ühenukleotiidne valesti paardumine alleelspetsiifilise oligonukleotiidi ja sihtmärkjärjestuse vahel vähendavad hübridisatsiooni efektiivsust, mis vastutasuks vähendab vaigistatud järjestuselt reportervärvi eraldumist. *AmpliTaq Gold* DNA polümeraas tõrjub välja valesti paardunud järjestuse, ilma et see sellega seonduks. Kõik need faktorid vähendavad mittespetsiifilist fluorestsentssignaali;
- iga järjestuse 3'otsas on mittefluorestseeruv vaigistaja (NFQ);
- dNTP-d;
- inertne referentsvärv ROX.

PCRi käigus läbitakse järgnevad etapid:

1. TaqMan *MGB* alleelspetsiifiline oligonukleotiid seondub spetsiifiliselt komplementaarsele järjestusele *forward* ja *reverse* praimeri peal;
2. Kui oligonukleotiid on intaktne, siis reportervärvi ja vaigistaja värvi vaheline kaugus põhjustab fluorestsentsi mahasurumise (Försteri energia ülekanne);
3. *AmpliTaq Gold*® DNA polümeraas pikendab praimereid, mis on sihtmärk DNA küljes;
4. *AmpliTaq Gold* DNA polümeraas kinnitub ainult neile järjestustele, mis on sihtmärgiga hübridiseerunud;
5. Eelnev protsess eraldab kaks värvi (reporter ja vaigistaja) teineteisest, mis põhjustab reportervärvi kõrgema fluorestseerumise;
6. Fluorestsentsi tõus ilmneb siis, kui järjestused on hübridiseerunud komplementaarsele osale sihtmärgil. Fluorestsents signaal näitab, milline alleel on proovis olemas. Allolev tabel 4 kirjeldab fluorestsentssignaalide ja alleelide korrelatsioone ning põhilised etapid TaqMan-i polümerisatsiooni reaktsioonis on toodud ära joonisel 6.

Tabel 4. Fluorestsentsignaaside ja alleelide korrelatsioon.

Märkimisväärne tõus..	näitab..
ainult VIC-värvi fluorestsentsis	1 alleeli homosügootsust
ainult FAM-värvi fluorestsentsis	2 alleeli homosügootsust
mõlemate värvide fluorestsentsis	heterosügootsust



Joonis 6. Põhilised etapid TaqMan-i polümerisatsiooni reaktsioonis.

PCR reaktsioon viidi läbi 5 µl lõppmahus ühe proovi kohta ja PCR amplifitseerimise programm on näidatud tabelis 5. Reaktsioonisegu sisaldas:

1. 2 µl gDNA;
2. 2 µl TaqMan® Universal PCR Master Mix: AmpliTaq Gold® DNA polümeraas, dNTP-d, inertne referentsvärv ROX, AmpErase® UNG (uratsiil-N-glükosülaas);
3. 0,125 µl alleelspetsiifiliste oligonukleotiidide segu;
4. 0,875 µl MQ vesi.

Tabel 5. RT-PCR amplifitseerimise programm (45 tsükli).

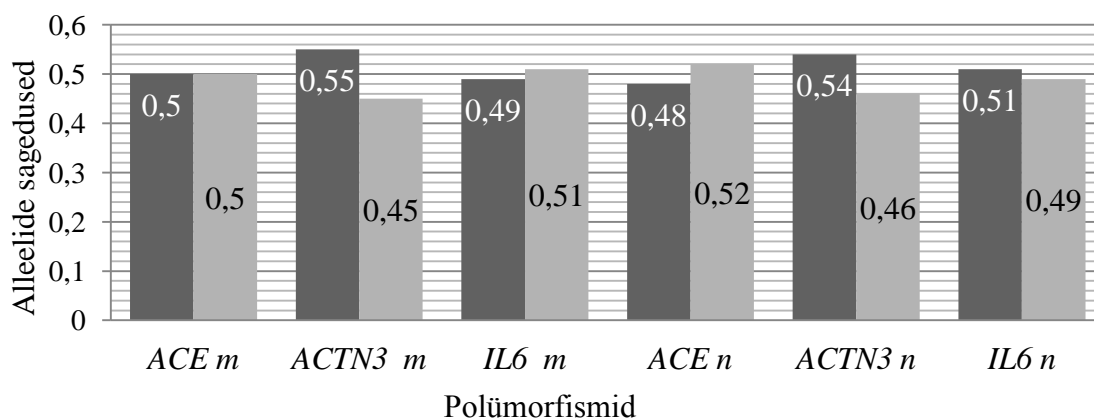
Algne denaturatsioon:	95°C , 10 minutit
Denaturatsioon:	92°C, 15 sekundit
Praimerite seandumine/ ekstensioon:	60°C, 1 minut

2.2.5 Andmete analüüs

Statistiline analüüs teostati kasutades vabavara programmi R (2.14.0) ning kommertsiaalset Statisticat. Alleelide ja genotüüpide sageduste erinevuse väljaselgitamiseks erinevate gruppide vahel kasutati Fischeri täpset testi. Kontrolliti ka geneetiliste andmete vastavust Hardy-Weinbergi seadusele (HWE). Võrreldi vastupidavuse, kombineeritud ja jõualade gruppe omavahel ning kõiki ka kontrollrühmaga. Genotüüpide ja alleelide sageduste analüüsimisel arvestati mehi ja naisi eraldi. Võrdlusgruppi kasutati põhjusel, et osa sellest oli juba meid huvitavate geenide suhtes genotüüpiseeritud. Võrdlusgrupi alleelide sagedusi võrreldi esiteks „1000 Genoomi projekti“ 1. faasi tulemustega. Kuna nende sagedused ühtisid, siis võrreldi võrdlusgrupi genotüüpide ja alleelide sagedusi sportlaste vastavate sagedustega. Uuritud füsioloogiliste parameetrite väärtused olid normaaljaotusega. Füsioloogiliste parameetrite väärtuste ja genotüüpide/alleelide vaheliste seoste leidmiseks kasutati ANOVA/MANOVA analüüsi ja *Post Hock* testi Newman-Keulsi järgi, mis arvestab ka ebavõrdset väärtuste hulka gruppides. Tulemuste erinevus loeti statistiliselt oluliseks $p < 0,05$ korral.

2.3 Tulemused

Kõik polümorfismide genotüübid, väljaarvatud võrdlusgrupi *ACTN3* polümorfism, vastasid HWE-le (võimaldab ennustada vabalt ristuv populatsioonis genotüüpide sagedusi järglaspõlvkonnades, lähtudes vanempõlvkonna alleelisagedustest), mille tingimuseks oli $p > 0,05$ (Lisa 1, Tabel).



Joonis 7. Võrdlusgrupi alleelide sagedused, m (mehed) ja n (naised).

Jõu-, kombineeritud ja vastupidavusalade sportlaste alleelide sageduste võrdlemisel võrdlusgrupi alleelidega (Joonis 7) erinevusi ei olnud. Oluline erinevus leidis *ACTN3* polümorfismi C-alleeli sageduses kombineeritud ja jõualade meessoost sportlaste vahel ($p < 0,05$). *ACTN3* polümorfismis on võrdlusgrupis heterosügoote oluliselt rohkem kui sportlaste seas (Lisa I, Tabel 3). Vastavad p-väärtused on: vastupidavusala ja jõuala $p < 0,01$ ning kombineeritud ala $p < 0,05$. Naissoost sportlaste puhul oli samuti CT kandjaid võrdlusgrupis rohkem. Vastavad p-väärtused on: vastupidavusala sportlaste grupis $p < 0,05$ ja kombineeritud treeningute grupis $p < 0,001$. Jõualadel ei olnud erinevus oluline. Lisaks on jõualade ($p < 0,01$) ja vastupidavusalade ($p < 0,05$) meessoost sportlaste seas suurem CC genotüübi sagedus kui võrdlusrühmas. Naissoost sportlastel on TT genotüüpi kombineeritud aladel rohkem kui võrdlusgrupis ($p < 0,05$) (Lisa I, Tabel 3).

AGT polümorfismi alleelide ja genotüüpide sageduste ainuke oluline erinevus esines meessoost sportlaste seas. Jõualade sportlastel oli GG genotüübi sagedus suurem ($p < 0,05$) kui vastupidavusaladel (Lisa 1, Tabel 5).

