

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

20/1/2021

ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική  
απόδοση

---

Nutrigenetics and nutrigenomics for optimal athletic performance



ΦΟΙΤΗΤΕΣ: Γιάννης Μωραΐτης (71615064)

Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος (71616061)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΑΝΕΛΛΟΥ

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

## Εξεταστική Επιτροπή:

Κανέλλου Αναστασία (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Anastasia Kanellou Digitally signed by Anastasia Kanellou  
Date: 2021.03.10 16:57:00 +02'00'

Χούχουλα Δήμητρα

Dimitra Houhoula Digitally signed by Dimitra Houhoula  
Date: 2021.03.14 18:28:13 +02'00'

Μπατρινού Ανθίμια

Anthimia Aikaterini Batrinou Digitally signed by Anthimia Aikaterini Batrinou  
Date: 2021.03.10 23:23:01 +02'00'

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κάτωθι υπογεγραμμένοι Γιάννης Μωραΐτης με αριθμό μητρώου 71615064 και Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος, με αριθμό μητρώου 71616061 φοιτητές του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνουμε ρητά και υπεύθυνα ότι:

«Είμαστε συγγραφείς αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχαμε για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επιπλέον, απαγορεύεται πρόσβαση στο πλήρες κείμενο της εργασίας μας για χρονικό διάστημα 12 μηνών, όπως προσδιορίζεται στο επισυναπτόμενο κείμενο Πολιτικές του Ιδρυματικού Αποθετηρίου «Πολυνόη». Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες κάναμε χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνουμε ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από εμάς αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μας, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μας ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μας».

Οι Δηλούντες



Anastasia Kanellou Digitally signed by Anastasia Kanellou  
Date: 2021.03.14 20:34:37 +02'00'

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	8
Abstract .....	9
Εισαγωγή.....	10
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> : Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στην αθλητική απόδοση.....	13
1.1. Εισαγωγή.....	13
1.2. Μικροθρεπτικά-Βιοδραστικά συστατικά.....	16
1.2.1. Καφεΐνη.....	16
1.2.2. Βιταμίνη Α.....	20
1.2.3. Μικροθρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με την αναιμία: Σίδηρος, φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12 .....	22
1.2.3.1. Φυλλικό οξύ.....	23
1.2.3.2. Υπερφόρτωση σιδήρου .....	24
1.2.3.3. Χαμηλή κατάσταση σιδήρου .....	25
1.2.3.4. Βιταμίνη B12 .....	26
1.2.4. Βιταμίνη C .....	26
1.2.5. Βιταμίνη D .....	28
1.2.6. Ασβέστιο .....	29
1.2.7. Χολίνη .....	30
1.2.8. Μακροθρεπτικά συστατικά και σύνθεση σώματος.....	32
1.2.8.1. Πρωτεΐνη .....	33
1.2.8.2. Υδατάνθρακες .....	35
1.2.8.3. Διαιτητικό λίπος.....	36
1.2.8.4. Μονοακόρεστα λιπαρά.....	37
1.2.8.5. Κορεσμένα και πολυακόρεστα λιπαρά .....	37
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> : Γονίδια που σχετίζονται με αθλητές δύναμης.....	39
2.1. Εισαγωγή.....	39
2.1.1. ACE rs4646994 D αλληλόμορφο .....	41
2.1.2. ACVR1B rs2854464 A αλληλόμορφο.....	42
2.1.3. ACTN3 rs1815739 C αλληλόμορφο (Arg577).....	42
2.1.4. ADRB2 rs1042713 G αλληλόμορφο (Gly16) και rs1042714 G αλληλόμορφο (27Glu).....	43
2.1.5. AGT rs699 C αλληλόμορφο (235Thr).....	44
2.1.6. AGTR2 rs11091046 A αλληλόμορφο .....	44
2.1.7. AMPD1 rs17602729 C αλληλόμορφο (Gln12) .....	45

2.1.8. ARHGEF28 rs17664695 G αλληλόμορφο.....	46
2.1.9. CACNG1 rs1799938 A αλληλόμορφο (196Ser) .....	46
2.1.10. CALCR rs17734766 G αλληλόμορφο.....	46
2.1.11. CKM rs8111989 G αλληλόμορφο.....	47
2.1.12. CLSTN2 rs2194938 C αλληλόμορφο.....	48
2.1.13. CNDP1 rs2887 A, rs2346061 C αλληλόμορφα και CNDP2 rs3764509 G αλληλόμορφο .....	48
2.1.14. CNTFR rs41274853 T αλληλόμορφο .....	49
2.1.15. COTL1 rs7458 T αλληλόμορφο.....	49
2.1.16. DMD rs939787 T αλληλόμορφο .....	49
2.1.17. EPAS1 rs1867785 G και rs11689011 C αλληλόμορφα .....	50
2.1.18. FOCAD rs17759424 C αλληλόμορφο.....	50
2.1.19. Γενετικοί δείκτες Folate-pathway (MTHFR rs1801131 C αλληλόμορφο, MTR rs1805087 G αλληλόμορφο και MTRR rs1801394 G αλληλόμορφο).....	51
2.1.20. GABRR1 rs282114 A αλληλόμορφο .....	52
2.1.21. GALNT13 rs10196189 G αλληλόμορφο.....	52
2.1.22. GPC5 rs852918 T αλληλόμορφο .....	53
2.1.23. HIF1A rs11549465 T αλληλόμορφο (582Ser) .....	53
2.1.24. HSD17B14 rs7247312 G αλληλόμορφο .....	54
2.1.25. IGF1 rs35767 T αλληλόμορφο και IGF1R rs1464430 C αλληλόμορφο .....	54
2.1.26. IGF2 rs680 G αλληλόμορφο .....	55
2.1.27. IL1RN rs2234663 IL1RN * 2 αλληλόμορφο .....	55
2.1.28. IL6 rs1800795 G αλληλόμορφο .....	56
2.1.29. IP6K3 rs6942022 C αλληλόμορφο.....	57
2.1.30. MCT1 rs1049434 T αλληλόμορφο.....	57
2.1.31. MED4 rs7337521 T αλληλόμορφο.....	58
2.1.32. MPRIP rs6502557 A αλληλόμορφο.....	58
2.1.33. Δείκτες MtDNA .....	59
2.1.34. NOS3 rs2070744 T αλληλόμορφο και rs1799983 G αλληλόμορφο (Glu298).....	60
2.1.35. NRG1 rs17721043 A αλληλόμορφο.....	60
2.1.36. PPARA rs4253778 C αλληλόμορφο .....	61
2.1.37. PPARG rs1801282 G αλληλόμορφο (12Ala).....	61

2.1.38. PPARGC1A rs8192678 A αλληλόμορφο (482Ser) και PPARGC1B rs10060424 C αλληλόμορφο .....	62
2.1.39. RC3H1 rs767053 G αλληλόμορφο .....	63
2.1.40. SOD2 rs4880 C αλληλόμορφο (Ala16) .....	63
2.1.41. SUCLA2 rs10397 A αλληλόμορφο .....	64
2.1.42. TPK1 rs10275875C αλληλόμορφο .....	64
2.1.43. TRHR rs7832552 T αλληλόμορφο .....	65
2.1.44. UCP2 rs660339 C αλληλόμορφο (Ala55) .....	65
2.1.45. WAPL rs4934207 C αλληλόμορφο .....	66
2.1.46. ZNF423 rs11865138 C αλληλόμορφο .....	66
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> : Γενετικό προφίλ αθλητών αντοχής .....	68
3.1. Εισαγωγή .....	68
3.2. Παραλλαγές γονιδίων που προσδιορίζονται στις GWASs .....	72
3.3. Γενετικοί δείκτες για την κατάσταση αθλητή αντοχής .....	76
3.3.1. AGT rs699 Met268 Αλληλόμορφο .....	76
3.3.2. CHRNA3 rs4950 G Αλληλόμορφο .....	76
3.3.3. CNBP2 rs6566810 A Αλληλόμορφο .....	77
3.3.4. GSTP1 rs1695 105Val Αλληλόμορφο .....	77
3.3.5. IL6 rs1800795 C Αλληλόμορφο .....	78
3.3.6. TTN rs10497520 T Αλληλόμορφο .....	78
3.4. Οι περισσότεροι μελετημένοι δείκτες .....	79
3.4.1. ACE rs4646994 I Αλληλόμορφο .....	79
3.4.2. ACTN3 rs1815739 577X Αλληλόμορφο .....	80
3.4.3. ADRB2 rs1042713 16 Arg Αλληλόμορφο .....	80
3.4.4. AQP1 rs1049305 C Αλληλόμορφο .....	81
3.4.5. AMPD1 rs17602729 Gln12 Αλληλόμορφο .....	82
3.4.6. BDKRB2 29 Αλληλόμορφο .....	82
3.4.7. COL5A1 rs12722 T Αλληλόμορφο .....	83
3.4.8. GABPB1 rs12594956 A και rs7181866 G Αλληλόμορφο .....	84
3.4.9. HFE rs1799945 63Asp Αλληλόμορφο .....	85
3.4.10. KCNJ11 rs5219 Glu23 Αλληλόμορφο .....	85
3.4.11. MCT1 rs1049434 Glu490 Αλληλόμορφο .....	86
3.4.12. MtDNA Η απλοομάδα και Κ απλοομάδα (δυσμενής) .....	87
3.4.13. PPARA rs4253778 G Αλληλόμορφο .....	87
3.4.14. PPARD rs2016520 C Αλληλόμορφο .....	88

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση	
3.4.15. PPARGC1A rs8192678 Gly482 Αλληλόμορφο .....	89
3.4.16. VEGFR2 rs1870377 472Gln Αλληλόμορφο .....	90
3.4.17. UCP2 rs660339 55Val Αλληλόμορφο .....	90
3.4.18. UCP3 rs1800849 T Αλληλόμορφο .....	91
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Η επίδραση των γονιδιακών πολυμορφισμών στην προπόνηση αντίστασης.....</b>	<b>92</b>
4.1. Εισαγωγή .....	92
4.2. Γενετικοί δείκτες που σχετίζονται με την απόκριση στην προπόνηση αντίστασης .....	93
4.2.1. Γονότυπος ACE I/D .....	93
4.2.2. Γονότυπος ACTN3 R577X μόνος και σε συνδυασμό με τον γονότυπο ACE I/D .....	95
4.2.3. Γονότυπος IGF-1.....	96
4.2.4. Ιντερλευκίνη-15 και υποδοχέας Ιντερλευκίνης-15.....	97
4.2.5. Γονότυπος CCL2 και CCR2.....	98
4.2.6. Γονότυπος MSTN .....	99
4.2.7. Γονότυπος B2BRK.....	100
4.2.8. Γονότυπος PTK2.....	101
4.2.9. Γονότυπος CNTF .....	101
4.3. Βαθμολόγηση γενετικών πολυμορφισμών για πλήρη χρησιμότητα στην προπόνηση .....	102
<b>Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>: Άσκηση και μεθυλίωση του DNA.....</b>	<b>105</b>
5.1. Εισαγωγή.....	105
5.2. Επισκόπηση των Επιγενετικών Μηχανισμών.....	106
5.2.1. Μεθυλίωση DNA .....	106
5.2.2. Τροποποιήσεις ιστόνης.....	108
5.2.3. Μεθυλίωση του DNA των σκελετικών μυών και ρύθμιση ενζύμων σε απόκριση προς την άσκηση.....	111
5.2.4. Τροποποιήσεις ιστονών των σκελετικών μυών και ρύθμιση ενζύμων σε απόκριση προς την άσκηση.....	114
5.2.5. Άσκηση-μεσολάβηση επιγενετικών μεταβολών σε άλλους ιστούς.....	116
5.2.6. Μεταβολισμός σκελετικού μύος και επιγενετικές αλληλεπιδράσεις και ο δυναμικός τους ρόλος σε προσαρμοστικές αποκρίσεις της άσκησης.....	117
5.2.7. Επιγενετικές θεραπείες για την προσαρμογή άσκησης .....	120
<b>Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>: Συσχετισμός γενετικής με μυοσκελετικούς τραυματισμούς.....</b>	<b>122</b>
6.1. Εισαγωγή.....	122

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

6.1.1. Γονίδια κολλαγόνου τύπου I και τραυματισμοί μαλακών σκελετικών ιστών .....	123
6.1.2. Τραυματισμοί μαλακών ιστών και Χρωμόσωμα 9 .....	124
6.1.3. Άλλα γονίδια μεσοκυττάριας ουσίας.....	126
6.1.4. Μεταλλοπρωτεΐνάσες μεσοκυττάριας ουσίας και ADAMTS.....	126
6.2. Βιταμίνη C και σχηματισμός κολλαγόνου .....	128
6.2.1. Συμπληρώματα βιταμίνης C και κολλαγόνου για την υγεία του συνδετικού ιστού .....	129
6.2.2. Γενετική παραλλαγή, βιταμίνη C και τραυματισμοί του συνδετικού ιστού.....	130
<b>Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>: Εφαρμοσμένη Διατροφογενετική - διατροφικές παρεμβάσεις.....</b>	<b>132</b>
7.1 Εισαγωγή.....	132
7.2 Αθλητές Αντοχής.....	132
7.3 Αθλητές δύναμης.....	134
7.4 Εμπλεκόμενα γονίδια στις διατροφικές συστάσεις αθλητών αντοχής - δύναμης .....	136
7.5 Διατροφικές παρεμβάσεις για αποκατάσταση τραυματισμών .....	138
7.5.1 Διατροφικές παρεμβάσεις βάση γονιδίων .....	139
<b>Συμπεράσματα.....</b>	<b>142</b>
<b>Βιβλιογραφία-Αναφορές.....</b>	<b>145</b>



## Περίληψη

Η Διατροφή είναι ο μοναδικός περιβαντολλογικός παράγοντας που μπορούμε να ελέγξουμε απόλυτα, καθώς μας συντροφεύει καθόλη την διάρκεια της ζωής μας. Παρόλα αυτά, η διατροφική εκπαίδευση της πληθυσμιακής πλειοψηφίας είναι ελλιπής. Ωστόσο, το φαινόμενο αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με την απόκτηση γνώσεων στον διατροφικό τομέα, σε συνδυασμό με την ερμηνεία των προυπάρχοντων πληροφοριών σχετικά με την αποκωδικοποίηση του ανθρωπίνου γονιδιώματος.

Στο Κεφάλαιο 1, αναφέρονται διάφορες γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν την απόκριση σε ποικίλα μικροθρεπτικά, μακροθρεπτικά, καθώς και σε βιοδραστικά συστατικά (π.χ. καφεΐνη), τα οποία λαμβάνονται μέσω της διατροφής.

Στο Κεφάλαιο 2, παρουσιάζονται 69 δείκτες που σχετίζονται με την κατάσταση του αθλητή ισχύος/δύναμης.

Στο Κεφάλαιο 3, εξετάζονται 100 γενετικοί δείκτες που σχετίζονται με την αντοχή και συνδέονται με την κατάσταση των αθλητών υψηλού επιπέδου.

Στο Κεφάλαιο 4, συνοψίζεται έρευνα σχετικά με την γενετική και τις αποκρίσεις του κάθε ατόμου στην προπόνηση αντίστασης.

Στο Κεφάλαιο 5, γίνεται μια επισκόπηση των επιγενετικών μηχανισμών και διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μεταβολισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης και της επιγενετικής ρύθμισης.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 6, παρατίθενται γονιδιακές παραλλαγές που σχετίζονται με συγκεκριμένους μυοσκελετικούς τραυματισμούς των μαλακών ιστών, αλλά και τα πιθανά οφέλη από την πρόσληψη συμπληρωμάτων βιταμίνης C και κολλαγόνου για την υγεία του συνδετικού ιστού.

Λέξεις κλειδιά: διατροφογενετική, διατροφογενωμική, αθλητική απόδοση, μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs), επιγενετική, δύναμη, αντοχή, προπόνηση αντίστασης, θρεπτικά συστατικά, γενετικοί δείκτες, μυοσκελετικοί τραυματισμοί, αθλητική γενετική, μελέτες GWAS, κατάσταση αθλητή, ανθρώπινο γονιδίωμα, εξατομικευμένη διατροφή, υγεία.

## **Abstract**

Nutrition is the only environmental factor that we can completely control and that accompanies us throughout our lives. However, the nutritional education of the majority of the population is incomplete. However, this phenomenon can be addressed by gaining knowledge in the field of nutrition in combination with the interpretation of pre-existing information on the decoding of the human genome.

In Chapter 1 mention several genetic variants that affect the response to various micronutrients, macronutrients, and bioactive ingredients (eg caffeine), which are obtained through diet.

In Chapter 2, presented 69 indicators associated with the condition of athlete's power/strength.

Chapter 3 examined 100 genetic markers related to endurance and connected with the status of high-level athletes.

Chapter 4 summarized research on the genetics and responses of each individual person in resistance training.

In Chapter 5, an overview of epigenetic mechanisms is provided, as well as the investigation of possible interactions between metabolism during exercise and epigenetic regulation.

Finally, Chapter 6 lists the genetic variants associated with specific soft tissue musculoskeletal injuries, as well as the potential benefits of taking vitamin C and collagen supplements for connective tissue health.

Keywords: nutrigenetics, nutrigenomics, athletic performance, singenucleotide polymorphisms (SNPs), epigenetic, strength, endurance, resistance training, nutrients, genetic markers, musculoskeletal injuries, sports genetics, GWAS studies, athlete Status, human genome, personalized nutrition, health.

## Εισαγωγή

Από τα αρχαία χρόνια, είχε υποστηριχθεί η διατροφή ως απαραίτητη προϋπόθεση για τη διατήρηση μιας καλής υγείας. Σύμφωνα με τα λεγόμενα του Ιπποκράτη, γνωστό ως πατέρα της ιατρικής, "Η τροφή είναι το φάρμακό σου και το φάρμακό σου η τροφή σου". Οι παρατηρήσεις του οδήγησαν σε συσχετιστικά στοιχεία μεταξύ της διατροφής και της υγείας, επισημαίνοντας πως τα τρόφιμα μπορούν να παρεμβαίνουν στη φυσιολογία του σώματός μας δρώντας όχι μόνο ως πάροχος ενέργειας, αλλά ως διαμορφωτής της ισορροπίας υγείας/ασθενειών με διαφορετικό τρόπο για κάθε άτομο. Κατά κάποιο τρόπο μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομος της σύγχρονης διατροφικής γονιδιωματικής.

Το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) είναι ένα χημικό μακρομόριο και συγκεκριμένα νουκλεϊκό οξύ, που αποτελεί το γενετικό υλικό όλων των ζωντανών οργανισμών. Δομική μονάδα του αποτελούν τα νουκλεοτίδια, τα οποία περιέχουν μία από τις τέσσερις πιθανές αζωτούχες βάσεις: κυτοσίνη C, γουανίνη G, αδενίνη A, θυμίνη T. Στο DNA περιέχονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια. Το ανθρώπινο γονιδίωμα εκτιμάται ότι αποτελείται από 30.000 επιβεβαιωμένα γονίδια, εκ των οποίων 40 με 50 γονίδια σχετίζονται με την διατροφή. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Singlenucleotide polymorphisms-SNPs) είναι αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA, όπου μία βάση αντικαθίσταται από άλλη. Η ονοματολογία των SNPs καθορίζεται μέσω του κωδικού αριθμού αναγνώρισης rs. Τα SNPs είναι συνηθισμένες μεταλλάξεις και υπάρχουν φυσιολογικά στο DNA κάθε ατόμου. Υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια SNPs στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ένας ή περισσότεροι «μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί» (SNPs) μπορεί να καθορίζουν μια σειρά από χαρακτηριστικά όπως τον βαθμό απόκρισής σε μια φαρμακευτική αγωγή, τις πιθανότητες εκδήλωσης συγκεκριμένων ασθενειών, την ευαισθησία απέναντι σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες (όπως είναι οι τοξίνες) και ακόμα την επιρρέπεια σε μολύνσεις.

Η σχετικά πρόσφατη επιστήμη της διατροφογενετικής (2001) μελετά τον τρόπο με τον οποίο ορισμένοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) σε γονίδια, που σχετίζονται με τον μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών, μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που αντιδρά ο κάθε οργανισμός στις τροφές και τα συστατικά αυτών.

Αντίστοιχα, η διατροφογενωμική είναι η επιστήμη που ερευνά κατά πόσο η λειτουργία και έκφραση των γονιδίων μας επηρεάζεται από τα θρεπτικά συστατικά.

Στην ουσία πρόκειται για τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος, κάθε μία από τις οποίες εστιάζει σε έναν διαφορετικό παράγοντα. Η διατροφογενετική εστιάζει στον ρόλο των γονιδίων, ενώ η διατροφογενωμική στον ρόλο των θρεπτικών συστατικών. Είναι θεμελιώδες να θεωρηθεί ότι αν και τα θρεπτικά συστατικά δρουν ρυθμίζοντας ορισμένες φυσιολογικές λειτουργίες, κάθε άτομο αποκρίνεται διαφορετικά ανάλογα με τα γονοτυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του. Επομένως, απώτερος στόχος των δύο επιστημών είναι η πλήρης κατανόηση των συσχετισμών μεταξύ διατροφής, γονιδίων και ασθενειών, ώστε να σχεδιαστεί η εξατομικευμένη διατροφή ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο και τις ατομικές ανάγκες του καθενός. Η διατροφογενετική ανάλυση πραγματοποιείται με την απομόνωση του DNA από δείγμα σάλιου. Η δειγματοληψία σιελογόνων κυττάρων είναι εντελώς ανώδυνη και γίνεται με την απλή τριβή του εσωτερικού της παρειάς από ένα βαμβακοφόρο στυλέο (swabs). Αυτή η μέθοδος είναι πολύ εύκολη, γρήγορη, ασφαλής και δεν αποτελεί πηγή μόλυνσης ούτε χρήζει ιδιαίτερης μεταχείρισης. Σήμερα χρησιμοποιούνται γονιδιωματικά εργαλεία, όπως ποσοτικές τεχνικές (RT-PCR) και υψηλής πυκνότητας μικροσυστοιχία και άλλες τεχνικές, που είναι εξοπλισμένα με προηγμένα συστήματα πληροφορικής προσανατολισμένα στη βιολογία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν, για να δημιουργήσουν δίκτυα αλληλεπίδρασης θρεπτικών συστατικών και γονιδίων.

Μία από τις πιο αποτελεσματικές εφαρμογές της διατροφικής γονιδιωματικής αφορά την βελτίωση της αθλητικής απόδοσης. Οι συστηματικές έντονες προπονήσεις, καθώς και οι υψηλές απαιτήσεις για την απόδοση του αθλητή οδηγούν σε μεγάλη επιβάρυνση του οργανισμού, τόσο πνευματικά όσο και σωματικά. Ο σημερινός αθλητής, προκειμένου να μεγιστοποιήσει την ανάπτυξη των μυών, τις αθλητικές επιδόσεις, καθώς και να βελτιστοποιήσει την αποκατάσταση του από τις συνεχόμενες προπονήσεις, πρέπει να συνδυάσει τη σωματική δραστηριότητα με ένα εξατομικευμένο διατροφικό πρόγραμμα. Συγκεκριμένα, οι επιδράσεις μεταξύ γονιδίων και θρεπτικών συστατικών μπορούν να επηρεάσουν την ποσότητα και τον τύπο των θρεπτικών ουσιών που καταναλώνονται με τα τρόφιμα και, στη συνέχεια, τις σωματικές αποδόσεις του αθλητή.

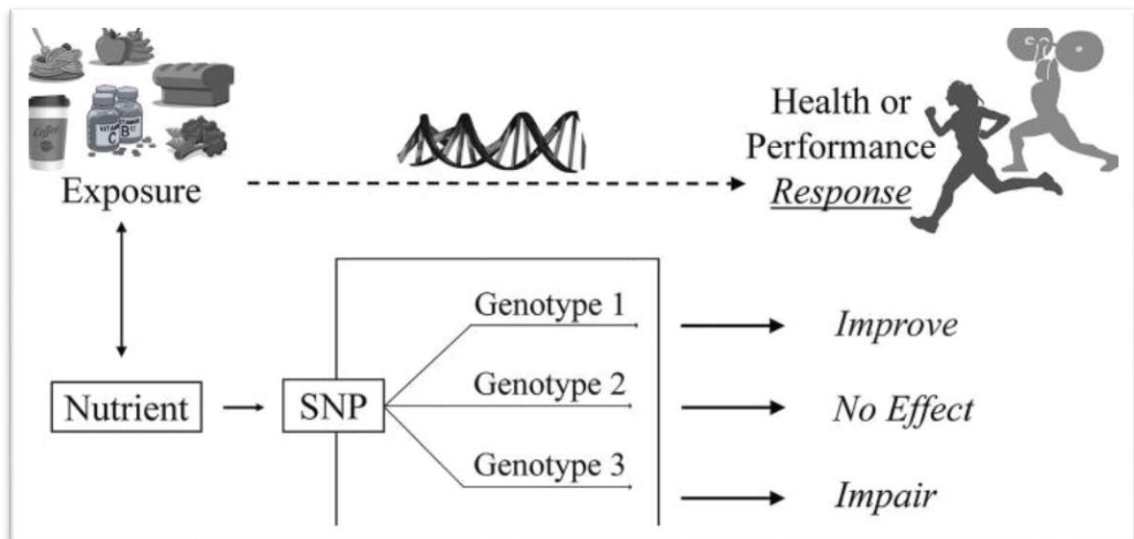
Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας μέσω της ανασκόπησης διεθνούς βιβλιογραφίας είναι η παρουσίαση των κύριων γονιδίων που σχετίζονται με το προφίλ ενός αθλητή δύναμης ή ενός αθλητή αντοχής, καθώς και ο συσχετισμός των διαφορετικών γονότυπων με τον μεταβολισμό μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών.

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στην αθλητική απόδοση

### 1.1. Εισαγωγή

Η απόδοση των αθλητών επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή, αλλά έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα ανταποκρίνονται διαφορετικά στα ίδια τα τρόφιμα, τα θρεπτικά συστατικά, καθώς και τα συμπληρώματα που καταναλώνονται. Για τον λόγο αυτό, η ιδέα του one-size-fits-all δεν πρέπει να εφαρμόζεται για τους αθλητές, οι οποίοι στοχεύουν σε υψηλές αποδόσεις σε ένα ανταγωνιστικό επίπεδο. Αυτή η δήλωση υποστηρίχθηκε από το Αμερικάνικο Κολέγιο Αθλητικής Ιατρικής, την Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας και Διαιτολόγους του Καναδά οι οποίοι έθεσαν την σημασία ενός εξατομικευμένου αθλητικού προγράμματος διατροφής ανάλογα με τις ατομικές τους ανάγκες. Οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν την απόκριση σε διάφορα μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά, καθώς και σε βιοδραστικά (π.χ. καφεΐνη). Έτσι λοιπόν, παρακάτω γίνεται αναφορά στα πιο σημαντικά συστατικά που λαμβάνονται μέσω διατροφής και οι διαφορετικές αποκρίσεις λόγω γενετικών παραλλαγών, οι οποίες βασίζονται σε προηγούμενη έρευνα.



Εικόνα 1. (Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance)

Η προσέγγιση της διατροφογενωμικής στη αθλητική διατροφή. Ένας αθλητής εκτίθεται σε τροφή, ποτό, θρεπτικό συστατικό ή βιοδραστικά. Μια γενετική παραλλαγή όπως ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) που σχετίζεται με αυτήν την

έκθεση, τροποποιεί την απαίτηση ή την απόκριση του ατόμου σε αυτήν την έκθεση. Η μοναδική απόκρισή τους εξαρτάται από την έκδοση του γονιδίου ή του «γονότυπου». Για παράδειγμα, στο CYP1A2 rs726551 SNP, τα άτομα με τον γονότυπο AA (γρήγοροι μεταβολιστές) βιώνουν θετική ή «βελτιωμένη» απόκριση (δηλ. απόδοση) στην καφεΐνη. Άτομα με το γονότυπο CYP1A2 AC ή CC δεν έχουν καμία επίδραση ή μειωμένη απόδοση, αντίστοιχα, από τη χρήση καφεΐνης (Guest N et al 2018).

## Πίνακας I

Τροποποίηση της σχέσης μεταξύ διαφόρων παραγόντων διατροφής και συσχετιζόμενων αποτελεσμάτων με την απόδοση μέσω γενετικών παραλλαγών.

Γονίδιο (αριθμός rs)	Λειτουργία	Διαιτητικός παράγοντας	Διατροφικές πηγές	Αποτέλεσμα που σχετίζεται με την απόδοση
CYP1A2 (rs726551)	Κωδικοποιεί το ένζυμο του ήπατος CYP1A2: μεταβολίζει την καφεΐνη, προσδιορίζει τα άτομα ως γρήγορους ή αργούς μεταβολιστές	Καφεΐνη	Καφές, τσάι, σόδα, ενεργειακά ποτά, συμπληρώματα καφεΐνης	Καρδιαγγειακή υγεία, αντοχή (7-10)
ADORA2A (rs5751876)	Ρυθμίζει τη ζήτηση οξυγόνου του μυοκαρδίου και αυξάνει τη στεφανιαία κυκλοφορία μέσω αγγειοδιαστολής	Καφεΐνη	Καφές, τσάι, σόδα, ενεργειακά ποτά, συμπληρώματα καφεΐνης	Επαγρύπνηση όταν είστε κουρασμένοι, ποιότητα ύπνου (11-14)
BCMO1 (rs11645428)	Μετατρέπει την προβιταμίνη A καροτενοειδών σε βιταμίνη A	Βιταμίνη A	ερυθρός τόνος, τυρί σκληρό κατσικίσιο, αυγά, σκουμπρί, καρότα, γλυκοπατάτα	Αντιληπτικο-κινητικές δεξιότητες και ασυλία (15-20)
MTHFR (rs1801133)	Παράγει το ένζυμο μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή, το οποίο εμπλέκεται στην μετατροπή του φυλικού οξέος και του φυλλικού οξέος στην βιολογικά ενεργή μορφή τους, L-μεθυλοφολικό	Φυλλικό οξύ	Edamame, συκώτι κοτόπουλου, φακές, σπαράγγια, μούρα φασόλια, λάχανο, αβοκάντο	Κίνδυνος μεγαλοβλαστικής αναιμίας και υπερομοκυστεϊναιμίας (21-24)
HFE (rs1800562 και rs1799945)	Ρυθμίζει την πρόσληψη εντερικού σιδήρου	Σίδηρος	Βόειο κρέας, κοτόπουλο, ψάρι, κρέατα οργάνων (σίδηρος αίματος); αμύγδαλα,	Κληρονομική αιμοχρωμάτωση (25-27)

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

			μαϊντανός, σπανάκι (μη αιμικός σίδηρος)	
TMPRSS6 (rs4820268), TFR2 (rs7385804), TF (rs3811647)	Ρυθμίζει την πεπτιδική ορμόνη, την ηψιδίνη, η οποία ελέγχει την απορρόφηση σιδήρου	Σίδηρος	Βόειο κρέας, κοτόπουλο, ψάρι, κρέατα οργάνων (αιμικός σίδηρος), αμύγδαλα, μαϊντανός, σπανάκι (μη αιμικός σίδηρος)	Κίνδυνος αναιμίας με ανεπάρκεια σιδήρου (28-33)
FUT2 (rs602662)	Συμμετέχει στη μεταφορά και απορρόφηση κυττάρων βιταμίνης B12	Βιταμίνη B12	Μαλάκια, στρείδια, ρέγγα, μαγιά διατροφής, βόειο κρέας, σολομό	Μεγαλοβλαστική αναιμία και υπερομοκυστεϊναμία (34)
GSTT1 (Ins/Del)	Παίζει ρόλο στη χρήση της βιταμίνης C μέσω των ενζύμων της γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης	Βιταμίνη C	Κόκκινες πιπεριές, φράουλες, ανανάς, πορτοκάλια, μπρόκολο	Κυκλοφορούν επίπεδα ασκορβικού οξέος και μειώνεται η παραγωγή ROS που προκαλείται από άσκηση (35,36)
GC (rs2282679) και CYP2R1 (rs10741657)	Το GC κωδικοποιεί πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D, που εμπλέκεται στη σύνδεση και μεταφορά της βιταμίνης D στους ιστούς Το CYP2R1 κωδικοποιεί το ένζυμο βιταμίνη D 25-υδροξυλάση που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της βιταμίνης D.	Βιταμίνη D	Σολομός, λευκά ψάρια, πέστροφα, υπόγλωσσα, γάλα	Επίπεδα κυκλοφορίας 25 (OH) D που επηρεάζουν την ανοσία, την υγεία των οστών, τη φλεγμονή, την προπόνηση δύναμης και την ανάρρωση (37-41)
GC (rs7041 και rs4588)	Το GC κωδικοποιεί πρωτεΐνη που δεσμεύει τη βιταμίνη D, που εμπλέκεται στη σύνδεση και μεταφορά της βιταμίνης D στους ιστούς. Η βιταμίνη D απαιτείται για την απορρόφηση του ασβεστίου.	Ασβέστιο	Γιαούρτι, γάλα, τυρί, σκληρό tofu, κονσέρβες σολομού (με οστά), edamame	Κίνδυνος κατάγματος οστού/στρες, μυϊκή συστολή, νευρική αγωγή, πήξη αίματος (38-41)
PEMT (rs12325817)	Συμμετέχει στη σύνθεση ενδογενούς χολίνης μέσω της οδού N-μεθυλτρανσφεράσης της ηπατικής φωσφατιδυλαιθανολαμίνης	Χολίνη	Αυγά, βόειο κρέας, πουλερικά, ψάρια, γαρίδες, μπρόκολο, σολομός	Μυϊκή ή ηπατική βλάβη, μειωμένοι νευροδιαβιβαστές (42-45)



MTHFD1 (rs2236225)	Κωδικοποιεί πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε δραστικές δράσεις ενζύμου που σχετίζονται με το μεταβολικό χειρισμό της χολίνης και του φυλλικού οξέος	Φυλλικό οξύ /Χολίνη	Φολικό οξύ: Edamame, συκώτι κοτόπουλου, φακές, σπαράγγια, φασόλια, λάχανο, αβοκάντο Χολίνη: Αυγά, βόειο κρέας, πουλερικά, ψάρια, γαρίδες, μπρόκολο, σολομός	Μυϊκή ή ηπατική βλάβη, μειωμένοι νευροδιαβιβαστές (44,45)
FTO (rs1558902/ rs9939609)	Ακριβής απροσδιόριστη λειτουργία. παίζει ρόλο στο μεταβολισμό και συνδέεται με συνέπεια με το βάρος, τον ΔΜΣ και τη σύνθεση του σώματος	Πρωτεΐνη/ Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα: Πολυακόρεσ τα Λιπαρά Οξέα	Πρωτεΐνες: κοτόπουλο, βόειο κρέας, tofu, σολομός, τυρί cottage, φακές, γάλα, ελληνικό γιαούρτι	Βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος (46,47)
TCF7L2 (rs7903146)	Συμμετέχει στην έκφραση του σωματικού λίπους	Λιπαρά	Ξηροί καρποί/ σπόροι, βούτυρο, έλαια, τυρί, κόκκινο κρέας, γαλακτοκομικ ά με υψηλή περιεκτικότητ α σε λιπαρά	Βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος (48,49)
PPARγ2 (rs1801282)	Ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων	Μονοακόρεσ τα Λιπαρά Οξέα	Ξηροί καρποί, βούτυρο αμυγδάλου, φυστικοβούτυ ρο, ελαιόλαδο, έλαιο canola, σησαμέλαιο	Βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος (50)

## 1.2. Μικροθρεπτικά-Βιοδραστικά συστατικά

### 1.2.1. Καφεΐνη

Ποικίλες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση της καφεΐνης ως συμπληρώματος στην απόδοση στην άσκηση, αλλά θεωρείται ότι υπάρχουν πολλές διαφορές μεταξύ ατόμων όσον αφορά την ισχύ αυτών των επιδράσεων (Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE 2009) ή την απουσία αυτών (Roelands B, Buysse L 2011), όταν συγκρίνεται με ένα εικονικό φάρμακο (placebo). Αυτές οι διαφορές φαίνεται ότι παρουσιάζονται λόγω της

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
ποικιλίας στα γονίδια όπως CYP<sub>1A2</sub> και πιθανόν ADORA<sub>2</sub>, τα οποία σχετίζονται με τον  
μεταβολισμό της καφεΐνης, την ευαισθησία και την απόκριση (Yang A, Palmer AA  
2010).

Πάνω από το 95% της καφεΐνης μεταβολίζεται από το CYP<sub>1A2</sub> ένζυμο το οποίο  
κωδικοποιείται από το CYP<sub>1A2</sub> γονίδιο (Begas E, Kouvaras E, Tsakalof A, Papakosta  
S 2007). Το -163A>C (rs762551) SNP έχει δείξει ότι αλλάζει την δραστικότητα του  
CYP<sub>1A2</sub> ενζύμου (Ghotbi R, Christensen M 2007), και έχει χρησιμοποιηθεί για να  
διαγνωσθούν άτομα ως “γρήγοροι” ή “αργοί” μεταβολιστές της καφεΐνης. Άτομα με  
AC ή CC γονότυπο θεωρούνται αργοί μεταβολιστές και έχουν υψηλό ρίσκο για  
έμφραγμα του μυοκαρδίου (Cornelis MC 2006), υπέρταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση  
(Palatini P, Ceolotto G 2009, Soares RN, Schneider A 2018) και προδιαβήτη (Palatini  
P, Benetti E 2015), με υψηλή κατανάλωση καφεΐνης, ενώ αυτοί με AA γονότυπο  
(γρήγοροι μεταβολιστές) δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αυτούς τους κινδύνους.

Η μεγαλύτερη έρευνα για την καφεΐνη και την επίδρασή της στην άσκηση μέχρι σήμερα  
(Guest N, Corey P 2018), εξέτασε κατά πόσο η καφεΐνη επηρέασε την απόδοση σε  
άνδρες ποδηλατιστές σε μία κούρσα 10km. Δημιουργήθηκαν 3 ομάδες μεταξύ των  
αθλητών. Η πρώτη ομάδα έλαβε 0mg, η δεύτερη 2mg και η τρίτη 4mg καφεΐνης ανά  
κιλό σωματικού βάρους. Βρέθηκε 3% βελτίωση στον χρόνο των ποδηλατιστών που  
έλαβαν 4mg/kg καφεΐνης, το οποίο έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που  
χρησιμοποιούσαν παρόμοιες δόσεις (Ganio MS, Klau JF 2009, Desbrow B, Biddulph  
C 2012). Από τους ποδηλάτες, αυτοί με AA γονότυπο παρουσίασαν μία βελτίωση 6,8%  
στον χρόνο τους, που είναι κατά 2-4% μεγαλύτερη από προηγούμενες μελέτες (Ganio  
MS, Klau JF 2009, Desbrow B, Biddulph C 2012, Bortolotti H, Altimari LR 2014). Οι  
ποδηλάτες με AC γονότυπο δεν είχαν καμία αλλαγή στην βελτίωση σε κάθε μια από  
τις δόσεις καφεΐνης. Τέλος οι ποδηλάτες με CC γονότυπο που έλαβαν 4mg/kg είχαν  
μείωση στην απόδοση κατά 13,7%.

Κάποιες προηγούμενες έρευνες τύπου αντοχής είτε δεν παρατήρησαν καμία επίδραση  
του γονιδίου CYP<sub>1A2</sub> σε ασκήσεις που έγιναν μετά από δόση καφεΐνης (Algrain HA et  
al, 2016., Salinero JJ et al 2017) είτε παρατήρησαν οφέλη μόνο στους αργούς  
μεταβολιστές (Pataky MW et al 2016). Κάποιοι λόγοι που μπορούν να εξηγήσουν τις  
ασυμφωνίες αυτές ανάμεσα στις έρευνες είναι: μικρό δείγμα ατόμων (<20), απουσία  
ατόμων με CC γονότυπο (Pataky MW et al 2016, Salinero JJ et al 2017), μικρότερη

διαδρομή κούρσας, άλλο είδος άσκησης (πχ δύναμη). Οι επιδράσεις του γονότυπου στην επίδοση είναι πιο εμφανή σε ασκήσεις μεγάλης διάρκειας ή σε περιπτώσεις συσσωρευμένης κόπωσης (αερόβια ή μυϊκή αντοχή) (Doherty M et al 2004). Οι γρήγοροι μεταβολιστές μπορούν γρήγορα να μεταβολίσουν την καφεΐνη αποκομίζοντας τα οφέλη των μεταβολιτών καθώς εξελίσσεται η άσκηση, ή να παρακάμπτουν τη μικρή διάρκεια των αρνητικών επιπτώσεων (στα αρχικά στάδια της άσκησης), ενώ οι αρνητικές επιπτώσεις της περιορισμένης ροής του αίματος και/ή άλλων επιπτώσεων του αποκλεισμού της αδενosίνης σε αργούς μεταβολιστές είναι πιθανό να παραμείνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Namdar M et al 2009). Πράγματι, σε μια μελέτη απόδοσης σε επαγγελματίες καλαθοσφαιριστές, η καφεΐνη βελτίωσε τα επαναλαμβανόμενα άλματα (μυϊκή αντοχή: τρόπος συσσώρευσης κόπωσης), αλλά μόνο σε εκείνους με τον AA γονότυπο, ωστόσο δεν υπήρχε κάποιο αποτέλεσμα για τους άλλους δύο τύπους γονότυπου AC και CC (Puentes C et al 2018).

Ομοίως, μια έρευνα με δείγμα 30 άνδρες, που πραγματοποίησαν προπόνηση αντίστασης, διαπίστωσε ότι η κατανάλωση καφεΐνης είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο αριθμό επαναλήψεων σε επαναλαμβανόμενα σετ τριών διαφορετικών ασκήσεων και στις συνολικές επαναλήψεις σε όλες τις ασκήσεις αντίστασης σε συνδυασμό, με αποτέλεσμα μεγαλύτερο όγκο άσκησης σε σύγκριση με την περίπτωση που δόθηκε placebo, αλλά μόνο σε αυτούς με το γονότυπο AA του CYP1A2 (Rahimi R 2019). Λαμβάνοντας υπόψη, το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων υποστηρίζεται ο ρόλος του CYP1A2 στην τροποποίηση των επιπτώσεων της κατανάλωσης καφεΐνης στην αερόβια ή μυϊκή άσκηση τύπου αντοχής.

Το γονίδιο ADORA<sub>2A</sub> είναι ένας άλλος πιθανός γενετικός τροποποιητής των επιδράσεων της καφεΐνης στην απόδοση. Ο υποδοχέας αδενosίνης A<sub>2A</sub>, που κωδικοποιείται από το γονίδιο ADORA<sub>2A</sub>, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τη ζήτηση οξυγόνου του μυοκαρδίου και αυξάνει την στεφανιαία κυκλοφορία, με αγγειοδιαστολή (Higgins JP 2013, Namdar M et al 2009). Ο υποδοχέας A<sub>2A</sub> εκφράζεται επίσης στον εγκέφαλο, όπου ρυθμίζει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και ντοπαμίνης, με σχετικές επιδράσεις στην αϋπνία και τον πόνο (Fried NT 2017, Urry E 2015). Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων αδενosίνης από την καφεΐνη θα μπορούσε να διαφέρει ανάλογα με τον γονότυπο ADORA<sub>2A</sub>, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της σηματοδότησης της ντοπαμίνης (Yang A et al 2010). Η ντοπαμίνη έχει συσχετιστεί με το κίνητρο και την προσπάθεια στην άσκηση των ατόμων και αυτό μπορεί να είναι ένας

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
μηχανισμός με τον οποίο εκδηλώνονται διαφορές στην απόκριση στην καφεΐνη  
(Meeusen R et al 2013, Salamone JD et al 2018).

Μια μικρή πιλοτική μελέτη εξέτασε την επίδραση του γονότυπου ADORA<sub>2A</sub> (rs5751876) στις εργογενείς επιδράσεις της καφεΐνης υπό συνθήκες άσκησης (Loy BD et al 2015). Δώδεκα γυναίκες υποβλήθηκαν σε διπλή τυφλή δοκιμή που περιλάμβανε δύο δοκιμές σε χρόνο ποδηλασίας 10 λεπτών μετά από κατάποση καφεΐνης ή εικονικού φαρμάκου. Η καφεΐνη ωφέλησε και τα έξι άτομα με τον γονότυπο TT, αλλά μόνο έναν από τους έξι φορείς αλληλόμορφων C. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα προκαταρκτικά ευρήματα και να συμπεριληφθεί ένα μεγαλύτερο δείγμα για τη διάκριση τυχόν επιδράσεων μεταξύ των διαφόρων φορέων αλληλόμορφων C (δηλ., CT έναντι γονότυπων CC).

Ο ύπνος αναγνωρίζεται ως βασικό συστατικό της φυσιολογικής και ψυχολογικής ανάρρωσης από ή για προετοιμασία προπόνησης υψηλής έντασης σε αθλητές (Reilly T 2007, Robson-Ansley PJ et al 2009) . Ο γονότυπος ADORA<sub>2A</sub> (rs5751876) έχει επίσης εμπλακεί, τόσο σε αντικειμενικά όσο και σε υποκειμενικά μέτρα, σε διάφορες παραμέτρους της ποιότητας του ύπνου μετά από κατάποση καφεΐνης σε αρκετές μελέτες (Nunes RA et al 2017). Η αδενosίνη προάγει τον ύπνο συνδεδεμένη σε υποδοχείς στον εγκέφαλο, κυρίως τους υποδοχείς A<sub>1</sub> και A<sub>2A</sub>, ενώ η καφεΐνη αντιστρέφει αυτά τα αποτελέσματα αναστέλλοντας τον υποδοχέα αδενosίνης, το οποίο προάγει την εγρήγορση (Nunes RA et al 2017). Αυτή η δράση, καθώς και η ικανότητα της καφεΐνης να αποκαταστήσει την απόδοση (γνωστική ή φυσική) σε καταστάσεις, όπως η οδήγηση σε αυτοκινητόδρομο κατά τη διάρκεια της νύχτας (Philip P et al 2006), υποστηρίζει την ιδέα ότι το σύστημα νευροδιαμορφωτή/ υποδοχέα αδενosίνης παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση ύπνου-αφύπνισης. Μπορεί επίσης να εξυπηρετήσει τους αθλητές καλά υπό συνθήκες jetlag, και ακανόνιστα ή πρόωρα προγράμματα προπόνησης ή αγώνων. Η ψυχοκινητική ταχύτητα βασίζεται στην ικανότητα αντίδρασης, γρήγορα και αξιόπιστα, σε τυχαία ερεθίσματα που αποτελούν κρίσιμο στοιχείο των περισσότερων αθλημάτων (Drummond SP et al 2005).

Η γενετική διακύμανση του ADORA<sub>2A</sub> έχει αποδειχθεί ότι είναι σχετικός καθοριστικός παράγοντας της ψυχοκινητικής επαγρύπνησης σε κατάσταση ηρεμίας και έλλειψης ύπνου και ρυθμίζει τις ατομικές αποκρίσεις στην καφεΐνη μετά από στέρηση ύπνου (Bodenmann S et al 2012). Προς υποστήριξη αυτής της ιδέας, τα άτομα που είχαν τον

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
γονότυπο TT για το ADORA<sub>2</sub>A rs5751876 είχαν σταθερά ταχύτερους χρόνους  
απόκρισης (σε δευτερόλεπτα) από τους φορείς αλληλόμορφων C μετά από κατάποση  
400 mg καφεΐνης, κατά τη διάρκεια μιας εργασίας παρατεταμένης προσοχής μετά από  
έλλειψη ύπνου (Bodenmann S et al 2012).

Σύμφωνα με την «υπόθεση αδενοσίνης» του ύπνου όπου η συσσώρευση αδενοσίνης  
στον εγκέφαλο προάγει τον ύπνο, η καφεΐνη παρατείνει τον χρόνο ανάγκης ύπνου,  
μειώνει τα βαθιά στάδια του ύπνου μη ταχείας κίνησης των ματιών (nonREM), μειώνει  
την απόδοση του ύπνου και αλλάζει τις συχνότητες ηλεκτροεγκεφαλογράφου  
αφύπνισης και ύπνου (EEG), οι οποίες αντικατοπτρίζουν αξιόπιστα την ανάγκη ύπνου  
(Landolt HP et al 2004). Αν και απαιτείται επιπλέον έρευνα για την επίδραση της  
καφεΐνης στον ύπνο, έχει αποδειχθεί ότι η γενετική παραλλαγή μεταβάλλει την  
απόκριση. Οι φορείς του αλληλόμορφου ADORA<sub>2</sub>A (rs5751876) C έχουν μεγαλύτερη  
ευαισθησία έναντι της διαταραχής ύπνου που προκαλείται από την καφεΐνη σε  
σύγκριση με εκείνους με τον γονότυπο TT (Rétey JV et al 2007). Συνολικά, φαίνεται  
ότι τα άτομα με τον γονότυπο TT για το rs5751876 SNP στο γονίδιο ADORA<sub>2</sub>A μπορεί  
να έχουν καλύτερα αποτελέσματα απόδοσης, ταχύτερους χρόνους απόκρισης και  
λιγότερη διαταραχή του ύπνου μετά από κατάποση καφεΐνης.

### **1.2.2. Βιταμίνη A**

Καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει το ρόλο των γενετικών τροποποιητών της κατάστασης  
της βιταμίνης A απευθείας στην αθλητική απόδοση. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές  
σημαντικές λειτουργίες αυτού του μικροθρεπτικού συστατικού που σχετίζονται με τη  
βέλτιστη υγεία, την ανοσία και την απόδοση στους αθλητές.

Η βιταμίνη A είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία παίζει βασικό ρόλο τόσο στην  
όραση (Braakhuis A et al 2017) όσο και στην ανοσία (Czarnewski P et al 2017) στις  
βιολογικά ενεργές μορφές της (ρετινάλη και ρετινοϊκό οξύ). Η βιταμίνη A έχει  
ποικίλους ανοσοποιητικούς ρόλους. Μερικοί από αυτούς είναι η ισχυρή  
αντιοξειδωτική δράση, η προστασία των ματιών από οφθαλμικές παθήσεις και η  
διατήρηση της όρασης (Braakhuis A et al 2017).

Οι επαγγελματίες αθλητές φαίνεται να έχουν ανώτερες οπτικές ικανότητες με βάση των  
διακριτών οπτικών δεξιοτήτων τους, όπως ευαισθησία αντίθεσης, οπτική οξύτητα,  
στερεοσκοπική οξύτητα και οφθαλμική κρίση, που απαιτούνται για την  
πραγματοποίηση ενεργειών που απαιτούν γρήγορες αντιδράσεις (π.χ. συντονισμός

χειριών-ματιών) και πραγματοποίηση λεπτομερών ενεργειών, η οποία απαιτείται από πολλά αθλήματα (Gao Y et al 2015, Palidis DJ et al 2017). Επιπρόσθετα, ο αργός αντιληπτικοκινητικός χρόνος αντίδρασης (VMRT) έχει συσχετιστεί με κίνδυνο μυοσκελετικών τραυματισμών σε αθλητικές καταστάσεις που απαιτούν την ανίχνευση οπτικού ερεθίσματος και την εκτέλεση κινητικής απόκρισης (Wilkerson GB et al 2017). Αυτές οι οπτικές κινητικές δεξιότητες συμβάλλουν καθοριστικά στην αυξημένη αθλητική απόδοση και, κατά συνέπεια, απαιτούν εξαιρετική υγεία των ματιών.