Analüüsi ka mõõdetud füsioloogiliste parameetrite ja polümorfismide vahelisi seoseid vastupidavus-, jõu- ja kombineeritud treeningu gruppides;

- Vastupidavusaladel on diastoolne vererõhk (Diast.) puhkeolekus *ACE* DD kandjatel kõrgem kui I-alleeli kandjatel (Tabel 6). D-homosügootidel on kõrgem diastoolne

vererõhk puhkeolekus kui heterosügootidel. D-alleeli kandjatel on vasaku vatsakese tagumine sein õhem (LVPWD) ja lõppdiastoolne diameeter (IVSD) väiksem kui I-homosügootidel;

Tabel 6. ACE D-homosügootsuse mõju vastupidavusalade meessoost sportlaste diastoolsele vererõhule puhkeolekus.

Alleel/Genotüüp	Diast. (mm/Hg)	N
I	64,9±5,9	59
DD	70,0±8,6	23
ANOVA	ANOVA F(1,80)=9,54, p<0,01	
Newman-Keuls	p<0,01	

Tabel 7. Vastupidavussportlaste ACE genotüüpide seosed vasaku vatsakese ja diastoolse vererõhuga puhkeolekus.

Genotüüp	Diast. (mm/Hg)	N	LVPWD (mm)	IVSD (mm)	N
II	65,2±5,0	18	12,0±1,0	11,7±1,2	3
ID	64,7±6,3 ⁺	41	9,1±1,1*	9,7±1,1*	8
DD	70,0±8,6	23	9,9±1,0*	9,7±0,9*	4
ANOVA	F(2,79)=4,75 p<0,01		F(2,12)=7,79 p<0,01	F(2,12)=4,30 p<0,04	
Newman-Keuls	+ p<0,05 vs DD		* p<0,05 vs II	* p<0,05 vs II	

- Vastupidavusaladel on *IL6* polümorfismi C-alleeli kandjatel VO₂max suurem kui G-homosügootidel (Tabel 8);

Tabel 8. *IL6* C-alleeli mõju vastupidavusalade meessoost sportlaste VO₂max-le.

Alleel/Genotüüp	VO ₂ max (ml/kg/min)	N
C	65,4±8,5	55
GG	60,8±10,9	24
ANOVA	F(1,77)=4,13, p<0,05	
Newman-Keuls	p<0,05	

- Kombineeritud alade sportlastel, kes on *AGT* A-homosügoodid on dünamomeetria tulemused oluliselt suuremad kui A-alleeli kandjatel. Lisaks heterosügootide tulemus oli lähedasem G-homosügootidele (Tabel 9) ja sellest lähtuvalt võrreldi A-homosügoote G-alleeli vastu. Tulemusena oli G-alleeli kandjatel dünamomeetria näit oluliselt väiksem (Tabel 10).

Tabel 9. Kombineeritud alade sportlaste *AGT* genotüüpide seosed dünamomeetria tulemustega.

Genotüübid	Parem käsi (kg)	Vasak käsi (kg)	N
AA	59,1±7,9	56,9±7,8	30
AG	55,1±6,9	52,9±7,0	28
GG	53,4±7,6*	51,5±7,7*	20
ANOVA	F(2,74)=3,93 p<0,02	F(2,75)=3,54 p<0,04	
Newman-Keuls	* p<0,05 vs TT	* p<0,05 vs TT	

Tabel 10. *AGT* polümorfismi A-homosügootsuse mõju kombineeritud alade sportlaste dünamomeetria tulemustele.

Alleel/Genotüüp	Parem käsi (kg)	Vasak käsi (kg)	N
AA	59,1±7,9	56,9±7,8	30
G	54,4±7,2	52,3±7,3	48
ANOVA	F(1,75)=7,22 p<0,01	F(1,76)=6,77 p<0,01	
Newman-Keuls	p<0,05	p<0,05	

- Kombineeritud alade sportlased, kes on *ACTN3* polümorfismi G-alleeli kandjad, omavad suuremat VO₂max-i ja madalamat diastoolset vererõhku puhkeolekus kui A-homosügoodid (Tabel 11).

Tabel 11. *ACTN3* polümorfismi T-homosügootsuse mõju kombineeritud alade sportlaste VO₂max-le ja diastoolsele vererõhule puhkeolekus.

Alleel/Genotüüp	VO₂max ml/min/kg	N	Diast. mm/Hg	N
C	55,5±7,7	48	67,9±7,4	73
TT	48,1±11,5	8	75,3±8,8	12
ANOVA	F(1,54)=5,48 p<0,03		F(1,83)=9,87 p<0,01	
Newman-Keuls	P<0,05		p<0,05	

Võrreldes vastupidavus-, jõu- või kombineeritud alade meessoost sportlaste füsioloogilisi parameetreid leidis olulisi erinevusi VO₂max-s, käte pigistusjõus, vererõhu väärtustes puhkeolekus ja vasaku vatsakese lõppdiastoolses läbimõõdus.

VO₂max oli vastupidavusalade sportlastel oluliselt suurem kui jõu- või kombineeritud alade sportlastel. Parema ja vasaku käe dünamomeetria tulemused oli suuremad kombineeritud alade sportlastel kui vastupidavusalade sportlastel (Tabel 12). Süstoolne ja diastoolne vererõhk puhkeolekus oli jõualade sportlastel kõrgem kui kahes teises grupis. Vasaku vatsakese läbimõõt oli kombineeritud alade sportlastel suurem kui vastupidavusalade esindajatel. Loetletud statistiliselt olulised seosed on näidatud tabelis 13.

Tabel 12. Meessoost sportlaste üldine võrdlus I.

Sport	Vanus		VO₂max		Parem käsi		Vasak käsi	
	aasta±sd	N	mm/kg/min	N	kg	N	kg	
J	26,8±7,3	26	38,7±8,9*	18	56,2±5,9	6	56,3±5,5	
K	23,5±5,8	88	54,4±8,6*; **	57	56,1±7,6*	80	54,0±7,7*	
V	23,2±6,5	83	64,0±9,5	79	53,1±8,2	76	51,0±7,5	
ANOVA			F(2,151)=61,47 p<0,0001		F(2,159)=3,11 p<0,05		F(2,160)=3,91 p<0,02	

* tähendab olulist vahet (p<0,05) vastupidavusalade grupiga

** tähendab olulist vahet (p<0,05) jõualade grupiga

Tabel 13. Meessoost sportlaste üldine võrdlus II.

Sport	Süst.		Diast.		LVDD
	mm/hg	N	mm/hg	N	mm
J	122,5±9,4*	26	77,5±10,0*	26	
K	118,9±10,5	86	69,0±7,9**	86	54,4±3,5*
V	116,2±8,7	82	66,3±7,1	82	52,1±2,2
ANOVA	F(2,191)=4,55		F(2,191)=20,08		F(1,30)=4,94
	p<0,01		p<0,0001		p<0,03

* tähendab olulist vahet ($p<0,05$) vastupidavusalade grupiga (Diast; V versus K $p=0,07$)

** tähendab olulist vahet ($p<0,05$) jõualade grupiga.

Kuna *ACE* geeni D-alleeli on seostatud jõualadega ja *ACTN3* C-alleeli kiiruslike võimetega, siis vaadati kummagi alleeli vastavate homosügootsete seisundite koostoimet. Sportlased, kes on *ACTN3* CC ja *ACE* DD kandjad, omavad kõrgemat süstoolset (Süst.) ja diastoolset (Diast.) vererõhku puhkeolekus kui teised tabelis 14 väljatoodud kombinatsioonid. Lisaks on kõrgem vererõhk puhkeolekus ka sportlastel, kes on *ACTN3* homosügootsed ja *ACE* DD kandjad kui teiste kombinatsioonidega, mis on tabelis 15 väljatoodud.

Tabel 14. *ACTN3* C- ja *ACE* D-homosügootsuse koosmõju vererõhule meessportlaste seas.

<i>ACTN3</i>	<i>ACE</i>	Süst. (mm/Hg)	Diast. (mm/Hg)	N
CC	I	116, 9±9,5	66,9±9,0	47
CC	DD	122,6±7,2	74,1±9,2 *	17
T	I	118,5±9,0	69,0±8,3	92
T	DD	117,2± 13,3	69,3±8,3	36
ANOVA		F(1,188)= 4,40	F(1,188)=5,47	
		p<0,04	p<0,02	
Newman-Keuls			* p<0,05 vs. kõik teised	

Tabel 15. *ACTN3* ja *ACE* alleelide koosmõju vererõhule meessportlaste seas.