Ανεπάρκειες σε βιταμίνη Α μειώνουν την άμυνα του ανοσοποιητικού έναντι των παθογόνων παραγόντων και μπορεί να γίνει ο αθλητής πιο επιρρεπής σε μόλυνση. Δίαιτα χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου, οι κακές επιλογές τροφής, το jetlag, το σωματικό και ψυχολογικό στρες και η έκθεση σε ρύπανση και ξένα παθογόνα στον αέρα, η κατανάλωση τροφίμων και νερού κατά την διάρκεια ταξιδιού, μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση της ανοσολογικής λειτουργίας και αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες (Walsh NP et al 2011). Οι αθλητές που ακολουθούν προγράμματα υψηλού όγκου προπόνησης, υψηλής έντασης και πρόγραμμα αγώνων είναι επίσης γνωστό ότι έχουν συχνότερες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (URTI) σε σύγκριση τόσο με καθιστικούς όσο και με πληθυσμούς με μέτρια άσκηση (Walsh NP et al 2011).

Κατά την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε καροτενοειδή, το ένζυμο BCMO1 που εκφράζεται σε εντεροκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, τα μετατρέπει στην ενεργή για τον οργανισμό, ρετινόλη (Lietz G et al 2010). Το β-καροτένιο είναι η πιο άφθονη μορφή προβιταμίνης Α στη διατροφή και η μετατροπή του β-καροτενίου σε ρετινάλη ή ρετινοϊκό οξύ είναι απαραίτητη ώστε η βιταμίνη Α να ασκεί τις βιολογικές της λειτουργίες. Η παραλλαγή rs11645428 στο γονίδιο BCMO1 επηρεάζει τα επίπεδα καροτενοειδών στο κυκλοφορούν πλάσμα επηρεάζοντας τη μετατροπή των διατροφικών προβιταμινών Α σε δραστικές μορφές βιταμίνης Α στο λεπτό έντερο (Ferrucci L et al 2009). Τα άτομα με το γονότυπο GG δεν είναι αποτελεσματικά σε αυτή την μετατροπή και ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης Α (Lietz G et al 2012). Αυτά τα άτομα θεωρούνται ελαχίστως ανταποκρινόμενα στη διατροφική β-καροτίνη. Επομένως, η κατανάλωση αρκετής διαμορφωμένης προ-σχηματισμένης βιταμίνης Α (ή συμπληρώματα για vegans), μπορεί να τους βοηθήσει ώστε να διασφαλίσουν ότι τα επίπεδα ενεργού βιταμίνης Α

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
είναι επαρκή για την υποστήριξη της όρασης, της ανοσίας και της φυσιολογικής  
ανάπτυξης.

### **1.2.3. Μικροθρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με την αναιμία:**

#### **Σίδηρος, φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12**

Υπάρχει πληθώρα ερευνών που καταδεικνύουν τις αρνητικές επιπτώσεις της χαμηλής αποθήκευσης σιδήρου και της αναιμίας στην αθλητική απόδοση (DellaValle DM 2013, Garvican LA et al 2014) . Η εκτιμώμενη επικράτηση της αναιμίας και των χαμηλών επιπέδων σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 είναι υψηλότερη στους αθλητές υψηλού επιπέδου από ό, τι στον γενικό πληθυσμό, ανεπάρκειες οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην απόδοση (Clenin G et al 2013, DellaValle DM 2013, Myhre KE et al 2015). Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα αυτής της διαταραχής είναι κόπωση, αδυναμία και σε ακραίες περιπτώσεις, δύσπνοια ή ταχυκαρδία ( Sacironi Set al 2013).

Η σημασία του σιδήρου στους αθλητές αποδεικνύεται μέσω του βιολογικού του ρόλου στην υποστήριξη της λειτουργίας των πρωτεϊνών και των ενζύμων που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της φυσικής και πνευματικής τους απόδοσης ( McClung JP 2019). Ο σίδηρος ενσωματώνεται στην αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη, πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου. Η αναιμία με ανεπάρκεια σιδήρου είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος αναιμίας μεταξύ αθλητών, οι οποίοι έχουν υψηλότερες απαιτήσεις σε σίδηρο λόγω υψηλότερων εντάσεων και όγκων προπόνησης. Γυναίκες αθλήτριες διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανεπάρκειας σιδήρου λόγω εμμηνου ρύσεως και γενικά, χαμηλότερης συνολικής κατανάλωσης ενέργειας ή τροφής σε σύγκριση με τους άνδρες (Dubnov G et al 2006, Pedlar CR et al 2018).

Μαζί με τη διατροφική πρόσληψη, η γαστρεντερική αιμορραγία, η φλεγμονή που προκαλείται από την άσκηση, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων (NSAID) και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η υποξία (υψόμετρο), μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό του σιδήρου σε αθλητές και των δύο φύλων (DellaValle DM 2013). Οι μακροκυτταρικές αναιμίες, οι οποίες εμφανίζονται όταν τα ερυθροκύτταρα είναι μεγαλύτερα από το κανονικό, ταξινομούνται σε μεγαλοβλαστική ή μη μεγαλοβλαστική αναιμία. Η μεγαλοβλαστική αναιμία προκαλείται από ανεπάρκεια ή μειωμένη χρήση της βιταμίνης B12 και/ή του φυλλικού οξέος, ενώ η μη μεγαλοβλαστική μακροκυτταρική αναιμία προκαλείται από διάφορες ασθένειες

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
(Nagao T et al 2017). Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο αναιμίας περιλαμβάνουν τη γενετική παραλλαγή, η οποία μπορεί να μεταβάλει τον μεταβολισμό, τη μεταφορά ή την απορρόφηση των μικροθρεπτικών συστατικών, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ατόμων που κινδυνεύουν από ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και καταλοίπων σιδήρου. Οι βελτιώσεις στην απόδοση παρατηρούνται συνήθως με τη θεραπεία της αναιμίας (DellaValle DM 2013, Sacironi S et al 2013, Myhre KE et al 2015), η οποία σχετίζεται με βελτιώσεις σε συμπτώματα όπως γενικά συναισθήματα κόπωσης και αδυναμίας, δυσκολία στην άσκηση, και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, δύσπνοια και ταχυκαρδία (Sacironi S et al 2013). Η υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία μπορεί να προκύψει από χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος και/ή βιταμίνης B12, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών, συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής αδυναμίας και της αναγέννησης των μυών (Veeranki S et al 2013).

### **1.2.3.1. Φυλλικό οξύ**

Η αναγωγή του τετραϋδροφολικού μεθυλενίου (MTHFR) είναι το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού στον κύκλο του μεθυλίου και κωδικοποιείται από το γονίδιο MTHFR (Goyette P et al 1994). Ο πολυμορφισμός C677T (rs1801133) στο γονίδιο MTHFR έχει συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα στον ορό και φολικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα, ο οποίος είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD) (Mennen LI et al 2002, Rasmussen LB et al 2000). Αρκετές μελέτες σε αθλητικούς και μη αθλητικούς πληθυσμούς έχουν δείξει ότι τα άτομα με γονότυπο CT ή TT διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλών επιπέδων φυλλικού οξέος όταν η διατροφή τους είναι χαμηλή σε φυλλικό οξύ (Solis C et al 2008, Dinc N et al 2016).

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τα αποτελέσματα απόδοσης που σχετίζονται με τους γονότυπους MTHFR ή την πρόσληψη φυλλικού οξέος, η υπερομοκυστεϊναιμία έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή λειτουργία (Veeranki S et al 2013). Αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν σε ηλικιωμένους ενήλικες διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων ομοκυστεϊνης στο πλάσμα και της μειωμένης φυσικής λειτουργίας (Swart KM et al 2013, Rolita L et al 2010), η οποία μπορεί να προκαλείται από μείωση της δύναμης (Vidoni ML et al 2018). Σε σύγκριση με αυτούς με τον γονότυπο rs1801133 CC, άτομα



με γονότυπο TT και πιθανόν με γονότυπο CT μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερομοκυστεϊναιμία, αν και μπορεί να μην έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλότερη φυσική απόδοση (Veeranki S et al 2013, Swart KM et al 2013). Ωστόσο, οι ποδοσφαιριστές και τα καθιστικά άτομα με τον γονότυπο CC έχουν πιο ευνοϊκή σύνθεση του σώματος και απόδοση όπως τιμές αερόβιων και αναερόβιων κατωφλιών, σε σύγκριση με φορείς του αλληλόμορφου T (Dinc N et al 2016).

### **1.2.3.2. Υπερφόρτωση σιδήρου**

Η γενετική παραλλαγή που σχετίζεται με τα επίπεδα σιδήρου στον ορό περιλαμβάνει πολλά γονίδια όπως HFE, TMPRSS6, TFR2 και TF (Pichler I et al 2011, Guinotte CL et al 2003). Το γονίδιο HFE εμπλέκεται στη ρύθμιση της εντερικής πρόσληψης σιδήρου (Morgan EH et al 2002) και οι παραλλαγές αυτού του γονιδίου, οι οποίες δεν είναι πολύ συχνές, έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αιμοχρωμάτωσης ή υπερφόρτωσης σιδήρου (Allen KJ et al 2008, Marjot T CJ et al 2016). Η περίσσεια σιδήρου μπορεί να είναι τοξική για τους ιστούς και τα κύτταρα επειδή ο εξαιρετικά δραστικός "ελεύθερος" σίδηρος αντιδρά με αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) όπως υπεροξείδιο και υπεροξειδία υδρογόνου ή υπεροξειδία λιπιδίων για την παραγωγή ελεύθερων ριζών (Pantopoulos K et al 2012). Στην συνέχεια, αυτές οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη κυττάρων και ιστών (συμπεριλαμβανομένων των μυών) και να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο (Recalcati S et al 2010). Αυξημένοι βιοδείκτες του σιδήρου, όπως η φερριτίνη και η τρανσφερίνη, είναι πιο συνηθισμένοι σε εκείνους που έχουν γενετική προδιάθεση για υπερφόρτωση σιδήρου με βάση την παραλλαγή του γονιδίου HFE (Clenin G et al 2015, Allen KJ et al 2008). Είναι ενδιαφέρον ότι οι αθλητές με τον σπάνιο γονότυπο HFE (rs1800562) AA, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αιμοχρωμάτωση, μπορεί να έχουν γενετικό πλεονέκτημα να υπερτερούν στον αθλητισμό, εάν τα επίπεδα σιδήρου βρίσκονται στο υψηλό άκρο του φυσιολογικού εύρους, αλλά όχι υπερβολικά ώστε να προκαλούν βλάβη στους ιστούς. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, ορισμένες παραλλαγές του γονιδίου HFE αυξάνουν τον κίνδυνο υπερφόρτωσης σιδήρου και είναι πιο συχνές σε αθλητές υψηλού επιπέδου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, υποδηλώνοντας ότι αυτό μπορεί να είναι επωφελές για την απόδοση (Chicharro JL et al 2004).

Δύο SNPs στο γονίδιο HFE (rs1800562 και rs1799945) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη του κινδύνου κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης. Με βάση τον

συνδυασμό παραλλαγών από αυτά τα δύο SNPs, τα άτομα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ότι έχουν υψηλό, μεσαίο ή χαμηλό κίνδυνο για υπερφόρτωση σιδήρου (Allen KJ et al 2008, Ganesh SK et al 2009), ενώ ο γενετικός κίνδυνος υπερφόρτωσης σιδήρου μπορεί να έχει ευνοϊκό αντίκτυπο στην απόδοση. Επίσης, είναι απαραίτητο για αθλητές με μεσαίο ή υψηλό κίνδυνο να αποφεύγουν τα συμπληρώματα σιδήρου, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία (Allen KJ et al 2008) και μειωμένη απόδοση.

### **1.2.3.3. Χαμηλή κατάσταση σιδήρου**

Τρία κύρια SNPs: Tmprss6 (rs4820268), TFR2 (rs7385804), TF (rs3811647) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του γενετικού κινδύνου για χαμηλή κατάσταση σιδήρου, κυρίως λόγω της συμμετοχής τους στη ρύθμιση της έκφρασης της ηπτιδίνης, η οποία είναι μια πεπτιδική ορμόνη που ελέγχει την απορρόφηση σιδήρου (Pichler I et al 2011, Benyamin B et al 2009). Η αναιμία με έλλειψη σιδήρου μειώνει την απόδοση μειώνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, αλλά ορισμένες αναφορές δείχνουν ότι η έλλειψη σιδήρου χωρίς αναιμία μπορεί να επηρεάσει και τη φυσιολογική απόδοση και την ικανότητα εργασίας (Haas JD et al 2001), ιδιαίτερα σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν συχνότερα έλλειψη σιδήρου (Clenin G et al 2015).

Υπάρχει μια λεπτή ισορροπία στην επίτευξη και διατήρηση επαρκών, αλλά όχι υπερβολικών, επιπέδων σιδήρου για βέλτιστη απόδοση. Τα άτομα με το γονότυπο GG στο γονίδιο Tmprss6 έχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλού κορεσμού τρανσφερίνης και αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με φορείς του αλληλόμορφου A (Pichler I et al 2011, Benyamin B et al 2009). Στο γονίδιο TF, τα άτομα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλή φερριτίνη και αυξημένη τρανσφερίνη, όταν κατέχουν τον γονότυπο AA (Pichler I et al 2011, Benyamin B et al 2009). Η παραλλαγή στο γονίδιο TFR2 μπορεί να επηρεάσει τον αιματοκρίτη, τον μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπου άτομα με γονότυπο CC έχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλών επιπέδων ορού (Pichler I et al 2011). Χρησιμοποιώντας αλγόριθμους για την αξιολόγηση διαφόρων συνδυασμών γονότυπων, αυτά τα γονίδια μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του συνολικού κινδύνου ενός ατόμου για χαμηλή κατάσταση σιδήρου, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη στόχευση της διατροφικής πρόσληψης σιδήρου. Παρόλο που τα συμπληρώματα σιδήρου είναι συνηθισμένα και συχνά συνταγογραφούνται σε

αθλητές, πολλά άτομα διατρέχουν τον κίνδυνο να λάβουν περίσσεια σιδήρου, που αποθηκεύεται στον σκελετικό μυ. Έτσι λοιπόν μπορεί να είναι επικίνδυνη, όχι μόνο, για την υγεία του αθλητή (Allen KJ et al 2008), αλλά και να οδηγήσει ακόμα σε οξειδωτικό στρες, σχηματισμό ελεύθερων ριζών και μειωμένη αθλητική απόδοση (Hermine O et al 2015, Reardon TF et al 2009).

#### **1.2.3.4. Βιταμίνη B12**

Η βιταμίνη B12 σχετίζεται με το σχηματισμό RBC και την αερόβια ικανότητα. Η μεγαλοβλαστική αναιμία οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης B12 και σχετίζεται με αυξημένη ομοκυστεΐνη, με αποτέλεσμα γενικά συναισθήματα κόπωσης και αδυναμίας. Επιπροσθέτως, η μεγαλοβλαστική αναιμία περιορίζει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα, οδηγώντας σε μείωση της διαθεσιμότητάς του σε κύτταρα (Aslinia F et al 2006). Επιπλέον, η διακύμανση στο γονίδιο FUT<sub>2</sub> (rs602662) έχει σημαντικό αντίκτυπο στα επίπεδα B12 στον ορό, όπου τα άτομα με γονότυπους GG ή GA έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 στον ορό, αλλά μόνο όταν η διατροφή είναι χαμηλή σε βιοδιαθέσιμες πηγές βιταμίνης B12 (Hazra A et al 2008). Αυτό βρίσκεται σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα, οι οποίες διαπίστωσαν ότι τα άτομα με τον γονότυπο AA είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης B12 στον ορό σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλόμορφου G (Hazra A et al 2008).

#### **1.2.4. Βιταμίνη C**

Η βιταμίνη C είναι ένα υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό που βοηθά στη μείωση της παραγωγής ελευθέρων ριζών που προκαλούνται από την άσκηση (Powers SK et al 2016). Η παραγωγή δυνητικά επιβλαβών ROS (αντιδραστικά είδη οξυγόνου πχ: O<sup>•</sup>-2) (Reid MB et al 2016, Gomez-Cabrera MC et al 2008) σε αθλητές είναι μεγαλύτερη από ό, τι σε μη αθλητές λόγω των μαζικών αυξήσεων (έως 200 φορές στο επίπεδο του σκελετικού μυός) στην κατανάλωση οξυγόνου κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης (Powers SK et al 2016, Taghiyar M et al 2013). Στο παρελθόν, πίστευαν πως τα συμπληρώματα βιταμίνης C μετριάζουν αυτόν τον κίνδυνο. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η περίσσεια συμπληρωμάτων βιταμίνης C, κατά τη διάρκεια της προπόνησης αντοχής, μπορεί να αμβλύνει τις φυσιολογικές προσαρμογές (οξειδωτική ικανότητα των μυών, μιτοχονδριακή βιογένεση) και μπορεί να μειώσει την απόδοση (Vidal K et al 2017). Η διατροφική κατανάλωση βιταμίνης C, έως 250 mg ημερησίως από φρούτα

και λαχανικά, είναι πιθανό να επαρκεί για τη μείωση του οξειδωτικού στρες χωρίς να έχει αρνητική επίδραση στην απόδοση (Braakhuis AJ et al 2012). Επιπλέον, το κολλαγόνο αποτελεί βασικό συστατικό του συνδετικού ιστού όπως τένοντες και συνδέσμους και η βιταμίνη C είναι απαραίτητη για την παραγωγή κολλαγόνου. Αυτό υποδηλώνει ότι η βιταμίνη C μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη και την αποκατάσταση των μυών (Shaw G et al 2017). Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε τη σύνθεση κολλαγόνου σε αθλητές και ανέφερε ότι η προσθήκη συμπληρώματος ζελατίνης και βιταμίνης C σε ένα πρωτόκολλο διαλειμματικής άσκησης βελτιώνει τη σύνθεση κολλαγόνου, διαδραματίζοντας ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη τραυματισμών και επιτάχυνσης της επισκευής των μυοσκελετικών, συνδέσμων και των τενόντων ιστού (Shaw G et al 2017).

Η σχέση μεταξύ της διατροφικής βιταμίνης C και των κυκλοφορούντων επιπέδων ασκορβικού οξέος εξαρτάται από τον γονότυπο GSTT1 ενός ατόμου (Cahill LE et al 2009). Τα άτομα που δεν πληρούν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) για τη βιταμίνη C είναι πολύ πιο πιθανό να έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης C (όπως εκτιμάται από τα επίπεδα ασκορβικού οξέος στον ορό) από εκείνα που πληρούν το RDA. Αυτό το αποτέλεσμα είναι πολύ μεγαλύτερο σε άτομα με GSTT1 Del/Del γονότυπο από αυτούς με το αλληλόμορφο Ins (Cahill LE et al 2009).

Οι γενετικοί έλεγχοι μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό αθλητών που ενδέχεται να διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο χαμηλών κυκλοφορούντων επιπέδων βιταμίνης C (ασκορβικό οξύ) σε απόκριση στην πρόσληψη. Αυτά τα χαμηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος που κυκλοφορούν ενδέχεται να μειώσουν την απόδοση λόγω αυξημένου κινδύνου υψηλού ROS και μειωμένης αποκατάστασης μυών ή συνδετικού ιστού. Αν και μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ συγκεντρώσεων ασκορβικού οξέος σε κυκλοφορία και μεταφορέων βιταμίνης C, SVCT1 και SVCT2, οι οποίοι κωδικοποιούνται από τις SLC23A1 και SLC23A2 (Eck P et al 2004), δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η απόκριση στην πρόσληψη βιταμίνης C διαφέρει από τον γονότυπο (Cahill LE et al 2009). Ως εκ τούτου, η χρήση παραλλαγών στα SLC23A1 και SLC23A2 για να γίνουν εξατομικευμένες διατροφικές συστάσεις δεν υποστηρίζεται από τις μέχρι σήμερα μελέτες.

### 1.2.5. Βιταμίνη D

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συνδέουν τους γενετικούς τροποποιητές της κατάστασης της βιταμίνης D με τα αποτελέσματα της αθλητικής απόδοσης. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές λειτουργίες αυτής της βιταμίνης που σχετίζονται με την υγεία των οστών, την ανοσία, την ανάρρωση από την προπόνηση και διάφορες μεταβλητές απόδοσης. Οι γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες της κυκλοφορούσας 25-υδροξυβιταμίνης D (25 (OH) D) μπορούν να επηρεάσουν κάθε έναν από αυτούς τους παράγοντες και κατά συνέπεια την απόδοση.

Η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό του ασβεστίου, αυξάνοντας την απορρόφηση του ασβεστίου για τη βέλτιστη υγεία των οστών (Thomas DT et al 2016), η οποία ενδιαφέρει όλους τους αθλητές, αλλά ιδιαίτερα σε αυτούς που συμμετέχουν σε αθλήματα με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων στρες (Angeline ME et al 2013). Έρευνα που συγκρίνει άτομα με επαρκή επίπεδα με ελλιπής ή ανεπαρκή επίπεδα (25 (OH) D) έχει δείξει ότι βοηθά στην πρόληψη τραυματισμού (Angeline ME et al 2013), στην προώθηση μεγαλύτερου μεγέθους μυϊκών ινών τύπου II (Cannell JJ et al 2009), στη μείωση της φλεγμονής (Larson-Meyer DE et al 2010) και στη μείωση του κινδύνου οξείας αναπνευστικής νόσου ενισχύοντας τη λειτουργική αποκατάσταση (Larson-Meyer DE et al 2010), αλλά ακόμη βελτιστοποιώντας την ανάρρωση και τις οξείες προσαρμοστικές αντιδράσεις στην έντονη προπόνηση μέσω μειωμένης φλεγμονής και αυξημένης ροής αίματος (Barker T, et al 2013) .

Δύο γονίδια που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την κατάσταση βιταμίνης D είναι το γονίδιο GC και το γονίδιο CYP2R1 (Slater NA et al 2017, Wang TJ et al 2010). Οι παραλλαγές στα γονίδια GC και CYP2R1 σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλό ορό (25 (OH) D). Σε μία μελέτη (Slater NA et al 2017), όπου το 50% των συμμετεχόντων έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D, μόνο το 22% των συμμετεχόντων είχαν επαρκή επίπεδα (25 (OH) D) στον ορό. Στο υπόλοιπο 78% που είχαν ανεπαρκή επίπεδα, περίπου το ήμισυ (47%) έλαβε συμπληρώματα βιταμίνης D. Σε αυτόν τον πληθυσμό, τα συμπληρώματα βιταμίνης D εξήγησαν μόνο το 18% της διακύμανσης, σε σύγκριση με το 30% από τα γενετικά χαρακτηριστικά, υποδηλώνοντας ότι η γενετική μπορεί να διαδραματίσει μεγαλύτερο ρόλο από τα συμπληρώματα στον προσδιορισμό του κινδύνου για χαμηλά επίπεδα (25 (OH) D) (Slater NA et al 2017). Από τους τέσσερις γονότυπους που αναλύθηκαν, μόνο το CYP2R1 (rs10741657) και GC (rs2282679) συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατάσταση της βιταμίνης D.

Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες με τον γονότυπο GG ή GA του CYP2R1 (rs10741657) είχαν σχεδόν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D. Εκείνοι με τον γονότυπο GG του γονιδίου GC (rs2282679) είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε σύγκριση με εκείνα με τον γονότυπο TT (Slater NA et al 2017). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν συνεπή με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης των υποκείμενων γενετικών καθοριστικών παραγόντων της βιταμίνης D και των ιδιαίτερα συναφών χαρακτηριστικών (SUNLIGHT), τα οποία βρήκαν σημασία σε επίπεδο γονιδιώματος σε 15 ομάδες με περισσότερους από 30.000 συμμετέχοντες μεταξύ τριών γενετικών παραλλαγών συμπεριλαμβανομένου του CYP2R1 (rs10741657) και GC (rs2282679) σχετικά με την κατάσταση της βιταμίνης D. Επομένως, ο αριθμός των παραλλαγών κινδύνου, που είχαν οι συμμετέχοντες, σχετιζόταν άμεσα με τον κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D (Wang TJ et al 2010). Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι η γενετική διακύμανση μπορεί να είναι πιο σημαντική από την πρόσληψη συμπληρωμάτων στον προσδιορισμό του κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D.

### **1.2.6. Ασβέστιο**

Μελέτες που να συνδέουν την πρόσληψη ασβεστίου, τη γενετική και το κάταγμα των οστών δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένα σε αθλητές. Εντούτοις, οι γενετικές παραλλαγές και ο συσχετισμός τους με τον κίνδυνο ανεπάρκειας ασβεστίου και τον κίνδυνο κατάγματος έχουν μελετηθεί σε μια μεγάλη ομάδα ατόμων (Fang Y et al 2009). Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη, τη συντήρηση και την επισκευή του οστίτη ιστού και επηρεάζει τη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, τη ρύθμιση της συστολής των μυών, την αγωγιμότητα των νεύρων και την κανονική πήξη του αίματος (Yucha C et al 2003). Για την απορρόφηση του ασβεστίου, είναι απαραίτητη η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D. Η ανεπαρκής διατροφή ασβεστίου και βιταμίνης D αυξάνει τον κίνδυνο χαμηλής οστικής πυκνότητας (BMD) και καταγμάτων. Η πρόσληψη χαμηλής ενέργειας και η εμμηνορροϊκή δυσλειτουργία σε γυναίκες αθλήτριες, μαζί με τη χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο καταγμάτων (Lappe J et al 2008, Patel DS et al 2011).

Ορισμένα άτομα δεν χρησιμοποιούν το διαιτητικό ασβέστιο τόσο αποτελεσματικά όσο άλλα και αυτό μπορεί να εξαρτάται από παραλλαγές του γονιδίου GC. Σε μία μελέτη (Fang Y et al 2009), τα άτομα (n = 6.181) γονοτυποποιήθηκαν για δύο SNPs στο γονίδιο

GC (rs7041 και rs4588) και η πρόσληψη ασβεστίου εκτιμήθηκε σε σχέση με τον κίνδυνο των συμμετεχόντων για κάταγμα των οστών (Fang Y et al 2009). Σε ολόκληρο το δείγμα των συμμετεχόντων, παρατηρήθηκε μόνο ένας μικρός αυξημένος κίνδυνος κατάγματος οστού για άτομα που ήταν ομόζυγα για το αλληλόμορφο G του GC (rs7041) και το αλληλόμορφο C του GC (rs4588). Ωστόσο, σε συμμετέχοντες με χαμηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου (<1,09 g / ημέρα) και που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο G του rs7041 και το αλληλόμορφο C του rs4588, υπήρχε 42% αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε σύγκριση με άλλους γονότυπους. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των γονότυπων σε συμμετέχοντες με υψηλή πρόσληψη ασβεστίου διατροφής (Fang Y et al 2009). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι συστάσεις για την πρόσληψη ασβεστίου θα μπορούσαν να βασίζονται στον γονότυπο GC σε αθλητές για να αποτρέψουν το κάταγμα του στρες.

### **1.2.7. Χολίνη**

Η χολίνη αναγνωρίστηκε επίσημα ως βασικό θρεπτικό συστατικό από το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) το 1998, παίζοντας κεντρικό ρόλο σε πολλές φυσιολογικές οδούς όπως η σύνθεση νευροδιαβιβαστών (ακετυλοχολίνη), η σηματοδότηση κυτταρικών μεμβρανών (φωσφολιπίδια), η μεταφορά χολών και λιπιδίων (λιποπρωτεΐνες) και ο μεταβολισμός των ομάδων μεθυλίου (μείωση ομοκυστεΐνης) (Zeisel SH 2006). Οι ανθρώπινες απαιτήσεις για χολίνη εξαρτώνται από το φύλο, την ηλικία και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας καθώς και από τη γενετική. Παράγεται στο σώμα σε μικρές ποσότητες, ωστόσο, η de novo σύνθεση μόνο της χολίνης δεν επαρκεί για να καλύψει τις ανθρώπινες απαιτήσεις για βέλτιστη υγεία (Zeisel SH 2006). Το ήπαρ και οι μύες είναι τα κύρια όργανα του μεταβολισμού της ομάδας μεθυλίου και η ανεπάρκεια της χολίνης έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί βλάβη στο ήπαρ και στους μυς (Resseguie ME et al 2011, da Costa KA et al 2006). Τα σημάδια ανεπάρκειας εντοπίζονται μέσω αυξημένης κινάσης της φωσφοκρεατίνης του ορού (CPK), έναν δείκτη μυϊκής βλάβης (da Costa KA et al 2014, 179) και μη φυσιολογικής εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ, η οποία πιθανόν να οδηγήσει σε μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (NAFLD) (Resseguie ME et al 2011, Fischer LM et al 2007). Επίσης, έχουν αναφερθεί μειώσεις στη χολίνη του πλάσματος που σχετίζονται με έντονη άσκηση, όπως τρίαθλο και τρέξιμο μααραθωνίου (Conlay LA et al 1992, Jäger R et al 2007). Η ακετυλοχολίνη, ένας νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στη μάθηση, τη μνήμη και την προσοχή, εξαρτάται από την επάρκεια σε χολίνη και η μείωση της απελευθέρωσης αυτού του

νευροδιαβιβαστή μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη κόπωσης και εξασθένησης της απόδοσης στην άσκηση (Conlay LA et al 1992, Meeusen R et al 2006). Επιπλέον, συμπληρώματα χολίνης μπορούν να βελτιώσουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς έχει συσχετιστεί με ευνοϊκότερη σύνθεση του σώματος (Gao X et al 2016) και την ικανότητα να βοηθά στην ταχεία μείωση της μάζας του σώματος σε αθλήματα κατηγορίας βάρους (Elsawy G et al 2014).

Κοινές γενετικές παραλλαγές στη χολίνη (γονίδιο PEMT) και ενός ενζύμου που εμπλέκεται στο μεταβολισμό του φολικού οξέος (MTHFD1) έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τον μεταβολικό χειρισμό της χολίνης και τον κίνδυνο ανεπάρκειας χολίνης σε διαφορετικές διατροφικές προσλήψεις (da Costa KA et al 2014, Kohlmeier M et al 2005, Ganz AB et al 2017). Η σχέση μεταξύ γενετικών παραλλαγών στο μεταβολισμό του φολικού και της απαίτησης της χολίνης μπορεί να προκύψουν από τους επικαλυπτόμενους ρόλους φυλλικού οξέος και χολίνης στην βιοσύνθεση μεθειονίνης και (PC) και φωσφατιδυλοχολίνης. Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι κρίσιμη για τη δομική ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών και της επιβίωσης των κυττάρων, ενώ η μεθειονίνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που παίζει κρίσιμο ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό και την υγεία (Ganz AB et al 2017). Ο MTHFD1 rs2236225 SNP, που σχετίζεται με το μεταβολισμό του φολικού οξέος, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις απαιτήσεις για χολίνη ως δότη μεθυλομάδας, αυξάνοντας έτσι τις διατροφικές απαιτήσεις για αυτό το θρεπτικό συστατικό (Ganz AB et al 2016). Άτομα που είναι φορείς αλληλόμορφων A του γονιδίου MTHFD1 έχει αποδειχθεί ότι αναπτύσσουν σημάδια ανεπάρκειας χολίνης και δυσλειτουργίας οργάνου (ήπατος και μυών) σε σύγκριση με εκείνα με τον γονότυπο GG (Kohlmeier M et al 2005, Ganz AB et al 2016, Zeisel SH 2011).

Ενώ οι άνθρωποι μπορούν να παράγουν χολίνη ενδογενώς μέσω της οδού N-μεθυλοτρανσφεράσης της ηπατικής φωσφατιδυλαιθανολαμίνης (PEMT), ένα SNP στο γονίδιο PEMT (rs12325817) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο ανεπάρκειας χολίνης και τον διαχωρισμό περισσότερης διατροφικής χολίνης προς την βιοσύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης (PC) σε βάρος της σύνθεσης βεταΐνης (χρήση ενός δότη μεθυλίου) (Kohlmeier M et al 2005). Τα άτομα που είναι φορείς αλληλόμορφων C του γονιδίου PEMT έχει αποδειχθεί ότι αναπτύσσουν σημάδια ανεπάρκειας χολίνης και δυσλειτουργίας οργάνου (ήπατος και μυών) σε σύγκριση με εκείνα με τον γονότυπο GG (da Costa KA et al 2014).



Οι αθλητές από τη φύση τους βιώνουν μυϊκή βλάβη λόγω προπόνησης υψηλού όγκου και υψηλής έντασης (Bartolomei S et al 2017). Μια ανεπαρκής ή μη βέλτιστη κατάσταση της χολίνης μπορεί να θέσει επιπρόσθετο στρες στην ικανότητα ενός αθλητή να ανακάμψει, και να προσαρμοστεί στο δεδομένο ερέθισμα προπόνησης.

### **1.2.8. Μακροθρεπτικά συστατικά και σύνθεση σώματος**

Διάφορες πτυχές της σωματικής διάπλασης, όπως το μέγεθος του σώματος, το σχήμα και η σύνθεση συμβάλλουν στην επιτυχία ενός αθλητή, στα περισσότερα αθλήματα. Στον αθλητικό πληθυσμό, η σύνθεση του σώματος είναι συχνά το επίκεντρο της αλλαγής, καθώς διαχειρίζεται εύκολα μέσω δίαιτας η συνολική πρόσληψη ενέργειας, καθώς και η σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών (Nascimento M et al 2016, Aragon AA et al 2017). Οι διακυμάνσεις στην πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το ποσοστό σωματικού λίπους και την άπαχη μάζα (Longland TM et al 2016, Krieger JW et al 2006, Goss AM et al 2013), αλλά και την απόδοση, όπου ο χειρισμός μακροθρεπτικών συστατικών έχει χρησιμοποιηθεί από καιρό για τον χωρισμό θερμίδων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για συγκεκριμένους στόχους σε διαφορετικά αθλήματα (Aragon AA et al 2017).

Σύμφωνα με έρευνα που εξετάζει τους διαιτητικούς παράγοντες και την γενετική, ο χειρισμός των διατροφικών προσλήψεων λίπους και πρωτεϊνών μπορεί να έχει μεγαλύτερες τροποποιητικές επιπτώσεις στη σύνθεση του σώματος από τους υδατάνθρακες, δηλαδή όλα τα μακροθρεπτικά συστατικά εξυπηρετούν έναν κρίσιμο σκοπό. Οι υδατάνθρακες παρέχουν βασικό καύσιμο για τον εγκέφαλο, το ΚΝΣ (κεντρικό νευρικό σύστημα), τους εργαζόμενους μύες και η ποσότητα και ο χρόνος πρόσληψης επηρεάζει την αθλητική απόδοση σε ένα μεγάλο εύρος εντάσεων (Beelen M et al 2015, Marquet LA et al 2016). Η επαρκής διαιτητική πρωτεΐνη είναι απαραίτητη για την δύναμη και την αύξηση της άπαχης μάζας του σώματος, ενώ επίσης συμβάλλει στη διατήρηση της άπαχης μάζας σώματος κατά τον περιορισμό των θερμίδων και την ανοσοποιητική λειτουργία (Longland TM et al 2016, Naclerio F et al 2016). Επιπλέον, το διαιτητικό λίπος παρέχει ενέργεια για αερόβιες δραστηριότητες και απαιτείται για την απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών (Noland RC 2015). Πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι το ποσοστό ενεργειακής πρόσληψης από πρωτεΐνες και λίπος μπορεί να στοχεύσει στο άτομο με βάση τη γενετική παραλλαγή για τη βελτιστοποίηση του σωματικού βάρους και της σύνθεσης (Krieger JW et al 2006, Goss AM et al 2013,

Mattei J et al 2012). Συνεπώς, η εκατοστιαία ενέργεια από υδατάνθρακες πρέπει να καθοδηγείται από τις ενεργειακές ανάγκες για προπόνηση και ανταγωνισμό.

### **1.2.8.1. Πρωτεΐνη**

Η πρόσληψη πρωτεϊνών και η απορρόφηση και ο μεταβολισμός των αμινοξέων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη των μυών. Οι γενετικές διαφορές μπορούν να επηρεάσουν τις ποσότητες βιοδραστικών πεπτιδίων που προέρχονται από πρωτεϊνικές πηγές και κατά συνέπεια τη χρήση τους για μυϊκή δραστηριότητα και ανάπτυξη.

Διαφορετικά τρόφιμα έχουν διαφορετικές ποιότητες πρωτεΐνης όσον αφορά την ποσότητα των περιοριστικών αμινοξέων. Η λευκίνη, για παράδειγμα, είναι ένας βασικός παράγοντας για τη σύνθεση πρωτεϊνών και ενισχύει τη δραστηριότητα των βασικών κινασών που ρυθμίζουν την έναρξη των διαδικασιών μετάφρασης, όπως το μονοπάτι σηματοδότησης mTOR. Ο γενετικός πολυμορφισμός στο γονίδιο LAT1 και LAT2 που κωδικοποιεί τους μεταφορείς αμινοξέων BCAA θα μπορούσε να επηρεάσει το ρυθμό απορρόφησης της λευκίνης μετά την κατάποση συμβάλλοντας στη μείωση της διαθέσιμης ποσότητας λευκίνης για σύνθεση πρωτεϊνών (Kuhne et al., 2007). Περαιτέρω, έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από 20 mTOR μονόνουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) που συμβάλλουν στην υπερανάπτυξη των κυττάρων και στην ανάπτυξη καρκίνου, με επτά SNPs υψηλής συσχέτισης (rs2536, rs2295080, rs1883965, rs1034528, rs17036508, rs3806317 και rs1064261) (Zining et al. , 2016; Wang and Proud, 2006). Η υπερλειτουργικότητα των μονοπατιών mTOR που οφείλονται σε γενετικούς πολυμορφισμούς έχουν αντίκτυπο στην ανάπτυξη των μυών και στην απόδοση των αθλητών όσον αφορά την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και την σύνθεση πρωτεϊνών.

Το γονίδιο FTO είναι γνωστό ως «γονίδιο που σχετίζεται με την μάζα λίπους και την παχυσαρκία», καθώς έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη διαχείριση βάρους και τη σύνθεση του σώματος (Merritt DC et al 2018, Zhang X et al 2012, de Luis DA et al 2015). Οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να μετριάσουν τις γενετικές προδιαθέσεις που σχετίζονται με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και ποσοστό σωματικού λίπους, όπως καθορίζεται από τη γενετική παραλλαγή στο γονίδιο FTO. Συγκεκριμένα, η μελέτη POUNDS Lost διαπίστωσε ότι οι φορείς ενός αλληλόμορφου Α του γονιδίου FTO (rs1558902 - ένας υποκατάστατος δείκτης για το rs9939609) και η διατήρηση μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες συσχετίστηκε με μια σημαντικά

χαμηλότερη μάζα λίπους κατά την περίοδο παρακολούθησης 2 ετών σε σύγκριση με τους φορείς δύο αλληλομόρφων T. Είναι σημαντικό ότι οι συμμετέχοντες με τον γονότυπο AA (μικρότερες επιδράσεις σε άτομα με γονότυπο AT) που ακολουθούσαν το πρωτόκολλο διατροφής υψηλής πρωτεΐνης, είχαν σημαντικά μεγαλύτερες απώλειες ολικής μάζας λίπους, ολικού λιπώδους ιστού, σπλαχνικού λιπώδους ιστού, χαμηλότερη ολική μάζα λίπους και ποσοστό λίπους κορμού, σε σχέση με εκείνους που ακολουθούσαν ένα πρωτόκολλο διαίτας χαμηλότερης πρωτεΐνης (Zhang X et al 2012). Άλλες μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα όπου η πρόσληψη διατροφικής πρωτεΐνης αποδείχθηκε προστατευτική έναντι της επίδρασης των παραλλαγών κινδύνου FTO στον ΔΜΣ και στην περιφέρεια της μέσης (Merritt DC et al 2018). Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) σε 195 άτομα έδειξε ότι μια υποθερμιδική διαίτα οδήγησε φορείς rs9939609 A αλληλομόρφου σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τους μη φορείς με δίαιτες υψηλότερης και χαμηλότερης πρωτεΐνης. Οι μεταβολικές βελτιώσεις βρέθηκαν σε όλους τους γονότυπους σε δίαιτες υψηλής κατανάλωσης πρωτεΐνης (de Luis DA et al 2015). Οι αθλητές που κατέχουν τον γονότυπο AA του γονιδίου FTO στο rs1558902 θα ωφεληθούν περισσότερο από την κατανάλωση μιας διαίτας με μέτρια έως υψηλή πρωτεΐνη (τουλάχιστον 25% της ενέργειας από πρωτεΐνες) για τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος. Η μεγαλύτερη μυϊκή μάζα στους αθλητές έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη απόδοση σε αθλήματα δύναμης και ισχύος, καθώς και σε κάποια αθλήματα αντοχής και με μειωμένο κίνδυνο τραυματισμών (Knapik JJ et al 2015, Beck B et al 2017). Για εκείνους τους αθλητές που δεν διαθέτουν την παραλλαγή απόκρισης (δηλαδή, μεγαλύτερη απώλεια λίπους με υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης), μετά από μια διαίτα με μέτρια πρόσληψη πρωτεΐνης (~ 15-20% ενέργεια), η επίτευξη και η διατήρηση μιας ιδανικής σύνθεσης σώματος, καθώς και η υπερβολική κατανάλωση πρωτεϊνικών θερμίδων μπορεί να είναι αντιπαραγωγικές προς αυτόν τον στόχο. Σε αυτήν την περίπτωση, οι διατροφικοί στόχοι για βέλτιστη απόδοση επιτυγχάνονται καλύτερα αντικαθιστώντας την πρωτεϊνική ενέργεια με άλλα μακροθρεπτικά συστατικά, όπως υδατάνθρακες για ενέργεια, φυτικές ίνες, πρεβιοτικά και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά ή αυξάνοντας την πρόσληψη βασικών λιπών.

Μια άλλη σημαντική πτυχή στην αθλητική διατροφή για τη δομή και τη λειτουργία των μυών είναι η ποσότητα των βασικών αμινοξέων που απαιτούνται για τη σύνθεση κολλαγόνου, η οποία είναι μια κρίσιμη πρωτεΐνη στους τένοντες και στα οστά και βρίσκεται τόσο στο επιμύιο όσο και στο περιμύιο του σκελετικού μυός, όπου δρα ως

υποστηρικτική δομή στον μυϊκό ιστό. Η σύνθεση κολλαγόνου απαιτεί προλίνη, λυσίνη και βιταμίνη C. Άτομα που φέρουν θέση πολυμορφικής σύνδεσης του παράγοντα μεταγραφής Sp1 στο γονίδιο (COL1A1, COL1A2) που κωδικοποιεί την άλφα αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου I, και σχετίζονται με χαμηλότερη πρόσφυση και δύναμη του δικέφαλου (Van Pottelbergh et al., 2001), πρέπει να αυξήσουν την ημερήσια πρόσληψη λυσίνης, προλίνης και βιταμίνης C μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων υψηλής ποιότητας.

### **1.2.8.2. Υδατάνθρακες**

Γενετικές και βιοχημικές μελέτες δείχνουν ότι διαφορετικοί υδατάνθρακες έχουν διαφορετικές μεταβολικές αποκρίσεις. Η πρόσληψη φρουκτόζης, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τη διέγερση του μεταφορέα γλυκόζης (GLUT4) που προκαλείται από την άσκηση σε σκελετικό μυ αρουραίου, βλάπτοντας την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην «αναδιαμόρφωση» / ανάπτυξη μυών μετά την άσκηση. Η πρόσληψη φρουκτόζης μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό, τη μιτοχονδριακή βιογένεση και τα πρωτεολυτικά γονίδια στον σκελετικό μυ. Αυτή η αρνητική επίδραση της πρόσληψης φρουκτόζης έχει παρατηρηθεί για τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια τόσο σε καθιστικά άτομα όσο και σε άτομα που ασκούνται. Εκτός από την αλλαγή της προσαρμοστικής απόκρισης του GLUT4, έχει αποδειχθεί ότι η κατάποση φρουκτόζης θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τις αποκρίσεις των σκελετικών μυών στην άσκηση ρυθμίζοντας την αποθήκευση γλυκογόνου και την μιτοχονδριακή βιογένεση μεταβάλλοντας τα PGC-1 $\alpha$ , FNDC5, NR4A3, GLUT4, Atg9, Lamp2, Ctsl, Murf-1 και MAFBx/Atrogin-1 στους σκελετικούς μύες των καθιστικών και ενεργών ζώων. Αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν πώς η φρουκτόζη θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στη μεταβολική προσαρμογή των σκελετικών μυών. Δίαιτα με υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης ή συμπληρώματα μπορεί να επηρεάσει την απόκριση των σκελετικών μυών στην άσκηση, περιορίζοντας έτσι την αθλητική απόδοση σε αθλητές (Pereira et al., 2017).

Από την άλλη πλευρά, η μακροχρόνια πρόσληψη γλυκόζης συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (T2DM). Οι παχύσαρκοι τείνουν να τρώνε τρόφιμα που περιέχουν γλυκόζη, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε εξάρτηση από τη γλυκόζη, αυξημένη γλυκόζη στο αίμα και στον εντερικό αυλό και έκθεση των εντερικών εντεροκυττάρων σε υψηλό επίπεδο γλυκόζης στη διατροφή. Πρόσφατες

μελέτες έχουν τεκμηριώσει έναν ρόλο για τα εντεροκύτταρα στην ανίχνευση γλυκόζης, με στόχο τον εντοπισμό των σχετικών γονιδίων-στόχων και των μοριακών οδών που ρυθμίζονται από την υψηλή ποσότητα γλυκόζης σε ένα καθιερωμένο *in vitro* μοντέλο καλλιέργειας επιθηλιακών κυττάρων του ανθρώπινου εντερικού συστήματος (κύτταρα Caco-2). Τα δεδομένα σε μικροσυστοιχία γονιδίων έδειξαν ότι 679 γονίδια τροποποιήθηκαν (297 αυξορρυθμίστηκαν και 382 μειορρυθμίστηκαν) με υψηλή γλυκαιμική θεραπεία. Τα αποτελέσματα παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τις μοριακές και γενετικές πτυχές ως απόκριση των εντεροκυττάρων σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης, η οποία είναι ο κύριος θρεπτικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του T2DM (διαβήτης τύπου 2).

### **1.2.8.3. Διαιτητικό λίπος**

Το διαιτητικό λίπος, ένα απαραίτητο συστατικό της ανθρώπινης διατροφής, παρέχει ενέργεια για αερόβια άσκηση αντοχής και είναι απαραίτητο για την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών A,D,E και K. Ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας, το ποσοστό ενέργειας που προέρχεται από το λίπος στη διατροφή ενός αθλητή μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του σώματος, με βάση την γενετική παραλλαγή (Noland RC et al 2015). Άτομα που κατέχουν τον γονότυπο TT του TCF7L2, στο rs7903146 φαίνεται να επωφελούνται από την κατανάλωση χαμηλότερου ποσοστού συνολικής ενέργειας από λίπος (20-25% της ενέργειας) για τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης του σώματος (Grau K et al 2010). Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες με τον γονότυπο TT έχασαν περισσότερη μάζα λίπους, όταν κατανάλωναν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε σύγκριση με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητα σε λιπαρά (40-45% της ενέργειας) (Grau K et al 2010). Επιπλέον, τα άτομα με τον γονότυπο CC στο rs7903146 που εφάρμοσαν δίαιτες χαμηλού λίπους, έχασαν σημαντικά περισσότερη άπαχη μάζα υποδηλώνοντας ότι θα έπρεπε να αποφεύγουν παρεμβάσεις διατροφής χαμηλών λιπαρών (Mattei J et al 2012), προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η σύνθεση του σώματος για αθλητική απόδοση (Knapik JJ et al 2015, Beck B et al 2017). Επομένως, η σύνθεση του σώματος μπορεί να βελτιστοποιηθεί στοχεύοντας στην πρόσληψη λίπους με βάση τη γενετική παραλλαγή του γονιδίου TCF7L2.

#### **1.2.8.4. Μονοακόρεστα λιπαρά**

Οι συστάσεις για την πρόσληψη λίπους μπορούν να στοχεύουν περαιτέρω στους διαφορετικούς τύπους λιπών που συμπεριλαμβάνουν το συνολικό διαιτητικό λίπος. Οι αθλητές με το γονότυπο GG ή GC του γονιδίου PPAR $\gamma$ 2 στο rs1801282 θα επωφεληθούν από μια παρέμβαση στην απώλεια βάρους που στοχεύει ειδικά το σωματικό λίπος, διατηρώντας παράλληλα την άπαχη σωματική μάζα. Τέτοια άτομα έχει αποδειχθεί ότι επιδεικνύουν αυξημένη απόκριση απώλειας βάρους, όταν καταναλώνουν > 56% του συνολικού λίπους από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) σε σύγκριση με άτομα με το γονότυπο GG ή GC που καταναλώνουν < 56% του συνολικού λίπους από MUFAs. Αυτά τα αποτελέσματα δεν έχουν βρεθεί σε εκείνους με τον γονότυπο CC του PPAR $\gamma$ 2 στο rs1801282 (Garaulet M et al 2011).

Τα MUFA μπορούν να στοχεύσουν σε αθλητές, οι οποίοι στοχεύουν στη μείωση του σωματικού τους λίπους. Είναι γνωστό ότι ένα χαμηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους σχετίζεται με αυξημένη απόδοση στα περισσότερα αθλήματα (Knapik JJ et al 2015, Beck B et al 2017), ωστόσο οι αθλητικοί ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί σχετικά με τις διατροφικές συστάσεις για την μείωση του σωματικού λίπους. Η προσπάθεια για επίτευξη πολύ χαμηλών επιπέδων σωματικού λίπους συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το σύνδρομο σχετικής ενεργειακής ανεπάρκειας στον αθλητισμό (RED-S) τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες, το οποίο αναφέρεται σε μειωμένη φυσιολογική λειτουργία που προκαλείται από σχετική ενεργειακή ανεπάρκεια και περιλαμβάνει διαταραχές του μεταβολικού ρυθμού, την εμμηνορροϊκή λειτουργία, την υγεία των οστών, ανοσία, σύνθεση πρωτεϊνών, καθώς και καρδιαγγειακή υγεία (Mountjoy M et al 2018).