<i>ACTN3</i>	<i>ACE</i>	Süst. (mm/Hg)	Diast. (mm/Hg)	N
CT	I	117,9±8,6	68,5±8,2	78
CT	DD	116,8±13,6	68,4±7,9	29
TT+CC	I	118,0±9,5	68,0±9,1	61
TT+CC	DD	121,6±8,2	73,8±9,1 *	24
MANOVA			F(1,188)=4,44	
			p<0,04	
Newman-Keuls			* p<0,05 vs. kõik teised	

ACTN3 ja *ACE* polümorfismid näitasid koostoimet mõõdetud füsioloogiliste parameetritega kogu meesoost sportlaste grupis. Täpsemalt *ACTN3* heterosügootidel oli suurem parema käe ja vasaku käe dünamomeetria näit ning vasaku vatsakese tagumise seinapaksus. Väärtused on näidatud tabelis 16. *ACE* II kandjatel on vasaku vatsakese tagumine seinapaksem ja läbimõõt suurem kui heterosügootidel. Vastavad väärtused on tabelis 17.

Tabel 16. Tulemused kõikide meessportlastel vastavalt *ACTN3* polümorfismile.

<i>ACTN3</i>	Parem käsi (kg)	Vasak käsi (kg)	N	LVPWD (mm)	N
CT	55,5±8,4	53,2±8,3	92	10,1±1,5	22
TT+CC	52,8±7,2	51,3±7,1	73	9,0±1,2	12
ANOVA	F(1,162)=4,70			F(1,32)=4,74	
	p<0,03			p<0,05	
Newman-Keuls	p<0,05			p<0,05	

Tabel 17. Tulemused kõikide meessportlastel vastavalt *ACE* polümorfismile.

<i>ACE</i>	LVPWD (mm)	IVSD (mm)	LVDD (mm)	N
II	11,0±1,6 *	11,3±1,2 *	53,9±3,7	7
ID	9,2±1,1	9,5±1,2	53,1±3,3	18
DD	10,0±1,8	9,8±1,3	54,3±2,2	9
ANOVA	F(2,31)=3,92		F(2,31)=5,23	
	p<0,03		p<0,01	
Newman-Keuls	* vs. ID p<0,05		* vs. ID p<0,05	

2.4 Arutelu

Sportlaste võimed seostuvad mitmete geenidega ja nende geenide produktide kaudu, mis on kas olulised struktuurikomponendid, olulised funktsionaalsetes protsessides või metabolismi radades. Sportlaste füüsiline võimekus on kompleksne polügeenne tunnus. Võib ka öelda, et mõningatel indiviididel on iseloomulikke tunnuseid, mis hoopis limiteerivad mingi spordialaga tegelemise võimekust. Geneetilised tegurid, mis on seotud kardiovaskulaarse ja respiratoorse süsteemiga ning biomehhaaniliste faktoritega, nn lihaskiudude hulk ja osakaal, võivad mõjutada inimkeha arengut. Nendeks teguriteks on kopsude ja südame ehitus ning funktsioon (vererõhk, südame mõõtmed) ja aeroobne/anaeroobne võimekus (sh maksimaalne hapnikutarbimisvõime). Lisaks võivad geneetilised faktorid mõjutada vastupidavust psüühilisele väsimusele, taastumist ja vigastustest paranemist.

Antud töös on sportlased jaotatud kolme gruppi vastavalt treeningute iseloomule; vastupidavusalad on aeroobsed ja jõualad anaeroobsed. Kombineeritud alade puhul sisaldavad treeningud olulisel määral mõlemaid komponente.

HWE-le ei vastanud mittesportlaste meeste ja naiste võrdlusgrupi *ACTN3* polümorfism. Kõige tõenäolisemalt tuleneb füüsiliselt väheaktiivsete inimeste *ACTN3* polümorfismi mittevastamine HWE-le suhteliselt väikesest valimist ning on põhjustatud grupi kujundanud selektsioonist (Ruiz jt, 2011). *ACTN3* polümorfismi genotüüpide sagedused mittesportlastel (M: CC-0,19; CT-0,72; TT-0,08. N: CC-0,16; CT-0,76; TT-0,08) ei vasta kirjanduses esitatud Balti regioonis (Leedus) tehtud uuringu kontrollgrupi sagedustele (CC-0,39; CT-0,50; TT-0,10) (Gineviciene jt, 2011). Eestlaste kohta pole *ACTN3* polümorfismi esinemise sageduste kohta seni midagi avaldatud.

ACTN3 polümorfismi puhul on näidatud, et C-alleeli esineb üldiselt tavapopulatsioonis rohkem ning on ülekaalukas sprinterite ja jõualade sportlaste seas (North jt, 1999; Yang jt, 2003; Ahmetov jt, 2010). Käesolevas uuringus ei esinenud alleelide sageduste erinevust sportlaste ja mittesportlaste vahel. Leiti, et meessoost jõualade sportlastel on mittesportlastega võrreldes C-alleeli kandjaid rohkem, mis vastab kirjanduse andmetele. *ACTN3* ekspresseeritakse spetsiifiliselt kiiretes lihaskiududes ja C-alleeli korral on rohkem just neid lihaskiude (Vincent jt, 2007). Ühtlasi on tüüp II kiududel võime kiiresti ATP-d resünteerida ja seda kiiresti lõhustada. Selline kiire energia kasutamine on jõualadel oluline, võimaldades lühiaegsetel pingutustel lihastel maksimaalselt kontraheeruda (Alfred jt, 2011). Sportlastega võrreldes oli võrdlusgrupis oluliselt suurem heterosügootide hulk, mida ei ole kirjanduses eelnevalt mainitud. Samas on naissoost sprinterite seas näidatud suuremat heterosügootide

hulka kui kontrollgrupis ja väiksemat sagedust vastupidavusalade sportlastel. Selle põhjal on näidatud ka tugevat soolist sõltuvust (Yang jt, 2003). Samas, kui homosügootid annavad eelise olla võimekas erinevatel spordialadel, siis võib oletada, et füüsiliselt väheaktiivses võrdlusgrupis esineb heterosügootsust rohkem.

AGT polümorfismi G-alleeli on eelnevalt seostatud jõualade sportlastega. Käesolevas valimis oli meessoost jõualade sportlaste GG genotüübi kandjate sagedus oluliselt suurem kui vastupidavussportlaste hulgas. Sarnane seos on kirjeldatud kirjanduses (Gomez-Gallego jt, 2009; Zarebska jt, 2013).

Kombineeritud alade naissoost sportlaste hulgas oli *ACTN3* T-homosügootte rohkem kui võrdlusgrupis. Eelnevalt on näidatud, et TT genotüübi kandjaid on peaaegu võimatu leida naissoost sprinterite ja jõualade sportlaste hulgas ning osades erineva etnilise taustaga valimites puudusid T-homosügootsed sportlased (Yang jt, 2003; Yang jt, 2007). TT genotüübi sagedus võib olla sama võrdlusgrupi sagedustega (Doring jt, 2010). Sellest järelduvalt võib oletada, et TT genotüübi suurem sagedus kombineeritud alade naissoost sportlaste seas võib olla juhus. Lisaks oli TT kandjaid vähe (N=5) ja kombineeritud ala sportlasi (N=17) naiste seas samuti vähe. Seega on võimalus, et grupp on liiga väike, et tulemust tõseks lugeda. Samuti võib see tulemus viidata võimalikule suhtelisusele sportlaste jaotuses.

Uurides mõõdetud füsioloogiliste parameetrite seoseid *ACE* polümorfismiga meessoost sportlastel leiti, et vastupidavusaladel oli D-homosügootidel kõrgem diastoolne vererõhk puhkeolekus kui I-alleeli kandjatel. Kirjanduse allikatel on D-alleel seotud kardiovaskulaarsete haigustega, sh suurema vererõhu väärtusega (Murphey jt, 2000). Vasaku vatsakese tagumise seina paksus ja vatsakese diastoolne läbimõõt oli D-alleeli kandjatel väiksem kui I-homosügootidel. Kõikide meessoost sportlaste hulgas oli samuti II genotüübiga isikute vasaku vatsakese läbimõõt kõige suurem. Antud tulemus on vastuolus kirjandusega, kus näidatakse, et D-alleeli kandjatel on suurem treeningust tulenev vasaku vatsakese seina paksenemine (Hernandez jt, 2003; Costa jt, 2009). Üldiselt on I-alleeli seostatud vastupidavusala sportlaste võimetega (Costa jt, 2009). Sellest lähtuvalt võib järeldada, et II genotüübiga sportlaste võimekus on seotud südame näitajatega just vastupidavusalade sportlastel, sest kombineeritud spordialade grupis sellist seost ei esinenud. Teisalt on kirjandusega vastupidine seos vererõhu väärtustega – I-homosügootidel on suurima vatsakese paksuse juures oluliselt madalam diastoolne vererõhk. Antud tulemust on raske seletada ja pole välistatud, et see on tingitud väikesest katsealuste hulgast (N=9 DD ja N=7 II).