#### **1.2.8.5. Κορεσμένα και πολυακόρεστα λιπαρά**

Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων διαπίστωσε ότι η αναλογία των διατροφικών κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) προς τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) επηρέασε τον κίνδυνο παχυσαρκίας που σχετίζεται με τις παραλλαγές TA και AA του γονιδίου FTO στο rs9939609 (Phillips CM et al 2012). Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες που είχαν το αλληλόμορφο A είχαν σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης (WC) σε σύγκριση με ομοζυγώτες TT, αλλά μόνο όταν οι προσλήψεις SFA ήταν υψηλές και οι PUFA χαμηλές. Όταν οι συμμετέχοντες με το αλληλόμορφο A καταλάωναν <~ 15% της ενέργειας από SFA και είχαν υψηλότερη διατροφική αναλογία PUFA: SFA, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην WC και στο ΔΜΣ μεταξύ αυτής της ομάδας

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
και των συμμετεχόντων με γονότυπο TT του rs9939609 (Phillips CM et al 2012). Αυτά  
τα ευρήματα δίνουν συμπεράσματα στην διατροφική συμβουλευτική που επηρεάζει τη  
σύνθεση του σώματος (ειδικά το κοιλιακό λίπος) και τον ΔΜΣ. Οι αθλητές με τον  
γονότυπο TA ή AA μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συσσώρευσης υπερβολικού  
κοιλιακού λίπους. Ένας αθλητής μπορεί να μετριάσει αυτόν τον κίνδυνο στοχεύοντας  
στην κατανάλωση < 10% ενέργειας από SFA (υπολογίζοντας επίσης την υγεία της  
καρδιάς) και > 4% ενέργειας από PUFAs, με αποτέλεσμα την αναλογία PUFA: SFA  
τουλάχιστον 0,4 (Phillips CM et al 2012).

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Γονίδια που σχετίζονται με αθλητές δύναμης

### 2.1. Εισαγωγή

Οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά τους διάφορους τύπους φαινοτύπου όπως δύναμη, ισχύ, ευελιξία, νευρομυϊκός συντονισμός, και ψυχολογικά χαρακτηριστικά που είναι ζωτικής σημασίας για τους αθλητές δύναμης/ισχύος. Στη σάρωση σύνδεσης σε ολόκληρο το γονιδίωμα για την κατάσταση του αθλητή, η κληρονομικότητα της κατάστασης του αθλητή εκτιμήθηκε σε 66% (De Moor et al., 2007). Ωστόσο, οι λεπτομερείς τιμές διαφέρουν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά: για παράδειγμα, η κληρονομικότητα της μυϊκής δύναμης έχει αποδειχθεί ότι κυμαίνεται από περίπου 30% έως 80% σε διάφορους φαινοτύπους (ισομετρική αντοχή στο γόνατο, αντοχή στη χειρολαβή και κάμψη του αγκώνα) (Hughes et al., 2011). Μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκάλυψε τουλάχιστον 69 δείκτες που σχετίζονται με την κατάσταση του αθλητή ισχύος (σπριντ, δύναμης και ταχυδύναμης) (Πίνακας II), που περιγράφεται παρακάτω.

### Πίνακας II

Γενετικοί δείκτες για την κατάσταση αθλητή δύναμης/ισχύος

Γονίδιο	Αριθμός rs	Πολυμορφισμοί	Δείκτης ισχύος/δύναμης	Μελέτες με θετικά αποτελέσματα		Μελέτες με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα	
				Αριθμός μελετών	Αριθμός αθλητών	Αριθμός μελετών	Αριθμός αθλητών
ACE	rs4646994	Alu I/D	D	7	385	8	779
ACVR1B	rs2854464	A/G	A	1	399	1	180
ACTN3	rs1815739	C/T, R577X, Arg577Ter	C (R, Arg577)	11	1424	6	659
ADRB2	rs1042713	G/A, Gly16Arg	G (Gly16)	1	100	–	–
	rs1042714	C/G, Gln27Glu	G (27Glu)	1	100	–	–
AGT	rs699	T/C, Met235Thr	C (235Thr)	2	163	–	–
AGTR2	rs11091046	A/C	A	2	923	2	451
AMPD1	rs17602729	C/T, Gln12X	C (Gln12)	3	510	–	–
ARRHGEF28	rs17664695	A/G	G	1	380	–	–
CACNG1	rs1799938	G/A, Gly196Ser	A (196Ser)	1	380	–	–
CALCR	rs17734766	A/G	G	1	380	–	–
CKM	rs8111989	A/G, NcoI	G	5	698	–	–
CLSTN2	rs2194938	A/C	C	1	319	–	–
CNDP1	rs2887	G/A	A	1	415	–	–



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

	rs2346061	A/C	C	1	415		
<b>CNDP2</b>	rs3764509	C/G	G	1	415	–	–
<b>CNTFR</b>	rs41274853	C/T	T	1	211	–	–
<b>COTL1</b>	rs7458	C/T	T	1	380	–	–
<b>CREM</b>	rs1531550	G/A	A	1	257	–	–
<b>DMD</b>	rs939787	C/T	T	1	188	–	–
<b>EPAS1 (HIF2A)</b>	rs1867785	A/G	G	1	338	–	–
	rs11689011	C/T	C	1	338	–	–
<b>FOCAD</b>	rs17759424	A/C	C	1	319	–	–
<b>GABRR1</b>	rs282114	A/G	A	1	380	–	–
<b>GALNT13</b>	rs10196189	A/G	G	1	257	–	–
<b>GPC5</b>	rs852918	G/T	T	1	380	–	–
<b>HIF1A</b>	rs11549465	C/T, Pro582Ser	T(582Ser)	4	550	1	81
<b>HSD17B14</b>	rs7247312	A/G	G	1	380	–	–
<b>IGF1</b>	rs35767	C/T, C-1245T	T	1	87	–	–
<b>IGF1R</b>	rs1464430	A/C	C	1	82	–	–
<b>IGF2</b>	rs680	A/G	G	1	170	–	–
<b>IL1RN</b>	rs2234663	Intron 2 VNTR 86-bp, IL1RN*1- IL1RN*5	IL1RN*2	1	205	–	–
<b>IL6</b>	rs1800795	C/G, -174 C/G	G	2	211	1	81
<b>IP6K3</b>	rs6942022	C/T	C	1	380		
<b>MCT1 (SLC16A1)</b>	rs1049434	A/T, A1470T Glu490Asp	T(490Asp)	1	100	3	397
<b>MED4</b>	rs7337521	G/T	T	1	380	–	–
<b>MPRIIP</b>	rs6502557	A/G	A	1	380	–	–
<b>MtDNA loci</b>	Απλοομάδες που κατασκευάστηκαν από πολλούς πολυμορφισμούς MtDNA ή SPN	Ευνοϊκός:	F m.204C,m.151T, m.15314A, Non-L/U6	1	60	–	–
			m.16278T, m.5601T, m.4833G, m.5108C, m.7600A, m.9377G, m.13563G, m.14200C, m.14569A	1	85	–	–
				1	119	–	–
				1	85	–	–
<b>MTHFR</b>	rs1801131	A/C, A1298C	C	2	933	–	–
<b>MTR</b>	rs1805087	A/G, A2756G	G	1	77	–	–
<b>MTRR</b>	rs1801394	A/G, A66G	G	1	77	–	–
<b>NOS3</b>	rs2070744	T/C, -786 T/C	T	4	278	–	–
	rs1799983	G/T, Glu298Asp	G (Glu298)	1	29	–	–
<b>NRG1</b>	rs17721043	A/G	A	1	380	–	–
<b>PPARA</b>	rs4253778	G/C	C	2	227	1	81
<b>PPARG</b>	rs1801282	C/G, Pro12Ala	G (12Ala)	3	552	–	–
<b>PPARGC1A</b>	rs8192678	G/A, Gly482Ser	A (482Ser)	1	161	1	513

<b>PPARGC1B</b>	rs10060424	C/T	C	1	380	–	–
<b>RC3H1 (ROQUIN)</b>	rs767053	A/G	G	1	380	–	–
<b>SOD2</b>	rs4880	C/T, Ala16Val	C (Ala16)	2	598	–	–
<b>SUCLA2</b>	rs10397	A/C	A	1	380	–	–
<b>TPK1</b>	rs10275875	C/T	C	1	319	–	–
<b>TRHR</b>	rs7832552	C/T	T	2	151	–	–
<b>UCP2</b>	rs660339	C/T, , Ala55Val	C (Ala55)	1	29	–	–
<b>WAPL</b>	rs4934207	C/T	C	1	380	–	–
<b>ZNF423</b>	rs11865138	C/T	C	1	380	–	–

### 2.1.1. ACE rs4646994 D αλληλόμορφο

Το γονίδιο ACE κωδικοποιεί ένα ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης I (ACE) που εμπλέκεται στην κατάλυση της μετατροπής της αγγειοτενσίνης I σε ένα φυσιολογικά ενεργό πεπτιδίο την αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειοπιαστικό και διεγερτικό πεπτιδίο αλδοστερόνης που ελέγχει την αρτηριακή πίεση και την ισορροπία υγρών-ηλεκτρολυτών. Αυτό το ένζυμο είναι το πιο σημαντικό συστατικό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Ο πολυμορφισμός I / D του γονιδίου ACE (τοποθεσία: 17q23.3) υποδηλώνει μια σημαντική ατομική παραλλαγή της δραστηριότητας του RAS, με το αλληλόμορφο D να σχετίζεται με υψηλότερη δραστηριότητα ACE. Οι αναφερόμενες επιδράσεις του πολυμορφισμού ACE (I / D) ποικίλλουν μεταξύ των μελετών και των πληθυσμών. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το αλληλόμορφο D σχετίζεται με μεγαλύτερη δύναμη και όγκο μυών και αυξημένο ποσοστό μυϊκών ινών ταχείας σύσπασης (Zhang et al., 2003, Charbonneau et al., 2008). Επιπλέον, το D αλληλόμορφο ή/και DD γονότυπο αποδείχθηκε ότι υπερεκπροσωπούνταν στους Βρετανούς (Myerson et al., 1999), Ρώσους (Nazarov et al., 2001), Ευρωπαίους και Καυκάσιους κολυμβητές (<400 m) (Woods et al., 2001), Έλληνες σπρίντερ (Papadimitriou et al., 2009), Πορτογάλους (Costa et al., 2009), Ισπανούς αθλητές δύναμης / ισχύος (Boraita et al., 2010) και Καυκάσιους μικρής και μεσαίας απόστασης κολυμβητές (Wang et al., 2013). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, μια άλλη έκθεση έδειξε ότι οι κορεάτες αθλητές υψηλού επιπέδου με προσανατολισμό στη δύναμη είχαν σημαντικά μειωμένη συχνότητα του αλληλόμορφου D από τους αθλητές ή τους μάρτυρες σε εθνικό επίπεδο (Kim et al. 2010). Το ίδιο εύρημα αναφέρθηκε μελετώντας τους προσανατολισμένους στη δύναμη Λιθουανούς και Ρώσους αθλητές και μάρτυρες (Ginevi ciene et al., 2011, Gineviciene et al., 2016) καθώς και στον ιρανικό πληθυσμό (Shahmoradi et al., 2014), αντίστοιχα. Επιπλέον, οι

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

Wang et al. (2013) ανέφεραν ότι οι κολυμβητές μικρής απόστασης στην Ανατολική Ασία έχουν μεγαλύτερη επικράτηση του αλληλόμορφου ACE I σε σύγκριση με τους ελέγχους. Επιπλέον, αρκετές μελέτες αθλητών δύναμης/σπριντ δεν έχουν δείξει καμία σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού ACE I/D και της κατάστασης αθλητή δύναμης (Amir et al., 2007; Scott et al., 2010; Sessa et al., 2011).

### **2.1.2. ACVR1B rs2854464 A αλληλόμορφο**

Το γονίδιο ACVR1B κωδικοποιεί μια ακτιβίνη A υποδοχέα τύπου IB (θέση: 12q13.13). Οι ακτιβίνες είναι διμερείς παράγοντες ανάπτυξης και διαφοροποίησης που ανήκουν στην υπερικογένεια μετασχηματισμού αυξητικού παράγοντα-βήτα (TGF-beta) δομικά σχετιζόμενων πρωτεϊνών σηματοδότησης. Οι ακτιβίνες σηματοδοτούν μέσω ενός ετερομερούς συμπλόκου υποδοχέα κινάσης σερίνης που περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο τύπους I και δύο τύπους II υποδοχείς. Αυτή η πρωτεΐνη είναι ένας υποδοχέας τύπου I, απαραίτητος για τη σηματοδότηση. Το αλληλόμορφο ACVR1B rs2854464 A έχει προηγουμένως συσχετιστεί με αυξημένη μυϊκή δύναμη σε υγιή, μη αθλητικά άτομα (Windelinckx et al., 2011) Σε μια σχετικά μεγάλη ομάδα αθλητών από την Ευρώπη και τη Νότια Αμερική, έχει αποδειχθεί ότι το αλληλόμορφο ACVR1B rs2854464 A σχετίζεται με την κατάσταση αθλητή σπριντ/ δύναμης σε Καυκάσιους αλλά όχι σε αθλητές της Βραζιλίας (Voisin et al., 2016).

### **2.1.3. ACTN3 rs1815739 C αλληλόμορφο (Arg577)**

Το γονίδιο ACTN3 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη άλφα-ακτινίνη-3, μια σαρκομερή πρωτεΐνη που εκφράζεται σε ίνες ταχείας συστροφής τύπου II, όπου παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία εκρηκτικών και ισχυρών συσπάσεων των μυών. Μια κοινή γενετική παραλλαγή στο γονίδιο ACTN3 έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση μιας αργινίνης (Arg ή R) με ένα κωδικόνιο διακοπής στο αμινοξύ 577 (μετάβαση από C σε T στο εξόνιο 16, rs1815739, R577X). Το αλληλόμορφο 577X περιέχει μια αλλαγή αλληλουχίας που αποτρέπει εντελώς την παραγωγή της λειτουργικής πρωτεΐνης α-ακτινίνης-3. Αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν ότι ο γονότυπος ACTN3 RR υπερεκπροσωπείται ή ο γονότυπος ACTN3 XX υποεκπροσωπείται σε αθλητές δύναμης / σπριντ σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Ο Γιανγκ κ.ά. (2003) για πρώτη φορά έδειξε ότι η συχνότητα του γονότυπου ACTN3 XX μειώθηκε στους Αυστραλούς αθλητές ισχύος σε σύγκριση με τους ελέγχους, ενώ κανένας από τους Ολυμπιονίκες ή τις γυναίκες αθλήτριες δεν είχε γονότυπο XX. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίχθηκαν από

επαναλήψεις σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων ελίτ Φιλανδών αθλητών σπριντ (Niemi και Majamaa, 2005), ελίτ Ελλήνων αθλητών στίβου (Papadimitriou et al., 2008), αθλητών ελίτ επιπέδου από τις Ηνωμένες Πολιτείες (Roth et al., 2008), Ρώσων αθλητών με προσανατολισμό στη δύναμη (Druzhevskaya et al., 2008), Ιταλών γυμναστών (Massidda et al., 2009), κολυμβητών της Ταϊβάν (Chiu et al., 2011), Πολωνών αθλητών με προσανατολισμό στη δύναμη (Ciężczyket al., 2011) και Ιαπόνων αθλητών σπριντ / δύναμης (Mikami et al., 2014). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού ACTN3 R577X και της κατάστασης αθλητή δύναμης (Yang et al., 2007, Scott et al., 2010, Ginevi ciene et al., 2011, Sessa et al., 2011, Gineviciene et al., 2016). Επιπλέον, οι Vincent et al. (2007) έχουν δείξει ότι το εμβαδόν διατομής και ο αριθμός των ιών τύπου ΙΙx ταχείας συστολής ήταν υψηλότερος στον RR από ότι στην ομάδα γονότυπου XX νεαρών υγιών ανδρών. Αυτή η συσχέτιση επαναλήφθηκε σε μια δεύτερη μελέτη, όπου ο πολυμορφισμός ACTN3 R577X αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με τη σύνθεση των μυϊκών ιών σε μια ομάδα σωματικά ενεργών ανδρών και σκίτερ ταχύτητας, υποδεικνύοντας ότι οι φορείς γονότυπου ACTN3 XX εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό μυϊκών ιών αργής συστολής (Ahmetov et al., 2011 Ahmetov et al., 2012). Επίσης το αλληλόμορφο ACTN3 R συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες αθλητές (Ahmetov et al., 2014a), εξηγώντας, εν μέρει, τη σχέση μεταξύ του γονότυπου ACTN3 RR με υπερτροφία σκελετικών μυών, και την κατάσταση του αθλητή ισχύος.

#### **2.1.4. ADRB2 rs1042713 G αλληλόμορφο (Gly16) και rs1042714 G αλληλόμορφο (27Glu)**

Ο β2 αδρενεργικός υποδοχέας (κωδικοποιείται από το ADRB2, θέση: 5q31-q32) είναι μέλος της υπερικογένειας των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G, εκφράζεται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους σε όλο το σώμα και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του καρδιακού, πνευμονικού, αγγειακού, ενδοκρινικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Περιγράφηκε ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός Gly16Arg (SNP) (rs1042713 G/A) του γονιδίου ADRB2 και η συσχέτιση του με διάφορους φαινοτύπους. Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο 16Arg συσχετίστηκε με χαμηλότερη πυκνότητα υποδοχέα και καρδιακή παροχή ανάπαυσης (Snyder et al., 2006). Ο Sawczuk et al. διαπίστωσε ότι το αλληλόμορφο Gly16 και η παραλλαγή 27Glu του πολυμορφισμού Gln27Glu (rs1042714 C/G)

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
υπερεκπροσωπήθηκαν σε πολωνούς αθλητές δύναμης/ισχύος σε σύγκριση με τους  
μάρτυρες (Sawczuk et al., 2013).

### **2.1.5. AGT rs699 C αλληλόμορφο (235Thr)**

Το αγγειοτενσινογόνο (AGT), μία α-σφαιρίνη ορού που σχηματίζεται από το ήπαρ, είναι βασικό συστατικό των πρωτεϊνών RAS. Το AGT διασπάται από τη ρενίνη για να σχηματίσει βιολογικά ανενεργή αγγειοτενσίνη I, τον πρόδρομο της δραστηρικής αγγειοτενσίνης II που ρυθμίζει την αγγειακή αντίσταση και την ομοιόσταση του νατρίου, ελέγχοντας την αρτηριακή πίεση. Το AGT κωδικοποιείται από το γονίδιο AGT (θέση: 1q42.2). Ο πολυμορφισμός Met235Thr του γονιδίου AGT οδηγεί στην αντικατάσταση της θρεονίνης με τη μεθειονίνη στη θέση 235 (rs699T/C). Ο πολυμορφισμός AGT Met235Thr αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την αύξηση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, κατά τη μελέτη νέων υγιών ατόμων μετά από 17 εβδομάδες άσκησης (50% - 80% VO<sub>2</sub>max) (Lucia et al., 2006). Τα άτομα με το γονότυπο AGT Thr / Thr είχαν σημαντικά μεγαλύτερο δείκτη μάζας αριστεράς-κοιλίας από εκείνα με γονότυπο Met/Met ή Met/Thr. Ο Gomez-Gallego et al. συνέκρινε τις συχνότητες γονότυπου και αλληλόμορφου για την παραλλαγή AGT Met235Thr Καυκάσιων αθλητών (αθλητές αντοχής παγκόσμιας κλάσης, αθλητές δύναμης και μη αθλητικοί έλεγχοι). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν υψηλότερο ποσοστό φορέων γονότυπου Thr / Thr μεταξύ αθλητών δύναμης από ό, τι στους μάρτυρες ή σε μια ομάδα αντοχής (Gomez-Gallego et al., 2009). Αυτά τα ευρήματα επαναλήφθηκαν σε μια μελέτη πολωνών αθλητών δύναμης (Zarębska et al., 2013). Επομένως, θεωρείται ότι το αλληλόμορφο 235Thr του πολυμορφισμού AGT Met235Thr μπορεί να ευνοήσει την αθλητική απόδοση και να αποδοθεί στην υψηλότερη δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II που δρα ως αυξητικός παράγοντας στον σκελετικό μυ.

### **2.1.6. AGTR2 rs11091046 A αλληλόμορφο**

Το AGTR2 γονίδιο (τοποθεσία: Xq23) κωδικοποιεί τον υποδοχέα αγγειοτενσίνης II τύπου 2 που είναι ένα ενσωματωμένο μέρος των RAS και καθορίζει τον έλεγχο του κυκλοφορικού συστήματος και της αρτηριακής πίεσης. Οι RAS ελέγχουν επίσης τη λειτουργία των σκελετικών μυών μέσω ρύθμισης της τοπικής αιμάτωσης, η οποία μπορεί να ρυθμίσει τη μεταβολική δραστηριότητα. Ο κύριος τελεστής των RAS είναι η αγγειοτενσίνη II που δρα μέσω δύο κύριων υποδοχέων: AGTR1 (που δρα ως αγγειοσυσταλτικός) και AGTR2 (με λειτουργία αγγειοδιασταλτικού) (Carey, 2016). Το

αλληλόμορφο rs11091046 A καταχωρήθηκε ως δείκτης χαρακτηριστικών ισχύος σε διαφορετικούς πληθυσμούς (Guilherme et al., 2014; Ahmetov and Fedotovskaya, 2015). Μελετώντας αθλητές από τη Ρωσία και την Πολωνία, ο Mustafina et al. διαπίστωσε ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου AGTR2 A υπερεκπροσωπήθηκε σημαντικά σε γυναίκες αθλήτριες δύναμης σε σύγκριση με άτομα ελέγχου. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε η αντίθετη τάση σχετικά με το ότι το αλληλόμορφο C υπερεκπροσωπήθηκε στην ομάδα ανδρών αθλητών δύναμης (Mustafina et al., 2014). Η τελευταία έκθεση έδειξε ότι οι γυναίκες αθλήτριες δύναμης της Βραζιλίας είχαν επίσης μεγαλύτερη συχνότητα στο αλληλόμορφο A. Επιπλέον, οι άνδρες σπρίντερ με το αλληλόμορφο A έδειξαν σημαντικά ταχύτερους προσωπικούς χρόνους για τα 100 μέτρα από εκείνους με το αλληλόμορφο C (Guilherme et al., 2018). Από την άλλη πλευρά, η μελέτη των ιαπωνέζων, ρώσων και πολωνών αθλητών σπριντ/δύναμης έδειξε μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου C στους αθλητές απ 'ότι στους μάρτυρες. Ωστόσο, όσον αφορά τις αντίστοιχες ομάδες, η συχνότητα αλληλόμορφων C ήταν υψηλότερη στους Ιάπωνες άνδρες αθλητές από ό, τι στους ελέγχους, αλλά όχι στους Ρώσους / Πολωνούς άνδρες αθλητές. Στις γυναίκες, δεν ελήφθησαν σημαντικά αποτελέσματα (Yvert et al., 2018).

### **2.1.7. AMPD1 rs17602729 C αλληλόμορφο (Gln12)**

Η μονοφωσφορική απαμινάση αδενοσίνης (AMPD) είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του μεταβολισμού της ενέργειας των μυών: μετατρέποντας τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) σε μονοφωσφορική ινοσίνη (IMP) με απελευθέρωση αμμωνίας. Αυτό το ένζυμο μετατοπίζει την ισορροπία της αντίδρασης της μυοκινάσης προς την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Το ανθρώπινο γονίδιο AMPD1 (τοποθεσία: 1p13) παράγει ισομορφή M, μυοαδενυλική απαμινάση, και εκφράζεται σε υψηλό επίπεδο κυρίως στον ενήλικο σκελετικό μυ. Οι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη rs17602729 (34C> T Gln12X) του AMPD1 έχουν εξαιρετικά χαμηλές δραστηριότητες AMPD των σκελετικών μυών, ενώ άτομα με ένα φυσιολογικό και ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο έχουν ενδιάμεσες δραστηριότητες και εκείνα με δύο φυσιολογικά αλληλόμορφα AMPD1 υψηλές δραστηριότητες. Ο Fischer et al. (2007) αποκάλυψε μια ταχύτερη μείωση ισχύος στην ομάδα με έλλειψη AMPD κατά τη διάρκεια του εργομετρικού τέστ Wingate cycling 30sec. Επομένως, η ανεπάρκεια AMPD θα μπορούσε να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην απόδοση σπριντ/ δύναμης. Πράγματι, οι Cięszczyk et al. έχουν δείξει ότι οι πολωνοί αθλητές προσανατολισμένοι στη δύναμη

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
έχουν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα του αλληλόμορφου AMPD1 12X από τους  
ελέγχους (Cieszczyk et al., 2012) Αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε ομάδες  
Ρώσων αθλητών με προσανατολισμό στη δύναμη (Fedotovskaya et al., 2013a) και  
αθλητές σπριντ και δύναμης Λιθουανίας (Ginevi ciene\_ et al., 2014).