Vastupidavusala sportlastel oli seos *IL6* polümorfismi ja $VO_2\max$ väärtuste vahel. Nimelt oli $VO_2\max$ kõrgem C-alleeli kandjatel kui G-homosügootidel. Varem on G-alleeli

sagedasemat esinemist näidatud jõualade sportlaste seas (Ruiz jt, 2010). *IL6* pole kirjanduses seotud otseselt $VO_2\text{max}$ -ga, küll aga on *IL6* kõrgemat taset plasmas seostatud nii kiiret kui aeglast tüüpi lihasrakkude madalama oksüdatiivse võimega (White jt, 2011). G-alleeli on seostatud kõrgema ja C-alleeli madalama *IL6* kontsentratsiooniga (Fishman jt, 1998; Pereira jt, 2011). Seega, kuna uuritavate grupid on suhteliselt suured, võib käesoleva uuringu tulemusena väita, et *IL6* C-alleelil on otsene mõju hapniku tarbimise võimekusele vastupidavusalade sportlaste seas.

Kombineeritud alade meessoost sportlastel oli käte pigistusjõud sõltuv polümorfismidest. Eraldi uurituna genotüüpide järgi, oli oluline erinevus *AGT* homosügootsete gruppide vahel ja AA grupis olid kummagi käe pigistusjõu väärtused suurimad. Heterosügootse grupi tulemused olid lähedased GG grupile. Kombineeritult esines G-alleeli oluline roll, kuna T-alleeli kandjate ja G-homosügootide grupeerimisel vahe puudus. Siiani on ainult kaks uuringut seostanud *AGT* polümorfismi sportlaste võimekusega ja näidatud on G-alleeli suuremat sagedust jõualade sportlaste hulgas (Gomez-Gallego jt, 2009; Zarebska jt, 2013). Seega uuringu tulemused on osalt vastupidised varasematele kirjanduses esitatud tulemustele, kuna käte pigistusjõu suurem väärtus esineb T-alleeli kandjatel, mitte G-alleeli kandjatel ja kombineeritud alade, mitte jõualade sportlastel. Teisalt võib põhjus olla ka antud uuringu sportlaste grupi heterogeensuses ning treeningumeetodites, sest ei saa väita, et need on ühtlased. Lisaks ei pruugi treeningud sisaldada spetsiifilisi harjutusi käte pigistusjõu arendamiseks.

Kombineeritud sportlastel leidis seos *ACTN3* polümorfismi ja $VO_2\text{max}$ -i ning diastoolse vererõhuga puhkeolekus. Diastoolne vererõhk oli kõrgem T-homosügootidel kui C-alleeli kandjatel ja $VO_2\text{max}$ oli kõrgem C-alleeli kandjatel kui T-homosügootidel. Kahte viimast seost ei ole enne uuringutes näidatud. Kuna T-homosügootidel on *ACTN3* defitsiit, võib oletada, et madalam $VO_2\text{max}$ TT kandjatel on põhjustatud vastava valgu väiksemast hulgast tulenevast lihaskompositsiooni vähesusest (Yang jt, 2003). Samas võib oletada, et *ACTN3* defitsiit on kompenseeritud teiste mehhanismidega, vastasel juhul ei suudaks antud indiviid kõrgemal tasemel spordiga tegeleda. Kõrgema diastoolse vererõhu esinemist T-homosügootidel on keeruline seletada, kuid võib oletada, et sellel on seos lihaskompositsiooniga, kuna *ACTN3* esineb spetsiifiliselt kiiretes lihaskiududes (North jt, 1999). T-homosügootide kõrgem vererõhk võib tähendada, et lihaste vastusurve on rahulolekus tõusnud, kuna vererõhu tõus füüsilise tegevuse käigus on seotud ka lihaste kontraktsioonist tuleneva vastusurvega. Lisaks pole *ACTN3* esinemist vereringe süsteemi elundites näidatud^{vii}. Tähelepanuväärne oli, et kõigi meessoost sportlaste seas oli parema käe dünamomeetria tulemus oluliselt kõrgem just heterosügootidel. Sama suundumus oli vasaku

käe pigistusjõus. Põhjusel, et vasak käsi on dominantne ainult ca 8% üldpopulatsioonist, siis võiks selle käe jõud näidata paremini bioloogilist erinevust (Stellman jt, 1997). Dominantse käe jõu erinevus viitab rohkem treeninguefekti ja genotüübi koostoimele.

Hiljuti avaldatud artiklis tuuakse esile, et Itaalia Võimlejate Föderatsiooni kuuluvad treenerid on hakanud tähelepanu pöörama spetsiifiliselt *ACE* ja *ACTN3* genotüübist lähtuvatele treeningprogrammidele sportvõimlejal, kuna on leitud, et nende kahe polümorfismi koostoimest sõltub indiviidi vastus treeningutele (Gabriele jt, 2013). Käesolevas uuringus esines koosmõju *ACTN3* CC ja *ACE* DD genotüüpidega, põhjustades kõrgemad vererõhkude väärtused puhkeolekus. Sama mõju avaldas *ACTN3* homosügootsus koos *ACE* DD genotüübiga, näidates taas *ACTN3* heterosügootsuse olulisust. Antud tulemused ühtivad kirjanduses avaldatuga ja näitavad, et polümorfismide omavaheline kombinatsioon võib olla oluline tegur mingisuguse füsioloogilise näitaja suhtes. Sealjuures on *ACTN3* heterosügootne seisund see, mis näitab uuritud parameetrite suhtes suurimat efekti. Põhjuseks võib olla ka asjaolu, et erinevate *ACTN3* valkude kombinatsioon annab homoloogsetest valkudest efektiivsema fenotüübi. Selle kinnituseks võib olla ka heterosügootide oluliselt suurem hulk võrdlusrühmas võrreldes homosügootidega.

Kuna naissoost sportlaste erinevates gruppides puudusid seosed füsioloogiliste näitajate ja genotüüpide vahel, siis ei saa väita käesoleva uuringu põhjal, et *ACTN3* polümorfismi puhul esineb tugev sooline sõltuvus. Vastupidavuse-, jõu- ja kombineeritud alasiid füsioloogiliste parameetrite põhjal võrreldes, selgus, et kõige rohkem mõjutab uuritud parameetreid treeningu laad.

Treeningutulemuste iseloomustamine geneetiliste ja füsioloogiliste parameetrite seoste kaudu on vajalik ka üldise populatsiooni heaolu nimel. Füüsilise aktiivsuse tõstmine on kliinilises praktikas juba ammu kasutusel ja ennast tõestanud paljude nn elulaadist tulenevate haiguste ja seisundite ravis. Samas ka haiguste tüsistuste vältimises (ülekaalulisus, südame veresoonkonna haigused, II tüüpi diabeet, osteoporoos, krooniliste immuunhaiguste kulg jne). Teades geneetilist tausta, ehk oluliste polümorfismide alleelide/genotüüpide seoseid treenimisega, võib saavutada paremaid tulemusi tehes spetsiifilist treeningut. Kuna igal polümorfismil eraldi pole kriitilist tähtsust, siis näitab see organismi üldist adaptatiivsust. Samuti pole täpselt teada millist tüüpi treeningud oleksid kõige efektiivsemad erinevate seisundite puhul või konkreetsel patsientidel. Kas jõu-, vastupidavus- või kombineeritud treeningu sooritamine. Lisaks võib haigus ise olla tegevust takistavaks faktoriks. Samuti on oluline välja selgitada millised kliinilised parameetrid oleks informatiivsed, et treeningute mõju jälgida.

Antud uuringut limiteerivad tegurid olid küllaltki väike valim ja valimi vähene spetsiifilisus. Sportlasi tuleks uurida homogensemates gruppides, selle jaoks on vaja suuremat valimit. Teine võimalus on, et erinevat laadi spordialade gruppides oleks sportlaste arv suurem. Kuna põhiliselt on spordi tegemist peetud sotsiaalseks valikuks, siis võiks võrdlusgrupi puhul jälgida, et tegu on samaealiste füüsiliselt väheaktiivsete indiviididega. Genotüpiseerimise tulemusi on vaja võrrelda Eesti üldise populatsiooniga. Sportlaste puhul aitaks polügeenseid profiile kindlasti tuvastada nende genoomi sekveneerimine või rohkemate polümorfismide uurimine mõne muu meetodiga. Kindlasti tuleb valimi suurenedes veel uurida naissoost sportlaste seas samade füsioloogiliste parameetrite seoseid erineva iseloomuga spordialade gruppides. Keskenduda tuleks sealjuures tulemustele, mida kirjanduses ei esinenud ning korrata analüüse suuremas meessoost sportlaste valimis. Leitud polümorfismide koosmõjud viitavad sellele, et erinevat laadi spordialadele on võimalik leida polügeenne kasutoov profiil ja valimit ning uuritavate polümorfismide hulka suurendades, on seda kindlasti võimalik teha.