### **2.1.8. ARHGEF28 rs17664695 G αλληλόμορφο**

Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί ένα μέλος της οικογένειας παράγοντα ανταλλαγής  
νουκλεοτιδίων Rho γουανίνης, που ορίζονται από την ικανότητά τους να καταλύουν  
την ανταλλαγή διφωσφορικής γουανοσίνης (GDP) για τριφωσφορική γουανοσίνη  
(GTP) σε μικρές πρωτεΐνες GTPase όπως μέλη της οικογένειας Rho. Η πρωτεΐνη που  
κωδικοποιείται από το γονίδιο ARHGEF28 (τοποθεσία: 5q13.2) προάγει τη  
δραστηριότητα των Rho GTPases που ελέγχουν τις οδούς σηματοδότησης,  
ρυθμίζοντας τον πολλαπλασιασμό και την κίνηση των κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο  
εμπλέκεται στην κυτταρική διαίρεση και ανάπτυξη (Miller et al., 2014). Κατά τη  
διάρκεια μελέτης συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS) Ρώσων αθλητών  
(αθλητές δύναμης, αθλητές αντοχής) και ελέγχων, το αλληλόμορφο rs17664695 G έχει  
αναγνωριστεί ότι σχετίζεται με την κατάσταση αθλητή ελίτ δύναμης (σε σύγκριση με  
μάρτυρες) (Egorova et al., 2015). Η μοριακή βάση του rs17664695 SNP είναι άγνωστη  
και απαιτεί περαιτέρω μελέτες.

### **2.1.9. CACNG1 rs1799938 A αλληλόμορφο (196Ser)**

Τα κανάλια ασβεστίου που εξαρτώνται από την τάση αποτελούνται από πέντε  
υπομονάδες. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το CACNG1 (θέση: 17q24.2)  
αντιπροσωπεύει την υπομονάδα γάμμα1 που είναι μια μυϊκή ισομορφή της υπομονάδας  
καναλιού Ca<sup>2+</sup> και είναι μια ολοκληρωμένη πρωτεΐνη μεμβράνης που παίζει ρόλο στη  
σύζευξη διέγερσης-συστολής. Η αλλαγή των αμινοξέων του Gly σε Ser στη θέση 196  
(που βρίσκεται στο τμήμα της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης) είναι αποτέλεσμα του G σε  
A SNP (rs1799938). Το αλληλόμορφο 196Ser έχει αναγνωριστεί ως σημαντικό και  
σχετίζεται με την κατάσταση αθλητή ελίτ δύναμης στο GWAS των Ρώσων αθλητών  
(Egorova et al., 2015). Ωστόσο, πρέπει να καθοριστεί η λεπτομερής επίδραση της  
αντικατάστασης Gly196Ser στις ιδιότητες αντοχής.

### **2.1.10. CALCR rs17734766 G αλληλόμορφο**

Το γονίδιο CALCR (τοποθεσία: 7q21.3) κωδικοποιεί έναν υποδοχέα υψηλής  
συγγένειας για την πεπτιδική ορμόνη καλσιτονίνη. Η δραστηριότητα αυτού του

υποδοχέα προκαλείται από πρωτεΐνες G που ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση. Η διέγερση του υποδοχέα καλσιτονίνης διατηρεί την ομοιόσταση ασβεστίου και εμπλέκεται στη ρύθμιση της οστικής απορρόφησης που προκαλείται από οστεοκλάστες. Μία άλλη GWAS από τους Ischenko et al. σε Ρώσους αθλητές δύναμης, ομάδα αθλητών με συστατικό ταχύτητας / δύναμης, αθλητές αντοχής και μάρτυρες (Ischenko et al., 2015) αποκάλυψαν ότι το αλληλόμορφο CALCR G του rs17734766 σχετίζεται με την κατάσταση του αθλητή ισχύος. Η γενετική διακύμανση εντός του γονιδίου CALCR έχει συσχετιστεί με την οστική πυκνότητα και την εμφάνιση οστεοπόρωσης (Taboulet et al., 1998). Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αυτό το SNP θα έπαιζε ρόλο στη ρύθμιση της οστικής μάζας στους ανθρώπους. Έτσι, οι αθλητές που φέρουν τη συγκεκριμένη μορφή του γονιδίου CALCR, μπορεί να επωφεληθούν από την ύπαρξη ισχυρότερων οστών που είναι καλύτερα προσαρμοσμένα, ώστε να αντέχουν σε ακραίες δυνάμεις και να μεταφέρουν φορτία που είναι πάνω από τις κανονικές συνθήκες φόρτωσης.

### **2.1.11. CKM rs8111989 G αλληλόμορφο**

Το γονίδιο μυϊκής κρεατινο-κινάσης (CKM) (τοποθεσία: 19q13.32) έχει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση στα μυϊκά κύτταρα. Το CKM καταλύει την αναστρέψιμη μεταφορά φωσφορικού άλατος πλούσιου σε ενέργεια από φωσφορική κρεατίνη σε διφωσφορική αδενοσίνη, σχηματίζοντας έτσι ATP. Το CKM είναι ένα απαραίτητο ένζυμο για τη διατήρηση της ενέργειας στο μυϊκό κύτταρο κατά τη διάρκεια δραστηριότητας που περιλαμβάνει μυϊκή συστολή (Schneider et al., 1995). Η πιο συχνά αναλυόμενη γενετική παραλλαγή αυτού του γονιδίου είναι ένας πολυμορφισμός rs8111989 που βρίσκεται στο 3'UTR. Οι παραλλαγές A/G αυτού του SNP έχουν συσχετιστεί με την απόδοση των σκελετικών μυών στους ανθρώπους. Επιπλέον, συσχετίζονται με τη φυσική απόδοση και συμβάλλουν στις διαφορές στις μέγιστες αποκρίσεις πρόσληψης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max) κατά τη διάρκεια της προπόνησης ισχύος ή αντοχής. Οι μετα-αναλύσεις πέντε δημοσιεύσεων (Muniesa et al., 2010; Fedotovskaya et al., 2012, 2013b; Eider et al., 2015; He et al., 2016) στο CKM rs8111989 A/G αλληλόμορφο ή στις διαφορές γονότυπου μεταξύ δύναμης και οι γενικοί έλεγχοι διαπίστωσαν ότι οι αθλητές ισχύος είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του γονότυπου G και GG σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Chen et al., 2017).



### **2.1.12. CLSTN2 rs2194938 C αλληλόμορφο**

Το CLSTN2 (τοποθεσία: 3q23) κωδικοποιεί τη συναπτική πρωτεΐνη καλσυντενίνη 2 που είναι μέρος των συστατικών της μετασυναπτικής μεμβράνης και βρίσκεται κυρίως σε διεγερτικές συνάψεις δίνοντας στο CLSTN2 ρόλο στην ενδοκυτταρική μετασυναπτική σηματοδότηση (Hintsch et al. , 2002). Συγκρίνοντας τα γενετικά προφίλ δύο ομάδων ελίτ Ρώσων αθλητών δύναμης και αντοχής και, στη συνέχεια, μεταξύ αθλητών δύναμης και ελέγχων, ο Gabdrakhmanova et al. (2015) αναγνώρισε το αλληλόμορφο CLSTN2 rs2194938 C ως συσχετισμένο με την κατάσταση του αθλητή δύναμης. Ωστόσο, ο λεπτομερής μηχανισμός της επίδρασης SNP rs2194938 στον οργανισμό του αθλητή παραμένει ασαφής.

### **2.1.13. CNDP1 rs2887 A, rs2346061 C αλληλόμορφα και CNDP2 rs3764509 G αλληλόμορφο**

Η καρνοσίνη (β-αλανυλ-L-ιστιδίνη), είναι ένα διπεπτίδιο που βρίσκεται στον σκελετικό μυ, παίζοντας σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της άσκησης, ειδικά σε μύες που βασίζονται στον αναερόβιο μεταβολισμό για να τροφοδοτήσουν τη δραστηριότητά τους για υψηλής έντασης συστολές. Η μεταβλητότητα στο περιεχόμενο μυϊκής καρνοσίνης μεταξύ ατόμων μπορεί να εξηγηθεί από διαφορετικούς παράγοντες, όπως η δραστηριότητα των ενζύμων που αποικοδομούν την καρνοσίνη και ονομάζονται διπεπτιδάσες καρνοσίνης. Μια διακύμανση της δραστηριότητας των διπεπτιδάσεων καρνοσίνης θα μπορούσε άμεσα ή έμμεσα να επηρεάσει την περιεκτικότητα σε καρνοσίνη μυών (Everaert et al., 2011). Δύο μορφές διπεπτιδάσης καρνοσίνης που έχουν ταυτοποιηθεί είναι: η CNDP1 (βρέθηκε στον ορό, κωδικοποιημένη από CNDP1) και η CNDP2 (διπεπτιδάση καρνοσίνης ιστού, κωδικοποιημένη από CNDP2). Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μια μεγάλη ομάδα αθλητών της Βραζιλίας αποκάλυψε ότι τρία SNPs (CNDP1 rs2887, rs2346061 και CNDP2 rs3764509) συσχετίστηκαν με την κατάσταση αθλητή. Οι φορείς του αλληλόμορφου rs2887 A, αλληλόμορφου rs2346061 C και αλληλόμορφου rs3764509 G είχαν αυξημένη πιθανότητα να είναι αθλητές δύναμης (Guilherme and Lancha, 2017). Αυτό υποδηλώνει ότι οι πολυμορφισμοί στα γονίδια των διπεπτιδάσεων καρνοσίνης μπορούν να συμπεριληφθούν στην ομάδα των δεικτών ισχύος, αν και αυτή η υπόθεση χρειάζεται περισσότερη μελέτη.

#### **2.1.14. CNTFR rs41274853 T αλληλόμορφο**

Ο ακτινοειδής νευροτροφικός παράγοντας (CNTF) εκφράζεται σε νευρογλοιακά κύτταρα εντός του κεντρικού και περιφερειακού νευρικού συστήματος. Ο CNTF διεγείρει την γονιδιακή έκφραση, την επιβίωση των κυττάρων ή τη διαφοροποίηση σε μια ποικιλία τύπων νευρωνικών κυττάρων (Sleeman et al., 2000). Όλες οι δράσεις του CNTF ενεργοποιούνται δεσμεύοντας τον υποδοχέα του: CNTFR (Ip et al., 1993), του οποίου η έκφραση είναι σχετικά υψηλή στον σκελετικό μυ (Davis et al., 1991) και μπορεί να συμβάλει στη νευρομυϊκή ανάπτυξη και συντήρηση. Η έκθεση των Miyamoto-Mikami et al. υπέδειξε ότι η υποκατάσταση C / T (rs41274853) στο γονίδιο CNTFR (τοποθεσία: 9p13.3) μπορεί να επηρεάσει την αθλητική κατάσταση σπριντ/ δύναμης. Ο γονότυπος TT είχε υψηλότερη συχνότητα μεταξύ των διεθνών αθλητών σπριντ / δύναμης από ό, τι στους μάρτυρες. Επιπλέον, σε μη αθλητικούς άνδρες, οι φορείς γονότυπου TT παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη ισχύ έκτασης ποδιών και απόδοση κάθετου άλματος (Miyamoto-Mikami et al., 2016). Αυτές οι παρατηρήσεις υπονοούν ότι το rs41274853 SNP μπορεί να σχετίζεται με την κατάσταση των αθλητών σπριντ / δύναμης, αλλά η δημιουργία πιο ολοκληρωμένων μελετών κρίνεται αναγκαία.

#### **2.1.15. COTL1 rs7458 T αλληλόμορφο**

Το ανθρώπινο γονίδιο COTL1 (θέση: 16q24.1) αναγνωρίστηκε ως πρωτεΐνη σύνδεσης της ακτίνης (F-ακτίνη) που ρυθμίζει τον κυτταροσκελετό της ακτίνης. Αυτή η πρωτεΐνη αλληλεπιδρά με τον συνεργάτη σύνδεσης 5-λιποξυγενάσης (5LO), που είναι το πρώτο δεσμευμένο ένζυμο της βιοσύνθεσης λευκοτριενίων στα λευκοκύτταρα (Provost et al., 2001). Σε μια GWAS των Ischenko et al., το αλληλόμορφο T του COTL1 (rs7458) ήταν στην ομάδα των SNP που συσχετίστηκαν με την κατάσταση του αθλητή ισχύος και στη συνέχεια αναπαράγονταν και στις τρεις υποομάδες αθλητών δύναμης (ανεξάρτητα από το επίπεδο επίτευξής τους) (Ischenko et al., 2015). Οι μοριακές απόψεις αυτού του SNP δεν έχουν ακόμη περιγραφεί και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με το ρόλο των αλληλόμορφων rs7458.

#### **2.1.16. DMD rs939787 T αλληλόμορφο**

Το γονίδιο δυστροφίνης (DMD τοποθεσία: Xp21.2) είναι το μεγαλύτερο γονίδιο που βρίσκεται στη φύση (2,4 Mb). Το RNA δυστροφίνης συνδέεται διαφορετικά, παράγοντας μια σειρά διαφορετικών μεταγραφών, κωδικοποιώντας ένα μεγάλο σύνολο πρωτεϊνικών ισομορφών. Η δυστροφίνη είναι μια μεγάλη κυτταροσκελετική πρωτεΐνη

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
τύπου ράβδου που βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια των μυϊκών ινών, καθώς και μέρος του συμπλόκου δυστροφίνης-γλυκοπρωτεΐνης, το οποίο γεφυρώνει τον εσωτερικό κυτταροσκελετό (F-ακτίνη) και την εξωκυτταρική μεμβράνη. Δεδομένου ότι η δύναμη/ισχύ και η αντοχή βρίσκονται στα αντίθετα άκρα μιας συνεχούς μυϊκής απόδοσης, πραγματοποιήθηκε μια GWAS σε Ρώσους αθλητές δύναμης/ισχύος και αντοχής για τον εντοπισμό κοινών γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την κατάσταση των ελίτ αθλητών (Naumov et al., 2014). Η σύγκριση των γενετικών προφίλ δύο ομάδων αθλητών και μαρτύρων αποκάλυψε ότι το σπάνιο αλληλόμορφο DMD rs939787 T υπερεκπροσωπώνταν σε αθλητές δύναμης/ισχύος σε σύγκριση με αθλητές αντοχής και μάρτυρες, υποδεικνύοντας ότι το αλληλόμορφο DMD rs939787 T είναι ευνοϊκό για απόδοση δύναμης/ισχύος.

### **2.1.17. EPAS1 rs1867785 G και rs11689011 C αλληλόμορφα**

Η πρωτεΐνη EPAS1 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής διεγερσιμος με την υποξία και παίζει σημαντικό ρόλο στην κατεχολαμίνη και τη μιτοχονδριακή ομοιόσταση, στον έλεγχο της καρδιακής απόδοσης και της ρύθμισης της ερυθροποιητίνης. Πρόσφατα, οι Voisin et al. διερεύνησαν τις συχνότητες των παραλλαγών του γονιδίου EPAS (γνωστές ως HIF2A; τοποθεσία: 2p21-p16) σε αθλητές σπριντ/δύναμης, αθλητές αντοχής και μάρτυρες από την Πολωνία και τη Ρωσία και διαπίστωσαν ότι τα αλληλόμορφα rs1867785 G και rs11689011 C υπερεκπροσωπούνται στους αθλητές σπριντ/δύναμης, αντίστοιχα (Voisin et al., 2014).

### **2.1.18. FOCAD rs17759424 C αλληλόμορφο**

Το γονίδιο FOCAD (τοποθεσία: 9p21.3) κωδικοποιεί την focadhesin που ασχολείται με τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και δρα ως κατασταλτικός όγκος (Brockschmidt et al., 2012). Υπάρχουν ορισμένες αναφορές που αυξάνουν την πιθανότητα ότι το FOCAD επηρεάζει τον καρδιακό ρυθμό μέσω του κύκλου εργασιών των μυοκυττάρων και ότι η επίδραση του FOCAD μπορεί να αλλάξει με την ηλικία, είτε ως συνέπεια είτε ως αιτία του μεταβαλλόμενου ρυθμού ανανέωσης καρδιομυοκυττάρων με την ηλικία, παρά τα λίγα στοιχεία που προσφέρονται (Melton et al., 2010). Οι αναλύσεις των γενετικών προφίλ που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ δύο ομάδων Ρώσων αθλητών δύναμης και αντοχής, καθώς και μεταξύ αθλητών δύναμης και ελέγχων, αποκάλυψαν ότι το αλληλόμορφο FOCAD rs17759424 C σχετίζεται με την κατάσταση του αθλητή ισχύος (Gabdakhmanova et al., 2015).

### **2.1.19. Γενετικοί δείκτες Folate-pathway (MTHFR rs1801131 C αλληλόμορφο, MTR rs1805087 G αλληλόμορφο και MTRR rs1801394 G αλληλόμορφο)**

Η μεθυλίωση του DNA είναι μια σημαντική επιγενετική τροποποίηση που καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου ρυθμίζοντας την πρόσβαση του συστήματος μεταγραφής στην χρωματίνη ή με την πρόσληψη πρωτεϊνών που δεσμεύουν μεθύλιο. Οι Barre`s et al. (2012) έδειξαν ότι η οξεία ενεργοποίηση γονιδίου, που προκλήθηκε από άσκηση, σχετίζεται με μια δυναμική αλλαγή στη μεθυλίωση του DNA στον σκελετικό μυ. Επίσης, η υπομεθυλίωση του DNA είναι ένα πρώιμο συμβάν στην ενεργοποίηση γονιδίων που προκαλείται από συστολή. Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλίωση ολόκληρου του γονιδιώματος μειώθηκε στις βιοψίες σκελετικών μυών που ελήφθησαν από υγιείς καθιστικούς άνδρες και γυναίκες μετά από οξεία άσκηση. Επιπλέον, πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι η υπομεθυλίωση του DNA προκαλεί την ενεργοποίηση των μυογενών παραγόντων που καθορίζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μυοβλαστών που προάγουν την ανάπτυξη των μυών και την αύξηση της μυϊκής μάζας (Terruzzi et al., 2011). Δεδομένου ότι τα συστατικά του φολικού μονοπατιού (κύκλος ομοκυστεΐνης) εμπλέκονται σε διαδικασίες μεθυλίωσης/απομεθυλίωσης DNA (και σύνθεση νουκλεοτιδίων), οι Terruzzi et al. έχουν διερευνήσει, εάν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της οδού φυλλικού οξέος επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου και την σταθερότητα της πρωτεΐνης, πιθανώς υπεύθυνη για την ανεπάρκεια μεθυλίωσης DNA, καθώς σχετίζονται με την κατάσταση του αθλητή. Οι πολυμορφικές παραλλαγές A1298C (rs1801131 A/C) της 5,10 μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης (MTHFR, θέση: 1p36.3), A2756G (rs1805087 A/G) της συνθάσης της μεθειονίνης (MTR; θέση: 1q43) και A66G (rs1801394 A/G) τα γονίδια της αναγωγάσης συνθετάσης μεθειονίνης (MTRR, θέση: 5p15,31) προσδιορίστηκαν σε αθλητές και άτομα ελέγχου. Οι συχνότητες των αλληλόμορφων MTHFR rs1801131 C, MTR rs1805087 G και MTRR rs1801394 G (πιθανώς σχετίζονται με μειωμένη ικανότητα μεθυλίωσης DNA) ήταν σημαντικά υψηλότερες στους αθλητές σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Terruzzi et al., 2011). Πρόσφατα, οι Zarebska et al. έχουν αναπαράγει τα αποτελέσματα της συσχέτισης μεταξύ του αλληλόμορφου MTHFR rs1801131 C και του αθλητή δύναμης/ισχύος σε μια μελέτη αθλητών δύναμης/ισχύος από την Πολωνία και τη Ρωσία (Zarebska et al., 2014). Συνολικά, αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι οι αθλητές υψηλής απόδοσης έχουν γενετική προδιάθεση για

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
υπομεθυλίωση και σύνθεση DNA (παράγοντες που οδηγούν σε διέγερση μυογονικής  
διαφοροποίησης, αύξηση μυϊκής μάζας και επαγωγή γονιδίων που εμπλέκονται στον  
ενεργειακό μεταβολισμό).

### **2.1.20. GABRR1 rs282114 A αλληλόμορφο**

Ο GABA είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο των  
θηλαστικών δρώντας στους υποδοχείς GABA, οι οποίοι είναι κανάλια χλωριούχου  
προσδέματος. Το GABRR1 είναι μέλος μιας οικογένειας τέτοιων καναλιών χλωριδίου  
και είναι ένας από τους κύριους ανασταλτικούς υποδοχείς νευροδιαβιβαστών στο  
κεντρικό νευρικό σύστημα (Cutting et al., 1991). Το GABRR1 γονίδιο (τοποθεσία:  
6q15) rs282114 A αλληλόμορφο ήταν στην ομάδα των SNPs που συσχετίστηκαν με  
την κατάσταση του αθλητή ισχύος σε μια GWAS Ρώσων αθλητών. Όλα τα SNPs σε  
αυτήν την ομάδα έχουν χαρακτηριστεί από την αύξηση της συχνότητας της επίδρασης  
του αλληλομόρφου με την αύξηση του επιπέδου επίτευξης των αθλητών δύναμης,  
σημαντικών διαφορών στις αλληλόμορφες συχνότητες μεταξύ αθλητών δύναμης και  
αντοχής και τουλάχιστον μία αντιγραφή της συσχέτισης μεταξύ αυτών των  
αλληλομόρφων και της προδιάθεσης σε άλλα αθλήματα με συνιστώσα την δύναμη  
(Egorova et al., 2015). Λαμβάνοντας υπόψη τον φυσιολογικό ρόλο του υποδοχέα  
GABRR1, μπορεί να υποθεθεί ότι το rs282114 SNP μεταβάλλει τη διαδικασία  
νευροδιαβίβασης, ωστόσο, χρειάζεται in vitro και in vivo επιβεβαιώσεις.

### **2.1.21. GALNT13 rs10196189 G αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το GALNT13 (τοποθεσία: 2q24.1) είναι μέλος της  
οικογένειας GALNT, η οποία ξεκινά την Ο-συνδεδεμένη γλυκοζυλίωση των βλεννίων  
με την αρχική μεταφορά N-ακετυλαλακτοζαμίνης με α-σύνδεση με ένα υπόλειμμα  
σερίνης ή θρεονίνης και έτσι καταλύει την αρχική αντίδραση στη βιοσύνθεση  
ολιγοσακχαρίτη Ο-συνδεδεμένη. Το GALNT13 εκφράζεται ιδιαίτερα στον εγκέφαλο,  
τα Β κύτταρα, τα νεφρά και το ήπαρ και μπορεί να εμπλέκεται στον μεταβολισμό και  
στην ενεργειακή οδό. Με την εκτέλεση τριών GWAS ελίτ αθλητών τζαμαϊκανών,  
αφροαμερικάνων και ιαπωνικών σπριντ και τους αντίστοιχους ελέγχους τους και  
μετέπειτα μετα-ανάλυση, ανακαλύφθηκε από τους Wang et al. (2014) ότι το  
αλληλόμορφο GALNT13 G του rs10196189 πολυμορφισμού A/G  
υπερεκπροσωπούσαν σημαντικά σε ελίτ σπρίντερς σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

### **2.1.22. GPC5 rs852918 T αλληλόμορφο**

Οι πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης κυτταρικής επιφάνειας είναι σύνθετα μόρια που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη και στην εξωκυτταρική μήτρα, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην κυτταρική προσκόλληση, μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και σηματοδότηση. Συνήθως αποτελούνται από μία ή περισσότερες αλυσίδες θειικής ηπαράνης που συνδέονται ομοιοπολικά με την πρωτεΐνη και σχετίζεται με τη μεμβράνη (Gardiner, 2017). Το GPC5 ανήκει στην οικογένεια GRIPS που αποτελείται από πρωτεογλυκάνες ολοκληρωμένης μεμβράνης σχετιζόμενης με γλυπικά που συνδέονται με την κυτταρική επιφάνεια μέσω γλυκοζυ-φωσφατιδυλοσινοτόλης. Αυτές οι πρωτεΐνες μπορεί να παίζουν ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης και της ρύθμισης της ανάπτυξης. Σε GWAS που εκτελέστηκε από τους Egorova et al., το γονίδιο GPC5 (τοποθεσία: 13q32) rs852918 T ταυτοποιήθηκε ως συσχετιζόμενο με την κατάσταση ελίτ αθλητή δύναμης (Egorova et al., 2015), επηρεάζοντας πιθανώς τις περίπλοκες διαδικασίες της κυτταρικής διαίρεσης και ανάπτυξης.

### **2.1.23. HIF1A rs11549465 T αλληλόμορφο (582Ser)**

Η γλυκόλυση είναι η κεντρική πηγή αναερόβιας ενέργειας στον άνθρωπο και αυτή η μεταβολική οδός ρυθμίζεται υπό συνθήκες χαμηλού οξυγόνου από τον παράγοντα μεταγραφής επαγόμενου από την υποξία 1α (HIF1α κωδικοποιείται από το HIF1A τοποθεσία: 14q23.2). Το HIF1α ελέγχει την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ένας πολυμορφισμός λανθασμένου νοήματος, Pro582Ser, υπάρχει στο εξόνιο 12 (C/T στο bp 85; rs11549465). Το σπάνιο T αλληλόμορφο προβλέπεται να οδηγήσει σε αλλαγή προλίνης σε σερίνη στην αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης. Αυτή η υποκατάσταση αυξάνει τη σταθερότητα της πρωτεΐνης HIF1α και τη μεταγραφική δραστηριότητα, και επομένως, μπορεί να βελτιώσει το μεταβολισμό της γλυκόζης. Ο Ahmetov et al. διερεύνησε μια υπόθεση ότι η κατανομή γονότυπου HIF1A Pro582Ser μπορεί να διαφέρει για τους μάρτυρες και τους Ρώσους αθλητές σπριντ/δύναμης, για τους οποίους η αναερόβια γλυκόλυση είναι μια από τις πιο σημαντικές πηγές ενέργειας για απόδοση ισχύος. Η συχνότητα του αλληλομόρφου HIF1A 582Ser ήταν σημαντικά υψηλότερη στους αρσιβαρίστες από ό,τι στους ελέγχους και αυξήθηκε με τα επίπεδα επιτυχίας τους (Ahmetov et al., 2008a). Αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε τρεις ομάδες Πολωνών αθλητών (Cie,szczyk et al., 2011), Ρώσων αθλητών (Gabbasov et al., 2013) και Ουκρανών

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
αθλητών προσανατολισμένους στη δύναμη (Drozdovska et al., 2013). Επιπλέον, το  
αλληλόμορφο 582Ser συνδέθηκε σημαντικά με αυξημένο ποσοστό της ταχείας  
συστολής μυϊκών ινών στον έξω πλατύ μυ όλων των σκίτερ ταχύτητας (Ahmetov et  
al., 2008a).