KOKKUVÕTE

Käesolev uurimustöö püüdis leida vastupidavus-, jõu- ja kombineeritud alade sportlastel seoseid nelja seni uuritud geneetilise polümorfismiga eraldi ning nende omavahelisi seoseid mõõdetud füsioloogiliste parameetritega – südame vasaku vatsakese mõõtmed, vererõhk puhkeolekus, käte pigistusjõud ja $VO_2\text{max}$.

202 mees- ja 42 naissoost sportlasel genotüüpiseeriti kokku neli polümorfismi *ACE*, *AGT*, *ACTN3* ja *IL6* geenides. Võrdlusgrupp koosnes 132 mehest ja 159 naisest, kellel ei olnud mõõdetud füsioloogilisi parameetreid. Lähtuvalt sellest kasutati võrdlusgruppi ainult geneetiliste andmete analüüsiks. Statistilise andmetöötluse tulemusi peeti oluliseks kui p -väärtus $< 0,05$. Leiti, et sportlaste ja võrdlusgrupi alleelide sagedustes ei esinenud erinevusi.

Kõige olulisem mõjur on selles sportlaste valimis treeningu laad. Kõik mõõdetud parameetrid, va südame vasaku vatsakese seinte paksused, olid oluliselt mõjutatud treeningu iseloomust.

ACTN3 C-alleel ja *AGT* G-alleel on meessoost sportlaste hulgas eeliseks tegeledes jõualadega ja antud tulemus vastab kirjanduse andmetele. Kombineeritud alade meessoost sportlastel on suurem käte pigistusjõud seotud *AGT* AA genotüübiga ning *ACTN3* TT genotüüp seotud kõrgema diastoolse vererõhuga puhkeolekus. Lisaks on kombineeritud alade sportlaste grupis *ACTN3* C-alleel seotud kõrgema $VO_2\text{max}$ -ga. *ACE* DD genotüüp on seotud kõrgema vererõhuga ja II genotüüp vasaku vatsakese seinte suurema paksusega meessoost vastupidavussportlastel.

Kõikide meessoost sportlaste hulgas on *IL6* C-alleel seotud suurema $VO_2\text{max}$ -ga. *ACTN3* homosügootsus (CC+TT) ja *ACE* DD genotüübid koostoimena põhjustasid kõrgemad vererõhu väärtused. Samasuguse efekti vererõhule andsid *ACTN3* CC genotüüp eraldi ja *ACE* DD genotüüp. *ACTN3* erinevate homoloogsete valkude kombinatsioon heterosügootidel tagab mõlema käe suurema pigistusjõu võrreldes homosügootidega.

Kokkuvõtteks võib järeldada, et treeningute põhilaad annab erineva võimekuse võrreldud alade sportlaste vahel, geneetiline taust mägib olulist rolli sportlaste arengus ning võib spetsiifiliselt mõjutada erinevat laadi treeningute tulemusi.

***ACE, AGT, ACTN3 and IL6* polymorphism associations with athletes physiological parameters.**

Kady Sild

SUMMARY

Sports performance is polygenic and is affected both by genes, environment and their interactions. This present research aimed to find associations between endurance, power and mixed type sports and four polymorphisms. It also aims to find associations with measured physiological parameters.

202 male and 42 female athletes were genotyped for four polymorphisms - *ACE*, *AGT*, *ACTN3* and *IL6*. The control group consisted of 132 men and 159 women. The accounted physiological parameters were left ventricle measurements, diastolic and systolic blood pressure at rest, left and right hand grip strength and VO_2max . In the control group the physiological parameters were not measured. A specific difference was considered important if the p-value was under 0,05. There were no differences in the allele frequencies between the control group and athletes.

The most important determinant was performance type. All physiological parameters except left ventricle walls thickness were affected by performance type.

However the *ACTN3* and *AGT* polymorphism were associated with power sports performance and this argument is supported by literature. In mixed type performance the *AGT* AA genotype was associated with stronger hand grip. *ACTN3* T-homozygosity gives higher diastolic blood pressure at rest and the C-allele gives higher VO_2max . In the endurance male athletes the *ACE* DD genotype was associated with higher blood pressure at rest and II genotype with thicker left ventricle. The *IL6* C-allele was associated with higher VO_2max in endurance athletes.

As polygenic profiles for different metabolic types of performances considers interactions of different polymorphisms, we analysed these too. In the male athletes higher blood pressure at rest was with *ACTN3* CC+*ACE* DD and *ACTN3* homozygosity (CC+TT)+*ACE* DD genotype. The homologous *ACTN3* proteins in heterozygotes give stronger hands grip strenght when compared with homozygotes.

We can conclude that genetical background and sports type gives different adeptness and genetics is important in athletes development and can affect exercise outcome.

KASUTATUD KIRJANDUS

- Ahmetov, II, A. M. Druzhevskaya, I. V. Astratenkova, D. V. Popov, O. L. Vinogradova ja V. A. Rogozkin (2010) The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes. *Br J Sports Med* 44: 649-652.
- Alfred, T., Y. Ben-Shlomo, R. Cooper, R. Hardy, C. Cooper, I. J. Deary, D. Gunnell, S. E. Harris, M. Kumari, R. M. Martin, C. N. Moran, Y. P. Pitsiladis, S. M. Ring, A. A. Sayer, G. D. Smith, J. M. Starr, D. Kuh ja I. N. Day (2011) ACTN3 genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum Mutat*
- Almeida, S. S., C. C. Barros, M. R. Moraes, F. J. Russo, A. S. Haro, T. S. Rosa, M. F. Alves, J. B. Pesquero, A. K. Carmona, R. F. Bacurau ja R. C. Araujo (2010) Plasma Kallikrein and Angiotensin I-converting enzyme N- and C-terminal domain activities are modulated by the insertion/deletion polymorphism. *Neuropeptides* 44: 139-143.
- Alvarez, R., N. Terrados, R. Ortolano, G. Iglesias-Cubero, J. R. Reguero, A. Batalla, A. Cortina, B. Fernandez-Garcia, C. Rodriguez, S. Braga, V. Alvarez ja E. Coto (2000) Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 82: 117-120.
- Alves, G. B., E. M. Oliveira, C. R. Alves, H. R. Rached, G. F. Mota, A. C. Pereira, M. U. Rondon, N. Y. Hashimoto, L. F. Azevedo, J. E. Krieger ja C. E. Negrao (2009) Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16: 487-492.
- Bae, J. S., B. Y. Kang, K. O. Lee ja S. T. Lee (2007) Genetic variation in the renin-angiotensin system and response to endurance training. *Med Princ Pract* 16: 142-146.
- Brothers, R. M., M. L. Haslund, D. W. Wray, P. B. Raven ja M. Sander (2006) Exercise-induced inhibition of angiotensin II vasoconstriction in human thigh muscle. *J Physiol* 577: 727-737.
- Brown, N. J., C. Blais, Jr., S. K. Gandhi ja A. Adam (1998) ACE insertion/deletion genotype affects bradykinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: 373-377.
- Brunsgaard, H., H. Galbo, J. Halkjaer-Kristensen, T. L. Johansen, D. A. MacLean ja B. K. Pedersen (1997) Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol* 499 (Pt 3): 833-841.
- Cam, F. S., M. Colakoglu, C. Sekuri, S. Colakoglu, C. Sahan ja A. Berdeli (2005) Association between the ACE I/D gene polymorphism and physical performance in a homogeneous non-elite cohort. *Can J Appl Physiol* 30: 74-86.
- Casas, J. P., A. D. Hingorani, L. E. Bautista ja P. Sharma (2004) Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 61: 1652-1661.
- Cerit, M., M. Colakoglu, M. Erdogan, A. Berdeli ja F. S. Cam (2006) Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. *Eur J Appl Physiol* 98: 461-465.
- Conley, D. L. ja G. S. Krahenbuhl (1980) Running economy and distance running performance of highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 12: 357-360.
- Corvol, P. ja X. Jeunemaitre (1997) Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 18: 662-677.
- Costa, A. M., A. J. Silva, N. D. Garrido, H. Louro, R. J. de Oliveira ja L. Breitenfeld (2009) Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol* 106: 785-790.
- Costerousse, O., J. Allegrini, M. Lopez ja F. Alhenc-Gelas (1993) Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 290 (Pt 1): 33-40.

- Danser, A. H., M. A. Schalekamp, W. A. Bax, A. M. van den Brink, P. R. Saxena, G. A. Riegger ja H. Schunkert (1995) Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 92: 1387-1388.
- Dendorfer, A., S. Wolfrum, M. Wagemann, F. Qadri ja P. Dominiak (2001) Pathways of bradykinin degradation in blood and plasma of normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H2182-2188.
- Dhamrait, S. S., L. James, D. J. Brull, S. Myerson, E. Hawe, D. J. Pennell, M. World, S. E. Humphries, F. Haddad ja H. E. Montgomery (2003) Cortical bone resorption during exercise is interleukin-6 genotype-dependent. *Eur J Appl Physiol* 89: 21-25.
- Doring, F. E., S. Onur, U. Geisen, M. R. Boulay, L. Perusse, T. Rankinen, R. Rauramaa, B. Wolfahrt ja C. Bouchard (2010) ACTN3 R577X and other polymorphisms are not associated with elite endurance athlete status in the Genathlete study. *J Sports Sci* 28: 1355-1359.
- Empana, J. P., X. Jouven, F. Canoui-Poitrine, G. Luc, M. Tafflet, B. Haas, D. Arveiler, J. Ferrieres, J. B. Ruidavets, M. Montaye, J. Yarnell, P. Morange, F. Kee, A. Evans, P. Amouyel ja P. Ducimetiere (2010) C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30: 2047-2052.
- Eynon, N., J. A. Duarte, J. Oliveira, M. Sagiv, C. Yamin, Y. Meckel ja E. Goldhammer (2009) ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med* 30: 695-698.
- Eynon, N., J. R. Ruiz, P. Femia, V. P. Pushkarev, P. Cieszczyk, A. Maciejewska-Karłowska, M. Sawczuk, D. A. Dyatlov, E. V. Lekontsev, L. M. Kulikov, R. Birk, D. J. Bishop ja A. Lucia (2012) The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS One* 7: e43132.
- Eynon, N., J. R. Ruiz, Y. Meckel, C. Santiago, C. Fiuza-Luces, F. Gomez-Gallego, J. Oliveira ja A. Lucia (2011) Is the -174 C/G polymorphism of the IL6 gene associated with elite power performance? A replication study with two different Caucasian cohorts. *Exp Physiol* 96: 156-162.
- Eyre, H., R. Kahn ja R. M. Robertson (2004) Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Diabetes Care* 27: 1812-1824.
- Ferrari, S. L., L. Ahn-Luong, P. Garnerio, S. E. Humphries ja S. L. Greenspan (2003) Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 255-259.
- Fischer, C. P. (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12: 6-33.
- Fishman, D., G. Faulds, R. Jeffery, V. Mohamed-Ali, J. S. Yudkin, S. Humphries ja P. Woo (1998) The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 102: 1369-1376.
- Gabriele, M., P. Tiziana, I. Giovanni, G. Massimo, C. Marco ja P. Stefania (2013) New frontiers in sport training: genetics and artistic gymnastics. *J Strength Cond Res*
- Gaillard, I., E. Clauser ja P. Corvol (1989) Structure of human angiotensinogen gene. *DNA* 8: 87-99.
- Gayagay, G., B. Yu, B. Hambly, T. Boston, A. Hahn, D. S. Celermajer ja R. J. Trent (1998) Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 103: 48-50.
- Gineviciene, V., A. Pranculis, A. Jakaitiene, K. Milasius ja V. Kucinskas (2011) Genetic variation of the human ACE and ACTN3 genes and their association with functional muscle properties in Lithuanian elite athletes. *Medicina (Kaunas)* 47: 284-290.

- Gleeson, M. (2000) Interleukins and exercise. *J Physiol* 529 Pt 1: 1.
- Gomez-Gallego, F., C. Santiago, M. Gonzalez-Freire, T. Yvert, C. A. Muniesa, L. Serratos, S. Altmae, J. R. Ruiz ja A. Lucia (2009) The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Appl Physiol Nutr Metab* 34: 1108-1111.
- Goodyear, L. J. ja B. B. Kahn (1998) Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 49: 235-261.
- Greising, S. M., H. M. Gransee, C. B. Mantilla ja G. C. Sieck (2012) Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4: 457-473.
- Gribouval, O., M. Gonzales, T. Neuhaus, J. Aziza, E. Bieth, N. Laurent, J. M. Bouton, F. Feuillet, S. Makni, H. Ben Amar, G. Laube, A. L. Delezoide, R. Bouvier, F. Dijoud, E. Ollagnon-Roman, J. Roume, M. Joubert, C. Antignac ja M. C. Gubler (2005) Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet* 37: 964-968.
- Halverstadt, A., D. A. Phares, S. Roth, R. E. Ferrell, A. P. Goldberg ja J. M. Hagberg (2005) Interleukin-6 genotype is associated with high-density lipoprotein cholesterol responses to exercise training. *Biochim Biophys Acta* 1734: 143-151.
- Hernandez, D., A. de la Rosa, A. Barragan, Y. Barrios, E. Salido, A. Torres, B. Martin, I. Laynez, A. Duque, A. De Vera, V. Lorenzo ja A. Gonzalez (2003) The ACE/DD genotype is associated with the extent of exercise-induced left ventricular growth in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 42: 527-532.
- Hirose, L., K. Nosaka, M. Newton, A. Laveder, M. Kano, J. Peake ja K. Suzuki (2004) Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev* 10: 75-90.
- Hudlicka, O., D. Pette ja H. Staudte (1973) The relation between blood flow and enzymatic activities in slow and fast muscles during development. *Pflugers Arch* 343: 341-356.
- Jeunemaitre, X., F. Soubrier, Y. V. Kotelevtsev, R. P. Lifton, C. S. Williams, A. Charru, S. C. Hunt, P. N. Hopkins, R. R. Williams, J. M. Lalouel ja et al. (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71: 169-180.
- Jones, A. ja D. R. Woods (2003) Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol* 35: 855-866.
- Jürimäe, J. ja J. Mäestu (2011). Treeninguõpetus. p. 75-83. Tartu Ülikooli Kirjastus. Tartu.
- Kim, C. H., J. Y. Cho, J. Y. Jeon, Y. G. Koh, Y. M. Kim, H. J. Kim, M. Park, H. S. Um ja C. Kim (2010) ACE DD genotype is unfavorable to Korean short-term muscle power athletes. *Int J Sports Med* 31: 65-71.
- Lahiri, D. K. ja J. I. Nurnberger, Jr. (1991) A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19: 5444.
- MacArthur, D. G. ja K. N. North (2007) ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exerc Sport Sci Rev* 35: 30-34.
- MacArthur, D. G., J. T. Seto, S. Chan, K. G. Quinlan, J. M. Raftery, N. Turner, M. D. Nicholson, A. J. Kee, E. C. Hardeman, P. W. Gunning, G. J. Cooney, S. I. Head, N. Yang ja K. N. North (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, D. G., J. T. Seto, J. M. Raftery, K. G. Quinlan, G. A. Huttley, J. W. Hook, F. A. Lemckert, A. J. Kee, M. R. Edwards, Y. Berman, E. C. Hardeman, P. W. Gunning, S. Eastal, N. Yang ja K. N. North (2007) Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nat Genet* 39: 1261-1265.