#### **2.1.24. HSD17B14 rs7247312 G αλληλόμορφο**

Οι 17-β-υδροξυστεροειδείς αφυδρογονάσες, όπως το HSD17B14, εμπλέκονται κυρίως  
στον μεταβολισμό των στεροειδών στη θέση C17 και επίσης άλλων υποστρωμάτων,  
όπως λιπαρά οξέα, προσταγλανδίνες και ξενοβιοτικά (Sivik et al., 2012).  
Συγκεκριμένα, οι 17-β-υδροξυστεροειδείς αφυδρογονάσες καταλύουν τη στερεοειδική  
οξείδωση/αναγωγή στον άνθρακα 17β ανδρογόνων και οιστρογόνων (Sherbet et al.,  
2009). Κατά τη δέσμευση του υποδοχέα, η διαμόρφωση 17β-υδροξυ ανδρογόνων και  
οιστρογόνων προκαλεί μεγαλύτερη βιολογική απόκριση από την αντίστοιχη  
κετοδιαμόρφωση των στεροειδών και, με αυτόν τον τρόπο, το ένζυμο HSD17B14  
μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντικός διαμεσολαβητής στη ρύθμιση προ-υποδοχέα της  
δράσης των ορμονών του φύλου (Sonneveld et al., 2006). Στο GWAS των Ischenko et  
al., το γονίδιο HSD17B14 (τοποθεσία: 19q13.33) rs7247312 G αλληλόμορφο  
σχολιάστηκε στην ομάδα των δεικτών που σχετίζονται με την κατάσταση του αθλητή  
ισχύος μαζί με την πιθανότητα να εμπλέκεται στην αλλοίωση του μεταβολισμού των  
στεροειδών. (Ischenko et al., 2015).

#### **2.1.25. IGF1 rs35767 T αλληλόμορφο και IGF1R rs1464430 C**

##### **αλληλόμορφο**

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF1 · κωδικοποιείται από τον IGF1 ·  
θέση: 12q23.2) παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και μπορεί να προκαλέσει  
υπερτροφία του σκελετικού μυός και άλλων ιστών-στόχων. Η ινσουλίνη αυξητικού  
παράγοντα 1 υποδοχέα (IGF1R, κωδικοποιημένος από IGF1R, θέση: 15q26.3) είναι  
ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας που μεσολαβεί στα αποτελέσματα του IGF1. Το  
δευτερεύον αλληλόμορφο T του πολυμορφισμού C-1245T (rs35767 C / T) βρέθηκε να  
σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα IGF1 που κυκλοφορούν και πιθανώς με αυξημένη  
μυϊκή μάζα. Οι Ben-Zaken et al. (2013α) σε μια μελέτη αθλητών δύναμης διαπίστωσαν  
ότι το IGF1 rs35767 T αλληλόμορφο ήταν πιο συχνό στους Ισραηλινούς αθλητές  
υψηλού επιπέδου (διεθνές και Ολυμπιακό επίπεδο) σε σύγκριση με τους αθλητές σε  
εθνικό επίπεδο. Στη δεύτερη μελέτη των Ισραηλινών αθλητών δύναμης, οι Ben-Zaken

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
et al. (2015b) έχουν δείξει ότι το αλληλόμορφο IGF1R C του πολυμορφισμού  
rs1464430 A/C ήταν πιο διαδεδομένο στους αθλητές ελίτ ισχύος σε σύγκριση με τους  
λιγότερο επαγγελματίες αθλητές δύναμης ή αθλητές αντοχής. Οι συγγραφείς  
κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο γονότυπος IGF1R AA μπορεί να είναι ευεργετικός  
για αθλήματα τύπου αντοχής.

### **2.1.26. IGF2 rs680 G αλληλόμορφο**

Ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 2 (IGF2) είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που  
είναι δομικά παρόμοια με την ινσουλίνη και δρα ως ρυθμιστής της ανάπτυξης, σαν  
ινσουλίνη και μιτογόνο παράγοντας. Ο IGF2 κωδικοποιείται από το γονίδιο IGF2  
(θέση: 11p15.5). Ο IGF2 αποτυπώνεται στη μητέρα και εκφράζεται πατρικώς που  
δείχνει τον βασικό του ρόλο ως ρυθμιστικός παράγοντας στην ανάπτυξη του εμβρύου.  
Ο IGF2, μαζί με τον IGF1, παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση  
των σκελετικών μυών. Διάφορα SNPs του γονιδίου IGF2 (rs3213221, rs680,  
rs7924316) συσχετίστηκαν με απώλεια μυϊκής δύναμης αμέσως μετά από ασκήσεις  
μυϊκής βλάβης. Ο πολυμορφισμός IGF2 rs680 A/G συσχετίστηκε με αλλαγές στα  
επίπεδα του IGF2 mRNA. Ιδιαίτερα, παρατηρήθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα  
mRNA IGF2 για το αλληλόμορφο G σε σύγκριση με το αλληλόμορφο A. Στη συνέχεια  
προτάθηκε ότι αυτός ο πολυμορφισμός συμβάλλει στην μεταγραφή του IGF2. Η  
μελέτη των Ben-Zaken et al. (2017), με στόχο στην αξιολόγηση της κατανομής  
συχνότητας του πολυμορφισμού IGF2 rs680 A/G μεταξύ Ισραηλινών αθλητών, έδειξε  
ότι η συχνότητα των φορέων αλληλόμορφων G ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ  
των κορυφαίων σε σύγκριση με τους σπρίντερ και τους άλτες σε εθνικό επίπεδο. Η  
συχνότητα του γονότυπου rs680 GG ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μεταξύ των σπρίντερ,  
των δρομέων στίβου και άλλων υψηλού επιπέδου σε σύγκριση με τους αρσιβαρίστες.

### **2.1.27. IL1RN rs2234663 IL1RN \* 2 αλληλόμορφο**

Η φλεγμονή μπορεί να χρησιμεύσει ως μηχανισμός που προάγει την επισκευή των  
σκελετικών μυών και την υπερτροφία. Ο ανταγωνιστής υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IL-  
1RA) ρυθμίζει μια ποικιλία ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων που  
σχετίζονται με την IL-1. Το IL-1RA ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μπλοκάροντας τους  
υποδοχείς IL-1 και έτσι εμποδίζει τη μεταγωγή σήματος της προ-φλεγμονώδους IL-1.  
Το IL-1RA εμπλέκεται στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και τις επιδιορθώσεις του  
σκελετικού μύος κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση (Pedersen, 2000). Το IL-1RA



κωδικοποιείται από το γονίδιο IL1RN (τοποθεσία: 2q14.2) παρόμοια με τα γονίδια που κωδικοποιούν IL-1α και IL-1β. Ο πολυμορφισμός VNTR (rs2234663) στο ιντρόνιο 2 του IL1RN γονιδίου προκαλείται από τη διαδοχική επανάληψη μεταβλητού αριθμού αντιγράφων 86-bp (δύο έως έξι επαναλήψεις), που περιέχει τρεις πιθανές θέσεις δέσμευσης πρωτεΐνης και μπορεί να έχει λειτουργική σημασία. Το αλληλόμορφο 1 (IL1RN \* 1) με τέσσερις επαναλήψεις είναι πιο συνηθισμένο από το αλληλόμορφο 2 (IL1RN \* 2), που περιέχει δύο επαναλήψεις. Τα αλληλόμορφα με τρεις, πέντε και έξι επαναλήψεις θεωρούνται σπάνια (<1%). Σε μια πρόσφατη μελέτη ιταλών αθλητών και μη αθλητικών μαρτύρων, οι Cauci et al. (2010) διαπίστωσαν ότι ο πολυμορφισμός γονιδίου IL1RN VNTR σχετίζεται με αθλητική κατάσταση. Οι συχνότητες του γονότυπου IL1RN \* 1 / IL1RN \* 2 και του αλληλόμορφου IL1RN \* 2 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους αθλητές σε σύγκριση με τους μη αθλητικούς ελέγχους. Επιπλέον, ο γονότυπος IL1RN \* 1 / IL1RN \* 2 ήταν πιο συχνός σε επαγγελματίες από ό, τι σε μη επαγγελματίες αθλητές. Επομένως, μπορεί να υποθεθεί ότι οι φορείς του αλληλόμορφου IL1RN \* 2 μπορεί να έχουν πλεονέκτημα στην προσαρμογή στην άσκηση υψηλής έντασης.

### **2.1.28. IL6 rs1800795 G αλληλόμορφο**

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (γνωστή ως διεγερτικός παράγοντας-B-κύτταρα (BSF-2) και η ιντερφερόνη βήτα-2) είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που εμπλέκεται σε μια ευρεία ποικιλία βιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού, επιβίωσης κυττάρων στόχων και έλεγχος για την ανοσολογική απόκριση οξείας φάσης. Παράγεται κυρίως από τα ανοσοκύτταρα, αλλά ακόμα εκφράζεται σε μυϊκά κύτταρα (δρα ως «μυοκίνη»), και αυξάνεται στην απόκριση στη μυϊκή συστολή (Febbraio και Pedersen, 2005). Κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης, η συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα αυξάνεται λόγω της απελευθέρωσής της από τους μύες, η οποία μεσολαβεί σε μεταβολικές διεργασίες. Επιπροσθέτως, η IL-6 συνδέεται με τη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και παίζει ρόλο στην ανάπτυξη υπερτροφικών μυών με τη συμβολή των δορυφορικών κυττάρων σε αυτήν τη διαδικασία (Serrano et al., 2008). Ο πολυμορφισμός -174 C / G (rs1800795) στον προαγωγό του γονιδίου IL6 (τοποθεσία: 7p21) μεταβάλλει την μεταγραφική απόκριση. Υπάρχει μια γενετικά καθορισμένη διαφορά στον βαθμό της απόκρισης IL-6 σε αγχωτικά ερεθίσματα μεταξύ ατόμων, με το αλληλόμορφο C να σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα. Ο Ruiz et al. (2010)

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
μελέτησε τον πολυμορφισμό της IL6 -174 G/C σε ελίτ Καυκάσιους άνδρες αθλητές (αθλητές αντοχής και αθλητές δύναμης) και σε μη αθλητικούς μάρτυρες. Οι συχνότητες του γονότυπου GG και του αλληλόμορφου G ήταν σημαντικά υψηλότερες στους αθλητές με προσανατολισμό στη δύναμη σε σύγκριση με τους αθλητές με αντοχή και τους μη αθλητικούς ελέγχους. Αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν από τους Eider et al. (2013) σε μια μελέτη πολωνών αθλητών δύναμης, υποδεικνύοντας ότι το αλληλόμορφο G μπορεί να ευνοήσει την απόδοση σπριντ/δύναμης. Ωστόσο, οι Eynon et al. (2011) ανέφεραν ότι δεν υπήρχαν διαφορές στις αλληλόμορφες και γονοτυπικές συχνότητες του IL6 -174 C / G πολυμορφισμού μεταξύ αθλητών αντοχής ελίτ, αθλητών δύναμης και μη αθλητικών μαρτύρων (ισραηλινός πληθυσμός).

### **2.1.29. IP6K3 rs6942022 C αλληλόμορφο**

Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια της φωσφοκινάσης ινοσιτόλης (IPK). Η εξαξιφωσφορική κινάση ινοσιτόλης 3 (IP6K3) παράγει πυροφωσφορικά ινοσιτόλης (ιδιαίτερα διφωσφοινοσιτοληπενταφωσφορικά), τα οποία ρυθμίζουν ποικίλες κυτταρικές λειτουργίες ελέγχοντας την κυτταρική σηματοδότηση και αλληλεπιδρώντας με άλλα κυτταρικά συστατικά (Moritoh et al., 2016). Η GWAS πραγματοποιήθηκε από τους Ischenko et al. και διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο IP6K3 (τοποθεσία: 6p21.31) rs6942022 C σχετίζεται με την κατάσταση του αθλητή δύναμης. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε διαφορετικές υποομάδες αθλητών δύναμης, δείχνοντας μια πραγματική σχέση που υπάρχει σε σχέση με αυτό το SNP (Ischenko et al., 2015). Περαιτέρω μελέτες σχετικά με τον φυσιολογικό ρόλο του rs6942022 SNP απαιτούνται για να διαπιστωθεί η συνάφεια του με την κατάσταση του αθλητή δύναμης.

### **2.1.30. MCT1 rs1049434 T αλληλόμορφο**

Το γονίδιο MCT1 (τοποθεσία: 1p12) κωδικοποιεί τον μεταφορέα μονοκαρβοξυλικού 1 (γαλακτικού/πυροσταφυλικού) (MCT1) που μεσολαβεί, μαζί με το MCT4, στη διαμεμβρανική συνμεταφορά γαλακτικού και πρωτονίων, σε σχέση με τη συγκέντρωση γαλακτικού και την βαθμίδωση (gradient) πρωτονίων, είτε εντός είτε εκτός του σκελετικού μυός. Το MCT1 είναι πιο επικρατέστερο στις οξειδωτικές μυϊκές ίνες τύπου I. Ένας κοινός πολυμορφισμός A1470T (Glu490Asp) (rs1049434) που οδηγεί στην αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με ασπαρτικό οξύ έχει αναγνωριστεί στο γονίδιο MCT1 (τοποθεσία: 1p13.2). Οι φορείς του δευτερεύοντος αλληλομόρφου T

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

έχουν 60% -65% μειωμένους ρυθμούς μεταφοράς γαλακτικού και βιώνουν υψηλότερες συσσωρεύσεις γαλακτικού αίματος κατά τη διάρκεια της κυκλικής προπόνησης βάρους υψηλής έντασης, σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλομόρφου A. Στη μελέτη των Sawczuk et al., αποδείχθηκε ότι το MCT1 T αλληλόμορφο συνδέεται με την απόδοση σπριντ/ισχύος σε ένα υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο και ο γονότυπος TT ήταν πιο διαδεδομένος σε αθλητές σπριντ/ισχύος σε σύγκριση με αθλητές ελέγχου και αντοχής. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι ο MCT1 A1470T μπορεί να είναι ένας πολυμορφισμός που επηρεάζει την αθλητική απόδοση σπριντ-δύναμης στον πολωνικό πληθυσμό (Sawczuk et al., 2015). Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση δεν επιβεβαιώθηκε σε τρεις μελέτες στις οποίες συμμετείχαν Ρώσοι, Ισραηλινοί και Ιάπωνες αθλητές προσανατολισμένοι στη δύναμη (Fedotovskaya et al., 2014; Ben-Zaken et al., 2015a; Kikuchi et al., 2017).

### **2.1.31. MED4 rs7337521 T αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο MED4 είναι μια υπομονάδα 4 συμπλόκου μεσολαβητή, η οποία είναι ένα συστατικό του συμπλόκου πρωτεΐνης που αλληλεπιδρά με υποδοχέα βιταμίνης D (DRIP) και λειτουργεί ως ενεργοποιητής πυρηνικού υποδοχέα. Το σύμπλοκο DRIP αλληλεπιδρά με γονιδιακούς ειδικούς παράγοντες δέσμησης DNA για ρύθμιση της μεταγραφής με RNA πολυμεράση II και έτσι είναι ικανός να ενεργοποιεί πυρηνικούς υποδοχείς με τρόπο που εξαρτάται από προσδέματα. Η δέσμηση σε συνδέτες προκαλεί διαμορφωτικές αλλαγές στους πυρηνικούς υποδοχείς πράγμα που τους επιτρέπει να αλληλεπιδρούν με διάφορους τύπους ενεργοποιητών, όπως το DRIP που είναι κρίσιμοι για την ενεργοποίηση της μεταγραφής (Rachez et al., 1999). Οι Egorova et al. αποκάλυψε ότι το γονίδιο MED4 (τοποθεσία: 13q14.2) rs7337521 T αλληλόμορφο σχετίζεται με την κατάσταση αθλητή ελίτ δύναμης (Egorova et al., 2015). Αυτή τη στιγμή, υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες για το rs7337521 SNP σχετικά με τη φυσιολογική ή μοριακή του σημασία.

### **2.1.32. MPRIP rs6502557 A αλληλόμορφο**

Το ανθρώπινο γονίδιο MPRIP (τοποθεσία: 17p11.2) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Rhointeracting φωσφατάσης μυσίνης, γνωστή ως συνεργάτης σύντηξης του υποδοχέα TK γονιδίου NTRK1 (Vaishnavi et al., 2013). Η πρωτεΐνη MPRIP εμφανίζεται με μιονημάτια ακτίνης, και συνδέεται με τη φωσφατάση μυσίνης και RhoA (Diekmann and Hall, 1995). Έχει δειχθεί ότι ένας συγκεκριμένος τομέας στο αμινοτελικό άκρο του

MPRIIP προκαλεί δέσμευση ακτίνης *in vivo* (Mulder et al., 2003). Οι αναλύσεις σε όλο το γονιδίωμα αποκάλυψαν ότι το αλληλόμορφο MPRIP rs6502557 A συσχετίζεται θετικά με προδιάθεση για σπορ με συστατικό δύναμης, πιθανώς επηρεάζοντας τη μυϊκή συστολή (Egoroona et al., 2015). Δεδομένου ότι αυτή η παρατήρηση δεν έχει αναπαραχθεί, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και διαμόρφωση.

### **2.1.33. Δείκτες MtDNA**

Τα μιτοχόνδρια είναι απαραίτητα για όλους τους ανώτερους οργανισμούς για τη διατήρηση της ζωής και εξαιρετικά σημαντικά στον ενεργειακό μεταβολισμό, παρέχοντας 36 μόρια ATP ανά μόριο γλυκόζης σε αντίθεση με τα δύο μόρια ATP που παράγονται από τη γλυκόλυση. Αν και τα περισσότερα DNA συσκευάζονται σε χρωμοσώματα εντός του πυρήνα, τα μιτοχόνδρια διαθέτουν επίσης το δικό τους κυκλικό DNA: μιτοχονδριακό DNA (mtDNA). Το ανθρώπινο mtDNA 16569-bp περιέχει 13 γονίδια για μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση (OXPHOS), καθώς και δύο ριβοσωματικά RNA και 22 γονίδια RNA μεταφοράς που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο mtDNA συνήθως εμφανίζουν δυσανεξία στην άσκηση, μυϊκή αδυναμία και αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Τουλάχιστον τέσσερις μελέτες ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των 14 mtDNA και της κατάστασης αθλητή δύναμης. Οι Mikami et al (2011) ανέλυσαν τον πολυμορφισμό mtDNA σε 139 αθλητές Ολυμπιακών (79 αθλητές αντοχής/μέσης δύναμης, 60 αθλητές σπριντ / δύναμης) και 672 μάρτυρες. Οι αθλητές σπριντ/δύναμης παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό απλοομάδας F (15,0% έναντι 6,0%,  $P=0,007$ ). Σε μια ακόλουθη μελέτη 185 ελίτ Ιαπώνων αθλητών και 672 μαρτύρων, 85 αθλητές σπριντ/ισχύος έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα των αλληλόμορφων m.204C, m.151T και m.15314A και έλλειψη εννέα αλληλόμορφων (m.16278T, m.5601T, m.4833G, m.5108C, m.7600A, m.9377G, m.13563G, m.1200200C, m.14569A) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Mikami et al., 2013a, 2013b). Ο Deason et al.(2012) αποκάλυψε ένα υψηλό επίπεδο υπερεκπροσώπησης του μη-αφρικανικού συστατικού του mtDNA (non-L / U6 paragroup) σε ελίτ αφροαμερικάνων σπρίντερ (n=119) σε σύγκριση με αφροαμερικάνους μάρτυρες (n=1148).

### **2.1.34. NOS3 rs2070744 T αλληλόμορφο και rs1799983 G**

#### **αλληλόμορφο (Glu298)**

Το νιτρικό οξείδιο (NO) εμπλέκεται στην πρόσληψη ανθρώπινων σκελετικών μυών κατά τη διάρκεια της άσκησης και στη ρύθμιση της κατανάλωσης οξυγόνου στους σκελετικούς μύες. Συμπληρώματα διαιτητικών νιτρικών βελτιώνουν τη μυϊκή συσταλτική απόδοση κατά τη διάρκεια της άσκησης του γονάτου και της ανοχής στην άσκηση υψηλής έντασης (Bailey et al., 2010). Επομένως, η γενετική παραλλαγή στο γονίδιο ενδοθηλιακής συνθάσης NO (NOS3·θέση: 7q36·το NOS3 παράγει NO στα αιμοφόρα αγγεία) θα μπορούσε να σχετίζεται με την απόδοση ισχύος/σπριντ. Πράγματι, οι Drozdovska et al. (2009, 2013) διαπίστωσαν ότι η συχνότητα του αλληλομόρφου NOS3 rs2070744 T (-786 T/C) ήταν σημαντικά υψηλότερη σε Ουκρανούς αθλητές δύναμης σε σύγκριση με τους ελέγχους. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν σε δύο ανεξάρτητες μελέτες Ισπανών ελίτ αθλητών και μη αθλητικών ελέγχων (Go´mez-Gallego et al., 2009) και Ιταλών αθλητών (Sessa et al., 2011). Επιπλέον, οι Sessa et al. έχουν αποδείξει ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου NOS3 rs1799983 Glu298 (πολυμορφισμός Glu298Asp) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους Ιταλούς αθλητές με προσανατολισμό στη δύναμη σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Sessa et al., 2011).

### **2.1.35. NRG1 rs17721043 A αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο (τοποθεσία: 8p12) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης, το οποίο μεσολαβεί στη σηματοδότηση κυττάρων και βοηθά στην ανάπτυξη συστημάτων οργάνων, καθώς και στον εγκέφαλο των ενηλίκων (Tan et al., 2007). Το προϊόν του γονιδίου NRG1 μπορεί να παραχθεί με πολλές διαφορετικές ισομορφές, λόγω της εναλλακτικής χρήσης υποκινητή και ματίσματος (Steinthorsdottir et al., 2004). Οι μεταβολές της λειτουργίας NRG1 έχουν συνδεθεί με ασθένειες όπως ο καρκίνος, η σχιζοφρένεια και η διπολική διαταραχή (BPD) (Hahn et al., 2006, Walker et al., 2010, Fernandez-Cuesta and Thomas, 2015). Η μελέτη GWAS από τους Ischenko et al. έχει δείξει ότι το A αλληλόμορφο NRG1 rs17721043 σχετίζεται με την κατάσταση του αθλητή ισχύος (Ischenko et al., 2015). Λαμβάνοντας υπόψη τον πλειοτροπικό ρόλο της πρωτεΐνης NRG1, η λειτουργική συνάφεια του rs17721043 SNP παραμένει αόριστη.

### **2.1.36. PPARA rs4253778 C αλληλόμορφο**

Ο PPARa είναι ένας παράγοντας μεταγραφής ενεργοποιημένος με πρόσδεμα που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων, εμπλεκομένων στην πρόσληψη λιπαρών οξέων και στην οξειδωση, στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην ανάπτυξη της αριστερής κοιλίας (LV) και στον έλεγχο του σωματικού βάρους. Οι Jamshidi et al. έχουν δείξει ότι ο βρετανικός στρατός αποτελείται από ομοζυγώτες για το σπάνιο γονίδιο PPARA (τοποθεσία: 22q13,31). Το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού rs4253778 (ιντρόνιο 7 G/C) είχε τριπλάσια αύξηση στη μάζα LV σε απόκριση στην προπόνηση από τους ομοζυγώτες αλληλομόρφων G (Jamshidi et al., 2002). Το ιντρόνιο 7C αλληλόμορφο σχετίζεται με την υπερτροφική επίδραση, λόγω επιρροών στη χρήση υποστρώματος καρδιακών και σκελετικών μυών. Αυτό υποστηρίχθηκε από τα ευρήματα ότι το αλληλόμορφο PPARA C υπερεκπροσωπείται σε Ρώσους αθλητές προσανατολισμένους στη δύναμη και σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό των μυϊκών ινών ταχείας συστολής στον έξω πλατύ μυ στους άντρες μάρτυρες (Ahmetov et al., 2006). Επιπλέον, σε μια μελέτη λιθουανών αθλητών, οι Gineviciene et al. έχουν δείξει ότι οι άνδρες αθλητές με γονότυπους PPARA CC και PPARA GC είχαν σημαντικά υψηλότερη μυϊκή μάζα και δύναμη (μετρούμενη με δοκιμή κατακόρυφου άλματος) από ότι ομοζυγώτες GG. Επίσης, η συχνότητα του αλληλομόρφου PPARA C ήταν σημαντικά υψηλότερη σε λιθουανούς αθλητές με προσανατολισμό στην δύναμη και σε αθλητές με μικτή αερόβια/αναερόβια δραστηριότητα σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Gineviciene et al., 2010). Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι οι άντρες φορείς (αγόρια μέσης σχολικής ηλικίας) του αλληλομόρφου PPARA C παρουσίασαν τα καλύτερα αποτελέσματα της δοκιμής ισχύος στη λαβή από τους ομοζυγώτες GG (Ahmetov et al., 2013). Ωστόσο, ο Broos et al. δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού PPARA rs4253778 G/C και των χαρακτηριστικών μυϊκής δύναμης σε μη αθλητικούς νεαρούς (Broos et al., 2013), ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στις αλληλόμορφες συχνότητες μεταξύ ισραηλινών σπρίντερ και μαρτύρων (Eynon et al., 2010a).