- Manolagas, S. C. (2000) Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21: 115-137.
- McKay, B. R., C. E. O'Reilly, S. M. Phillips, M. A. Tarnopolsky ja G. Parise (2008) Co-expression of IGF-1 family members with myogenic regulatory factors following acute damaging muscle-lengthening contractions in humans. *J Physiol* 586: 5549-5560.
- McKenzie, J. A., E. P. Weiss, I. A. Ghiu, O. Kulaputana, D. A. Phares, R. E. Ferrell ja J. M. Hagberg (2004) Influence of the interleukin-6 -174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *J Appl Physiol* 97: 1338-1342.
- Montgomery, H., P. Clarkson, M. Barnard, J. Bell, A. Brynes, C. Dollery, J. Hajnal, H. Hemingway, D. Mercer, P. Jarman, R. Marshall, K. Prasad, M. Rayson, N. Saeed, P. Talmud, L. Thomas, M. Jubb, M. World ja S. Humphries (1999) Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 353: 541-545.
- Montgomery, H. E., P. Clarkson, C. M. Dollery, K. Prasad, M. A. Losi, H. Hemingway, D. Statters, M. Jubb, M. Girvain, A. Varnava, M. World, J. Deanfield, P. Talmud, J. R. McEwan, W. J. McKenna ja S. Humphries (1997) Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 96: 741-747.
- Montgomery, H. E., R. Marshall, H. Hemingway, S. Myerson, P. Clarkson, C. Dollery, M. Hayward, D. E. Holliman, M. Jubb, M. World, E. L. Thomas, A. E. Brynes, N. Saeed, M. Barnard, J. D. Bell, K. Prasad, M. Rayson, P. J. Talmud ja S. E. Humphries (1998) Human gene for physical performance. *Nature* 393: 221-222.
- Moran, C. N., N. Yang, M. E. Bailey, A. Tsiokanos, A. Jamurtas, D. G. MacArthur, K. North, Y. P. Pitsiladis ja R. H. Wilson (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.
- Murphey, L. J., J. V. Gainer, D. E. Vaughan ja N. J. Brown (2000) Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation* 102: 829-832.
- Myerson, S., H. Hemingway, R. Budget, J. Martin, S. Humphries ja H. Montgomery (1999) Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* 87: 1313-1316.
- Nakahara, K., S. Matsushita, H. Matsuoka, T. Inamatsu, M. Nishinaga, M. Yonawa, T. Aono, T. Arai, Y. Ezaki ja H. Orimo (2000) Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation* 101: 148-151.
- Niemi, A. K. ja K. Majamaa (2005) Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 13: 965-969.
- North, K. N. ja A. H. Beggs (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, K. N., N. Yang, D. Wattanasirichaigoon, M. Mills, S. Easteal ja A. H. Beggs (1999) A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet* 21: 353-354.
- Oberbach, A., S. Lehmann, K. Kirsch, J. Krist, M. Sonnabend, A. Linke, A. Tonjes, M. Stumvoll, M. Bluher ja P. Kovacs (2008) Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. *Eur J Endocrinol* 159: 129-136.

- Ööpik, V., K. Port, T. Seene, R. Jalak, A. Nurmekivi, J. Loko, K. Thomson, A. Hannus, H. Rumm, T. Randmaa ja T. Tõnise (2007). Treenerite tasemekoolitus. Spordi üldained - III tase. p. 26-30. Sunprint Invest. Tallinn.
- Ortlepp, J. R., J. Metrikat, K. Vesper, V. Mevissen, F. Schmitz, M. Albrecht, P. Maya-Pelzer, P. Hanrath, C. Weber, K. Zerres ja R. Hoffmann (2003) The interleukin-6 promoter polymorphism is associated with elevated leukocyte, lymphocyte, and monocyte counts and reduced physical fitness in young healthy smokers. *J Mol Med (Berl)* 81: 578-584.
- Ostrowski, K., P. Schjerling ja B. K. Pedersen (2000) Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 83: 512-515.
- Paavolainen, L., A. Nummela ja H. Rusko (2000) Muscle power factors and VO₂max as determinants of horizontal and uphill running performance. *Scand J Med Sci Sports* 10: 286-291.
- Papadimitriou, I. D., C. Papadopoulos, A. Kouvatsi ja C. Triantaphyllidis (2008) The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. *Int J Sports Med* 29: 352-355.
- Pedersen, B. K., T. C. Akerstrom, A. R. Nielsen ja C. P. Fischer (2007) Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103: 1093-1098.
- Pedersen, B. K. ja M. A. Febbraio (2008) Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 88: 1379-1406.
- Pereira, D. S., D. M. Garcia, F. M. Narciso, M. L. Santos, J. M. Dias, B. Z. Queiroz, E. R. Souza, O. T. Nobrega ja L. S. Pereira (2011) Effects of 174 G/C polymorphism in the promoter region of the interleukin-6 gene on plasma IL-6 levels and muscle strength in elderly women. *Braz J Med Biol Res* 44: 123-129.
- Petersen, A. M. ja B. K. Pedersen (2005) The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98: 1154-1162.
- Rankinen, T., J. Gagnon, L. Perusse, Y. C. Chagnon, T. Rice, A. S. Leon, J. S. Skinner, J. H. Wilmore, D. C. Rao ja C. Bouchard (2000) AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H368-374.
- Rankinen, T., B. Wolfarth, J. A. Simoneau, D. Maier-Lenz, R. Rauramaa, M. A. Rivera, M. R. Boulay, Y. C. Chagnon, L. Perusse, J. Keul ja C. Bouchard (2000) No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* 88: 1571-1575.
- Rigat, B., C. Hubert, F. Alhenc-Gelas, F. Cambien, P. Corvol ja F. Soubrier (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86: 1343-1346.
- Rigat, B., C. Hubert, P. Corvol ja F. Soubrier (1992) PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 20: 1433.
- Roth, S. M., S. Walsh, D. Liu, E. J. Metter, L. Ferrucci ja B. F. Hurley (2008) The ACTN3 R577X nonsense allele is under-represented in elite-level strength athletes. *Eur J Hum Genet* 16: 391-394.
- Ruiz, J. R., A. Buxens, M. Artieda, D. Arteta, C. Santiago, G. Rodriguez-Romo, J. I. Lao, F. Gomez-Gallego ja A. Lucia (2010) The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *J Sci Med Sport* 13: 549-553.
- Ruiz, J. R., M. Fernandez del Valle, Z. Verde, I. Diez-Vega, C. Santiago, T. Yvert, G. Rodriguez-Romo, F. Gomez-Gallego, J. J. Molina ja A. Lucia (2011) ACTN3 R577X polymorphism does not influence explosive leg muscle power in elite volleyball players. *Scand J Med Sci Sports* 21: e34-41.

- Saltin, B., C. K. Kim, N. Terrados, H. Larsen, J. Svedenhag ja C. J. Rolf (1995) Morphology, enzyme activities and buffer capacity in leg muscles of Kenyan and Scandinavian runners. *Scand J Med Sci Sports* 5: 222-230.
- Santiago, C., G. Rodriguez-Romo, F. Gomez-Gallego, M. Gonzalez-Freire, T. Yvert, Z. Verde, F. Naclerio, S. Altmae, J. Esteve-Lanao, J. R. Ruiz ja A. Lucia (2010) Is there an association between ACTN3 R577X polymorphism and muscle power phenotypes in young, non-athletic adults? *Scand J Med Sci Sports* 20: 771-778.
- Shulman, R. G. ja D. L. Rothman (2001) The "glycogen shunt" in exercising muscle: A role for glycogen in muscle energetics and fatigue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 457-461.
- Sjodin, B. ja J. Svedenhag (1985) Applied physiology of marathon running. *Sports Med* 2: 83-99.
- Sleivert, G. G. ja D. S. Rowlands (1996) Physical and physiological factors associated with success in the triathlon. *Sports Med* 22: 8-18.
- Slowik, A., W. Turaj, T. Dziedzic, A. Haefele, J. Pera, M. T. Malecki, L. Glodzik-Sobanska, P. Szermer, D. A. Figlewicz ja A. Szczudlik (2004) DD genotype of ACE gene is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 63: 359-361.
- Steensberg, A., G. van Hall, T. Osada, M. Sacchetti, B. Saltin ja B. Klarlund Pedersen (2000) Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 529 Pt 1: 237-242.
- Stellman, S. D., E. L. Wynder, D. J. DeRose ja J. E. Muscat (1997) The epidemiology of left-handedness in a hospital population. *Ann Epidemiol* 7: 167-171.
- Takahashi, E., N. Sasaki, J. Takeda ja H. Ito (1957) The geographic distribution of cerebral hemorrhage and hypertension in Japan. *Hum Biol* 29: 139-166.
- Tanriverdi, H., H. Evrengul, S. Tanriverdi, S. Turgut, B. Akdag, H. A. Kaftan ja E. Semiz (2005) Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism. *Circ J* 69: 1105-1110.
- Timmermans, P. B. ja R. D. Smith (1994) Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. *Eur Heart J* 15 Suppl D: 79-87.
- Tiret, L., B. Rigat, S. Visvikis, C. Breda, P. Corvol, F. Cambien ja F. Soubrier (1992) Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 51: 197-205.
- Underwood, P. C., B. Chamarthi, J. S. Williams, B. Sun, A. Vaidya, B. A. Raby, J. Lasky-Su, P. N. Hopkins, G. K. Adler ja G. H. Williams (2012) Replication and meta-analysis of the gene-environment interaction between body mass index and the interleukin-6 promoter polymorphism with higher insulin resistance. *Metabolism* 61: 667-671.
- Vaughan, D., F. A. Huber-Abel, F. Graber, H. Hoppeler ja M. Fluck (2013) The angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism alters the response of muscle energy supply lines to exercise. *Eur J Appl Physiol*
- Vincent, B., K. De Bock, M. Ramaekers, E. Van den Eede, M. Van Leemputte, P. Hespel ja M. A. Thomis (2007) ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics* 32: 58-63.
- Wagner, H., S. Thaller, R. Dahse ja M. Sust (2006) Biomechanical muscle properties and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: a model-based study. *Eur J Appl Physiol* 98: 507-515.
- Weineck, J. ja R. Jalakas (2008). Kehalised võimed ja organism. p.7-8,10,13-15,41,44-46,93,99-101. Sunprint Invest. Tallinn.
- Weissenbach, J., Y. Chernajovsky, M. Zeevi, L. Shulman, H. Soreq, U. Nir, D. Wallach, M. Perricaudet, P. Tiollais ja M. Revel (1980) Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77: 7152-7156.

- Weston, A. R., O. Karamizrak, A. Smith, T. D. Noakes ja K. H. Myburgh (1999) African runners exhibit greater fatigue resistance, lower lactate accumulation, and higher oxidative enzyme activity. *J Appl Physiol* 86: 915-923.
- White, J. P., K. A. Baltgalvis, M. J. Puppa, S. Sato, J. W. Baynes ja J. A. Carson (2011) Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R201-211.
- Williams, A. D., M. J. Anderson, S. Selig, M. F. Carey, M. A. Febbraio, A. Hayes, D. Toia, S. B. Harrap ja D. L. Hare (2011) Differential response to resistance training in CHF according to ACE genotype. *Int J Cardiol* 149: 330-334.
- Yamin, C., J. A. Duarte, J. M. Oliveira, O. Amir, M. Sagiv, N. Eynon ja R. E. Amir (2008) IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 104: 579-586.
- Yang, N., D. G. MacArthur, J. P. Gulbin, A. G. Hahn, A. H. Beggs, S. Easteal ja K. North (2003) ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 73: 627-631.
- Yang, N., D. G. MacArthur, B. Wolde, V. O. Onywera, M. K. Boit, S. Y. Lau, R. H. Wilson, R. A. Scott, Y. P. Pitsiladis ja K. North (2007) The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1985-1988.
- Zafarmand, M. H., Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee, P. W. de Leeuw ja M. L. Bots (2008) The M235T polymorphism in the AGT gene and CHD risk: evidence of a Hardy-Weinberg equilibrium violation and publication bias in a meta-analysis. *PLoS One* 3: e2533.
- Zarebska, A., S. Sawczyn, M. Kaczmarczyk, K. Ficek, A. Maciejewska-Karlowska, M. Sawczuk, A. Leonska-Duniec, J. Eider, A. Grenda ja P. Cieszczyk (2013) Association of rs699 (M235T) polymorphism in the AGT gene with power but not endurance athlete status. *J Strength Cond Res*
- Zhang, B., H. Tanaka, N. Shono, S. Miura, A. Kiyonaga, M. Shindo ja K. Saku (2003) The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet* 63: 139-144.

KASUTATUD VEEBIAADDRESSID

ⁱhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=1636

ⁱⁱ<http://www.uniprot.org/uniprot/P12821>

ⁱⁱⁱ<http://www.omim.org/entry/106180>

^{iv}http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=17:61565531-61566531;v=rs4343;vdb=variation;vf=9477

^vhttp://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22766145-22767145;v=rs1800795;vdb=variation;vf=1366681

^{vi}<http://omim.org/entry/102574>

^{vii}<http://www.uniprot.org/uniprot/Q08043>,

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=89

^{viii}http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:66327595-66328595;v=rs1815739;vdb=variation;vf=1382832

^{ix}<http://omim.org/entry/147620?search=rs1800795&highlight=rs1800795>

^xhttp://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:230845294-230846294;v=rs699;vdb=variation;vf=6797

LISA 1

Tabel 1. Valimi subgruppide HWE p-väärtused soolise jaotuvuse põhjal.

Mehed	Võrdl.	J	K	V
p-väärtus (ACE, ACTN3, IL6)	0,49, $1,5 \cdot 10^{-7}$, 1	1, 1, 0,43	0,28, 0,13, 0,45	1, 0,26, 0,82

Naised	Võrdl.	V	K
p-väärtus (ACE, ACTN3, IL6)	1, $2,1 \cdot 10^{-11}$, 0,64	0,71, 0,71, 1	0,06, 0,33, 1

Esindatud spordialad valimi alamgruppides meessoost sportlaste seas: K - kombineeritud, J – jõud, V - vastupidavus. Võrdl.-võrdlusrühm.

Tabel 2. ACE alleelide ja genotüüpide sagedused.

Mehed N=323	Võrdl. N=130	Vastup. N=84	Jõud N=25	Komb. N=84	Naised N=200	Võrdl. N=155	Vastup. N=29	Komb. N=16
I	0,5	0,48	0,46	0,47	I	0,48	0,55	0,5
D	0,5	0,52	0,54	0,53	D	0,52	0,47	0,5
DD	0,26	0,27	0,28	0,31	DD	0,27	0,17	0,38 ¹
ID	0,47	0,5	0,52	0,44	ID	0,5	0,55	0,25
II	0,27	0,23	0,2	0,25	II	0,23	0,28	0,38

Tabel 3. *ACTN3* alleelide ja genotüüpide sagedused.

Mehed N=326	Võrdl. N=130	Vastup. N=87	Jõud N=25	Komb. N=84	Naised N=204	Võrdl. N=158	Vastup. N=29	Komb. N=17
C	0,55	0,61	0,74	0,54 ³	C	0,54	0,55	0,53
T	0,45	0,39	0,26	0,46	T	0,46	0,45	0,47
CC	0,19	0,34 ¹	0,52 ²	0,25 ³	CC	0,16	0,28	0,35
CT	0,72	0,54 ²	0,44 ²	0,58 ¹	CT	0,76	0,55 ¹	0,35 ⁴
TT	0,08	0,11	0,04	0,17	TT	0,08	0,17	0,29 ¹

¹Võrreldes tähistatud genotüüpi võrdlusgrupi sama genotüübiga on $p < 0,05$.

²Võrreldes tähistatud genotüüpi võrdlusgrupi sama genotüübiga on $p < 0,01$.

³Võrreldes tähistatud alleeli/genotüübiga jõu grupi sama alleeliga on $p < 0,05$.

⁴Võrreldes tähistatud genotüüpi võrdlusgrupi sama genotüübiga on $p < 0,001$

Tabel 4. *IL6* alleelide ja genotüüpide sagedused.

Mehed N=321	Võrdl. N=130	Vastup. N=84	Jõud N=24	Komb. N=83	Naised N=213	Võrdl. N=155	Vastup. N=29	Komb. N=29
C	0,51	0,44	0,54	0,48	C	0,49	0,53	0,53
G	0,49	0,56	0,46	0,52	G	0,51	0,47	0,47
CC	0,26	0,2	0,33	0,24	CC	0,23	0,28	0,28
CG	0,5	0,48	0,42	0,48	CG	0,52	0,52	0,52
GG	0,24	0,32	0,25	0,28	GG	0,25	0,21	0,21

Tabel 5. *AGT* polümorfismi sportlaste genotüüpide ja alleelide sagedused.

Mehed N=196	Vastup. N=87	Jõud N=25	Komb. N=84	Naised N=46	Vastup. N=29	Komb. N=17
A	0,56	0,49	0,53	A	0,56	0,57
G	0,44	0,51	0,47	G	0,44	0,37
AA	0,38	0,32	0,38	AA	0,41	0,47
AG	0,41	0,32	0,35	AG	0,45	0,35
GG	0,14	0,36 ¹	0,25	GG	0,14	0,18

¹Võrreldes tähistatud genotüüpi vastupidavuse sama genotüübiga on $p < 0,05$.

TÄNUAVALDUSED

Tahaksin tänada oma juhendajaid Alar Veraksitši pideva toetuse eest ning Ele Pransi praktilises osas abi ja konstruktiivse kriitika eest. Lisaks kaasjuhendajat Ants Kurge heade nõuannete eest. Samuti soovin tänada Eve Unti ja Agnes Mägit, kes aitasid uuringut läbi viia ja neid ka heade nõuannete eest. Tänan ka TÜ Nahahaiguste kliiniku juhatajat, koos vastavate kaastöötajatega Füsioloogia instituudist, kes võimaldasid võrdlusrühma uuringumaterjali. Suured tänud ka toredale TÜ Arstiteaduskonna Füsioloogia instituudi labori kollektiivile.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina Kady Sild
(sünnikuupäev: 23.07.1988),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

AGT, ACE, ACTN3, IL6 GENEETILISTE POLÜMORFISMIDE SEOSTAMINE
SPORTLASTE FÜSIOLOOGILISTE NÄITAJATEGA,

mille juhendaja on Dr. dr(med) Alar Veraksitš,

1.1 reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 27.05.2013