### **2.1.37. PPARG rs1801282 G αλληλόμορφο (12A1a)**

Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας γ πολλαπλασιασμού υπεροξεισωματίων (PPARγ, κωδικοποιημένος από PPARG, τοποθεσία: 3p25) παίζει κρίσιμο φυσιολογικό ρόλο ως κεντρικός μεταγραφικός ρυθμιστής αδιπογονικών και λιπογόνων προγραμμάτων, καθώς ακόμα ευαισθησία στην ινσουλίνη και ομοιόσταση γλυκόζης. Η παραλλαγή 12A1a του γονιδίου PPARG του Pro12A1a πολυμορφισμού (rs1801282 C/G) σχετίζεται

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
με μειωμένη δραστικότητα υποδοχέα και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη  
(Deeb et al., 1998). Οι φορείς του αλληλόμορφου 12A1a δείχνουν υψηλότερα ποσοστά  
πρόσληψης γλυκόζης σκελετικών μυών (Vanttinen et al., 2005) και μεγαλύτερη  
επιφάνεια εγκάρσιας διατομής των μυϊκών ινών (Ahmetov et al., 2008b). Σε μια μελέτη  
Ρωσών αθλητών δύναμης αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα του αλληλομόρφου  
PPARG 12A1a σε σύγκριση με τους ελέγχους (Ahmetov et al., 2008b). Αυτά τα  
αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε δύο μελέτες με συμμετοχή Πολωνών (Maciejewska-  
Karlowska et al., 2013) και Ουκρανών αθλητών δύναμης (Drozdovska et al., 2013).

### **2.1.38. PPARGC1A rs8192678 A αλληλόμορφο (482Ser) και PPARGC1B rs10060424 C αλληλόμορφο**

Οι πρωτεΐνες PGC1α και PGC1β (κωδικοποιημένες από τα γονίδια PPARGC1A, θέση:  
4p15.2 και PPARGC1B, θέση: 5q32, αντίστοιχα) είναι συν-ενεργοποιητές μεταγραφής  
πολλών διαφορετικών παραγόντων μεταγραφής και πυρηνικών υποδοχέων. Ενεργούν  
μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης με τον παράγοντα μεταγραφής, ελέγχουν την  
ενεργειακή δαπάνη και ρυθμίζουν την οξειδωση του λίπους, καθώς και τον μη  
οξειδωτικό μεταβολισμό της γλυκόζης (Liu and Lin, 2011). Τα PGC1α και PGC1β  
είναι ισχυροί ρυθμιστές της μιτοχονδριακής βιολογίας στην καρδιά, ρυθμίζοντας  
ευρέως την έκφραση γονιδίων τόσο από τα πυρηνικά όσο και από τα μιτοχονδριακά  
γονιδιώματα. Αυτό σημαίνει πως τα PGC1α και PGC1β παίζουν κρίσιμο ρόλο στον  
μεταβολισμό των μιτοχονδρίων. Οι αλληλόμορφες παραλλαγές στα γονίδια τους  
αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη και παχυσαρκίας (Rowe et al.,  
2010). Έχει αποδειχθεί ότι ο γονότυπος PPARGC1A rs8192678 AA είναι πιο ευνοϊκός  
για Ρώσους και Λιθουανούς αρσιβαρίστες σε σύγκριση με τους ελέγχους (Gineviciene  
et al., 2016). Ωστόσο, αυτή η τάση δεν βρέθηκε σε προηγούμενη μελέτη που  
πραγματοποιήθηκε σε μια μεγάλη ομάδα αθλητών δύναμης της Πολωνίας και της  
Ρωσίας (Maciejewska et al., 2012). Επιπλέον, σε μελέτη GWAS που είχε  
προγραμματιστεί να συγκρίνει τους αθλητές αντοχής έναντι δύναμης και των ελέγχων,  
το αλληλόμορφο rs10060424 C του γονιδίου PPARGC1B έχει χαρακτηριστεί ως  
συσχετισμένο με την κατάσταση του αθλητή ισχύος (Ischenko et al., 2015). Θα  
μπορούσε να θεωρηθεί ότι η σημασία αυτών των δύο SNP στους αθλητές δύναμης  
προκύπτει από τη συμμετοχή τους στον μεταβολισμό των υδατανθράκων/ λιπιδίων, με  
τον λεπτομερή μηχανισμό της μοριακής τους επίδρασης να παραμένει άγνωστος.

### **2.1.39. RC3H1 rs767053 G αλληλόμορφο**

Το γονίδιο RC3H1 (τοποθεσία: 1q25.1) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που περιέχει μοτίβα δακτύλου ψευδαργύρου τύπου RING και C3H1. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη, που ονομάζεται ROQUIN, εμπλέκεται στη ρύθμιση της μετάφρασης και της σταθερότητας του mRNA (Vinuesa et al., 2005). Ο μηχανισμός της μοριακής δράσης ROQUIN βασίζεται στην αναγνώριση και δέσμευση σε ένα συστατικό στοιχείο αποσύνθεσης (CDE) στα 3'UTR των mRNAs, οδηγώντας σε αποαδενυλίωση και αποικοδόμηση mRNA (Yu et al., 2007). Το ROQUIN παίζει καθοριστικό ρόλο στο έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζοντας τη λειτουργία του μακροφάγου και την ομοίωση των κυττάρων T και B. Επιπλέον, η δραστηριότητα του ROQUIN καθορίζει την εξαρτώμενη από T-κύτταρα B-κυτταρική απόκριση έναντι της μόλυνσης. Η εξασθένηση της δραστηριότητας ROQUIN οδηγεί σε αυτοανοσολογικές ασθένειες (ανοσοανεπάρκεια) (Athanasopoulos et al., 2016). Το αλληλόμορφο RC3H1 rs767053 G έχει περιγραφεί ως δείκτης για απόδοση ισχύος στο GWAS των Ρώσων αθλητών (Ischenko et al., 2015). Ωστόσο, ο μοριακός μηχανισμός της επίδρασης rs767053 στη δραστηριότητα ROQUIN δεν έχει περιγραφεί και απαιτούνται μελέτες in vitro.

### **2.1.40. SOD2 rs4880 C αλληλόμορφο (Ala16)**

Υπεροξειδίου του μαγγανίου δισμουτάση (MnSOD, κωδικοποιημένο από το γονίδιο SOD2 θέση: 6q25.3) καταλύει τη διάλυση των ριζών υπεροξειδίου στα μιτοχόνδρια μετατρέποντας το υπεροξειδίου του ανιόντος σε υπεροξειδίου του υδρογόνου και οξυγόνο. Έχει περιγραφεί ένας αριθμός πολυμορφισμών στο γονίδιο SOD2 και ένας πολυμορφισμός στην ακολουθία στόχευσης μιτοχονδρίων rs4880 C/T που προκαλεί μια αλλαγή αμινοξέων από Ala (A) σε Val (V)] αποδεικνύοντας ότι έχει λειτουργική σημασία. Πράγματι, το T αλληλόμορφο του πολυμορφισμού Ala16Val στο γονίδιο SOD2 έχει αναφερθεί ότι μειώνει την αποτελεσματικότητα του MnSOD έναντι του οξειδωτικού στρες (Shimoda-Matsubayashi et al., 1996), λόγω της παραλλαγής Val που μειώνει το σχηματισμό της ενεργού πρωτεΐνης MnSOD στη μιτοχονδριακή μήτρα (Sutton et al., 2003). Πρόσφατα, ο Akimoto et al. απέδειξε ότι οι αθλητές με το γονότυπο SOD2 Val/Val είχαν αυξημένη τιμή CKM μετά τον αγώνα, δηλαδή ο γονότυπος Ala/Ala σχετίζεται με χαμηλότερη μυϊκή βλάβη (Akimoto et al., 2010). Στην πρώτη μελέτη που αφορούσε Ισραηλινούς αθλητές δύναμης, ο Ben-Zaken et al. διαπίστωσε ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου SOD2 Ala16 ήταν σημαντικά



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
υψηλότερη στους αθλητές σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Ben-Zaken et al., 2013b). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη Ρώσων και Πολωνών αθλητών, η συχνότητα του γονότυπου SOD2 Val/Val αποδείχθηκε σημαντικά χαμηλότερη σε αθλητές ισχύος/δύναμης σε σύγκριση με αθλητές ελέγχου ή αθλητές που ασχολούνται με αθλήματα χαμηλής έντασης. Επιπλέον, το αλληλόμορφο SOD2 16Val συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη δραστηριότητα CKM και επίπεδο κρεατινίνης σε αθλητές (Ahmetov et al., 2014b).

#### **2.1.41. SUCLA2 rs10397 A αλληλόμορφο**

Το γονίδιο SUCLA2 (τοποθεσία: 13q14.2) κωδικοποιεί την βήτα-υπομονάδα της ηλεκτρυλο-CoA συνθάσης (SCS). Το SCS είναι ένα ένζυμο της μιτοχονδριακής μήτρας που δρα ως ετεροδιμερές, αποτελούμενο από αναλλοίωτη A υπομονάδα και ειδική για το υπόστρωμα B-υπομονάδα. Το SCS καταλύει την αναστρέψιμη σύνθεση του ηλεκτρυλο-CoA από ηλεκτρικό και CoA για την ενεργοποίηση των κετονικών σωμάτων και τη σύνθεση της αίμης (Chinnery, 2007). Τα ελαττώματα σε αυτό το γονίδιο αποτελούν αιτία του συνδρόμου εξάντλησης του μυοπαθητικού mtDNA (El-Hattab and Scaglia, 2013). Το αλληλόμορφο SUCLA2 rs10397 A έχει αναγνωριστεί ως δείκτης για την κατάσταση του αθλητή δύναμης στις αναλύσεις ολόκληρου γονιδιώματος που πραγματοποιήθηκαν από τους Egorova et al., ακόμη και μετά την εφαρμογή των κριτηρίων διόρθωσης.

#### **2.1.42. TPK1 rs10275875C αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό το γονίδιο (τοποθεσία: 7q35) είναι ένα κυτταρικό ένζυμο που εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της θειαμίνης. Το TPK1 λειτουργεί ως ομοδιμερές και καταλύει τη μετατροπή της θειαμίνης (μια μορφή βιταμίνης B1) σε πυροφωσφορική θειαμίνη, έναν συμπαράγοντα για ένζυμα σημαντικά σε σειρά θεμελιωδών διαδικασιών όπως κυτταρική αναπνοή, γλυκολυτικές και ενεργειακές οδούς παραγωγής και στην παροχή υποστρωμάτων για σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, νουκλεοτιδίων, λιπαρών οξέων και στεροειδών (Timm et al., 2001). Είναι γνωστά ορισμένα ελαττώματα στη μεταφορά και το μεταβολισμό της θειαμίνης. Σε αυτήν την ομάδα τα ελαττώματα στο γονίδιο TPK1 αποτελούν αιτία του συνδρόμου δυσλειτουργίας του μεταβολισμού θειαμίνης-5 (Brown, 2014). Η σύγκριση των γενετικών προφίλ δύο ομάδων ελίτ Ρώσων αθλητών (δύναμη έναντι αντοχής και μεταξύ αθλητών δύναμης και ελέγχων) αναγνώρισε το αλληλόμορφο TPK1

rs10275875 C ως γενετικό δείκτη που σχετίζεται με την κατάσταση του αθλητή δύναμης (Gabdrakhmanova et al., 2015). Ο ρόλος της πυροφωσφοκινάσης 1 της θειαμίνης στον μεταβολισμό της βιταμίνης B1 υποδηλώνει ότι η παραλλαγή του γονιδίου TRK1 μπορεί να είναι σημαντική για τους αθλητές δύναμης, επειδή οι βιταμίνες B εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας και την επισκευή των ιστών, ενώ ο φυσιολογικός μεταβολισμός τους απαραίτητος για την κατάλληλη ανάκαμψη του σώματος μετά την άσκηση.

#### **2.1.43. TRHR rs7832552 T αλληλόμορφο**

Το γονίδιο TRHR κωδικοποιεί έναν υποδοχέα ορμόνης απελευθέρωσης θυροτροπίνης (TRH) (θέση: 8q23.1). Κατά τη δέσμευση στο TRH, αυτός ο υποδοχέας ενεργοποιεί την οδό μεταγωγής φωσφολιπιδασβεστίου-πρωτεΐνης κινάσης C ινοσιτόλης. Το TRH είναι μια ορμόνη απελευθέρωσης, που παράγεται από τον υποθάλαμο και διεγείρει την απελευθέρωση θυροτροπίνης και προλακτίνης από την πρόσθια υπόφυση, έχοντας θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση των μεταβολικών και ορμονικών λειτουργιών. Μεταλλάξεις στο γονίδιο TRHR έχουν συσχετιστεί με γενικευμένη αντίσταση TRH. Το αλληλόμορφο T του TRHR (rs7832552) έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη μυϊκή μάζα σώματος σε τέσσερις ανεξάρτητες ομάδες (Liu et al., 2009), καθώς και με την κατάσταση ελίτ αθλητή σπριντ/δύναμης σε Ρώσους (Ahmetov et al., 2016) και Ιάπωνες (Miyamoto-Mikami et al., 2017) αθλητές.

#### **2.1.44. UCP2 rs660339 C αλληλόμορφο (Ala55)**

Η πρωτεΐνη UCP διαχωρίζει το OXPHOS από τη σύνθεση ATP με ενέργεια που διαχέεται ως θερμότητα. Η αποσύνδεση πρωτεΐνης-2 (UCP2) είναι μία από τις πρωτεΐνες της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που εμπλέκονται στην ενεργειακή δαπάνη και διευκολύνει την μεταφορά ανιόντων από την εσωτερική στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και την μεταφορά επιστροφής των πρωτονίων από την εξωτερική στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Το γονίδιο UCP2 (θέση 11q13.4) εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, με μεγαλύτερη έκφραση στο σκελετικό μυ. Ο πολυμορφισμός C/T στο γονίδιο UCP2, όπου υπάρχει αντικατάσταση αμινοξέων Ala55Val, έχει περιγραφεί ότι σχετίζεται με την κατάσταση των αθλητών ισχύος: το αλληλόμορφο C (Ala55) υπερεκπροσωπήθηκε μεταξύ των Ιταλών αθλητών δύναμης (Sessa et al., 2011).

### **2.1.45. WAPL rs4934207 C αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη WAPL είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με σύμπλοκα Cohesin που προάγει την ανάλυση της αδελφής χρωματίδας στην μιτωτική προφάση (Gandhi et al., 2006). Τα σύμπλοκα Cohesin εμπλέκονται στη διάταξη ιών χρωματίνης σε δομές υψηλότερης τάξης. Έχει αποδειχθεί ότι η εξάντληση της πρωτεΐνης WAPL κλειδώνει σταθερά την Cohesin στο DNA, οδηγεί σε ομαδοποίηση της Cohesin σε αξονικές δομές και προκαλεί συμπύκνωση χρωματίνης στα χρωμοσώματα ενδιάμεσης φάσης. Περαιτέρω, η ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων Cohesin -DNA από το WAPL είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Σε μίτωση, η μεσολαβούμενη από το WAPL απελευθέρωση της Cohesin από το DNA είναι απαραίτητη για τον σωστό διαχωρισμό του χρωμοσώματος και προστατεύει την Cohesin από τη διάσπαση από την πρωτεάση σεπαράση, επιτρέποντας την μιτωτική έξοδο παρουσία λειτουργικών συμπλεγμάτων Cohesin (Tedeschi et al., 2013). Σε GWAS Ρώσων αθλητών, που περιελάμβανε αθλητές δύναμης και αντοχής, το γονίδιο WAPL (τοποθεσία: 10q23.2) rs4934207 C αλληλόμορφο συσχετίζεται με την κατάσταση αθλητή δύναμης, κάτι που επιβεβαιώθηκε στην ίδια μελέτη μετά την εφαρμογή κριτηρίων διόρθωσης (Egorova et al., 2015). Ωστόσο, για να καθιερωθεί ο ρόλος του rs4934207 SNP ως πραγματικού δείκτη ικανοτήτων δύναμης, απαιτείται πιο λεπτομερής μελέτη μοριακών και φυσιολογικών πτυχών.

### **2.1.46. ZNF423 rs11865138 C αλληλόμορφο**

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο ZNF423 (τοποθεσία: 16q12.1) είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των Kruppel C2H2 πρωτεϊνών δακτύλου ψευδαργύρου. Λειτουργεί ως ένας μεταγραφικός παράγοντας που δεσμεύει το DNA χρησιμοποιώντας ξεχωριστούς δακτύλους ψευδαργύρου σε διαφορετικές οδούς σηματοδότησης. Έτσι, πιστεύεται ότι αυτό το γονίδιο μπορεί να έχει πολλαπλούς ρόλους στη μεταγωγή σήματος κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (Harder et al., 2014). Επιπλέον, έχει αποκαλυφθεί ότι η πρωτεΐνη δακτύλου ψευδαργύρου 423 είναι μεταγραφικός ρυθμιστής που εμπλέκεται στον προσδιορισμό προ-λιποκυττάρων. Η μοριακή ανάλυση αποκάλυψε ότι η πρωτεΐνη ZFP423 είναι ένας παράγοντας εμπλουτισμένος σε προδιαθετικούς έναντι μη προδιαθετικών ινοβλαστών (Gurta et al., 2010). Το επόμενο βήμα της διαφοροποίησης των δεσμευμένων προλιποκυττάρων στα λιποκύτταρα ελέγχεται από το PPAR $\gamma$  και αρκετούς άλλους παράγοντες μεταγραφής (Farmer, 2006). Σε GWAS που εκτελέστηκε σε μια μεγάλη ομάδα Ρώσων αθλητών, το

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
ZNF423 rs11865138 C αλληλόμορφο έχει περιγραφεί ως δείκτης της κατάστασης του  
αθλητή δύναμης (Ischenko et al., 2015).

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Γενετικό προφίλ αθλητών αντοχής

### 3.1. Εισαγωγή

Η απόδοση αντοχής είναι ένας σύνθετος φαινότυπος, ο οποίος επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (κυτταρικός μεταβολισμός, καρδιαγγειακή λειτουργία) (Moore, 1998; Bassett και Howley, 2000; Fluck, 2006). Αυτά περιλαμβάνουν την αναλογία ινών βραδείας συστολής σε σκελετικό μυ, την μάζα αιμοσφαιρίνης, την μέγιστη καρδιακή παροχή, το μέγιστο ποσοστό κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max) και άλλα (Abernethy et al., 1990; Bassett and Howley, 2000; Malczewska-Lenczowska et al., 2016; Simoneau and Bouchard, 1995). Μελέτες δείχνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν το 44%-68% της διακύμανσης των φαινοτύπων που σχετίζονται με την αντοχή (Miyamoto-Mikami et al., 2018).

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων παραμένουν ο πιο κοινός σχεδιασμός μελέτης στη γονιδιωματική της απόδοσης αντοχής και γενικά προσδιορίζουν το κατά πόσον ένα αλληλόμορφο μίας αλληλουχίας DNA (γονίδιο ή μη κωδικοποιητική περιοχή του DNA) ενισχύει την απόδοση αντοχής περισσότερο σε μια ομάδα υψηλού επιπέδου αθλητών αντοχής από ότι στον γενικό πληθυσμό (Ahmetov and Fedotovskaya, 2015). Ένας ακόμα τρόπος για τον εντοπισμό γενετικών δεικτών, σχετιζόμενων με την αντοχή, αφορά την σύγκριση του γονότυπου και των αλληλομόρφων συχνοτήτων μεταξύ αθλητών με τα καλύτερα και τα χειρότερα αποτελέσματα αυτών στον αγώνα (O'Connell et al., 2011; Brown et al., 2011b). Η συγκεκριμένη σύγκριση των αλληλομόρφων ή των γονοτυπικών συχνοτήτων μεταξύ αθλητών αντοχής και ισχύος/δύναμης αποτελεί τρόπο αναγνώρισης των δεικτών αντοχής (Drozdovska et al., 2013; Ahmetov et al., 2014). Επιπλέον, οι συγχρονικές μελέτες, εξετάζουν εάν οι αθλητές με έναν γονότυπο (ή αλληλόμορφο) μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA έχουν διαφορετικά μέτρα ενός χαρακτηριστικού (π.χ., VO<sub>2</sub>max, χρόνος τρέξιμου, ποσοστό μυϊκών ινών βραδείας συστολής, επίπεδα γαλακτικού κλπ.) σε σύγκριση με το υπόλοιπο του δείγματος (Mustafina et al., 2014; Ahmetov et al., 2016). Ένα από τα πλεονεκτήματα της προσέγγισης μιας μελέτης συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS) είναι ότι είναι αμερόληπτη σε σχέση με τη γενωμική δομή και την προηγούμενη γνώση του χαρακτηριστικού (χωρίς υποθέσεις), (Wang et al., 2013α; Ahmetov et al., 2015β). Έτσι, οι GWASs που διευκολύνονται από τεχνολογίες

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
γονότυπου υψηλής απόδοσης, εντοπίζουν επιτυχώς πολυμορφισμούς ενός  
νουκλεοτιδίου (SNPs) που σχετίζονται με πολύπλοκα χαρακτηριστικά.

Η κατάσταση του αθλητή αντοχής παραμένει το πιο μελετημένο χαρακτηριστικό στην  
αθλητική γονιδιοματική. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τουλάχιστον 100 γενετικοί  
δείκτες σχετιζόμενοι με την αντοχή [εντοπίζονται σε 89 αυτοσωματικά γονίδια,  
μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), X- και Y-χρωμοσώματα] συνδέονται με την  
κατάσταση των αθλητών υψηλού επιπέδου (Πίνακας III). 23 γενετικοί δείκτες (ACE I,  
ACTN3 577X, ADRB2 16Arg, AQP1 rs1049305 C, AMPD1 Gln12, BDKRB2 9,  
COL5A1 rs12722 T, GABPB1 rs12594956 A και rs7181866 G, GALNTL6 rs558129  
G, GSTP1 rs1695 G, HFE 63Asp, KCNJ11 Glu23, MCT1 Glu490, mtDNA H  
απλοομάδα, mtDNA K απλοομάδα (δυσμενής), NACC2 rs4409473 C, PPARA  
rs4253778 G, PPARC rs2016520 C, PPARGC1A Gly482, VEGFR2 472Gln, UCP2  
55Val, UCP3 rs1800849 T) έχουν δείξει θετικές συσχετίσεις με κατάσταση αθλητή σε  
τουλάχιστον δύο μελέτες και έξι από αυτούς (ACE I, ACTN3 577X, HFE 63Asp,  
NACC2 rs4409473 C, PPARA rs4253778 G, PPARGC1A Gly482) σε τρεις ή  
περισσότερες μελέτες. Επίσης, είναι ενδιαφέρον πως σχεδόν όλα τα χρωμοσώματα  
(εκτός από το χρωμόσωμα 20) περιλαμβάνουν γενετικούς δείκτες που σχετίζονται με  
τον αθλητισμό.

Επομένως, παρακάτω γίνεται αναφορά σχετικά με την περιγραφή των πολυμορφισμών  
DNA που προσδιορίζονται από την προσέγγιση GWAS, καθώς και νέοι δείκτες  
(δημοσιεύθηκαν το 2017-18) αλλά και εκείνοι που έχουν δείξει θετικές συσχετίσεις με  
την κατάσταση του αθλητή σε τουλάχιστον δύο μελέτες.

### **Πίνακας III**

Γενετικοί δείκτες για την κατάσταση αθλητή αντοχής

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

Γονίδιο	Πολυμορφισμοί	Δείκτης αντοχής	Αριθμός μελετών	Αριθμός αθλητών	Μελέτες με θετικά αποτελέσματα	Μελέτες με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα
					Αριθμός μελετών	Αριθμός αθλητών
ACE	Alu I/D (rs4646994)	I	16	1310	12	1329
ACOXL	A/G (rs13027870)	G	1	103	–	–
ACTN3	R577X (rs1815739 C/T)	577X	4	560	14	3039
ADRA2A	6.7/6.3 kb	6.7-kb	1	148	–	–
ADRB1	Ser49Gly (rs1801252 A/G)	49Gly	1	124	–	–
ADRB2	Gly16Arg (rs1042713 G/A)	16Arg	2	629	1	123
ADRB3	Trp64Arg (rs4994 T/C)	64Arg	1	100	1	81
AGT	Met268Thr (rs699 A/G)	Met268	1	328	–	–
AGTR2	(rs11091046) A/C	C	1	487	1	316
AQP1	(rs1049305) C/G	C	2	1288	–	–
AMPD1	Gln12X (rs17602729 C/T)	Gln12	2	231	1	84
BDKRB2	+9/-9 (exon 1) rs1799722 C/T	-9	2	524	3	408
		T	1	316		
CAMK1D	(rs11257754) A/G	A	1	223	–	–
CHRN3	(rs4950) A/G	G	1	225	–	–
CKM	(rs8111989) A/G	A	1	176	3	581
CLSTN2	(rs2194938) A/C	A	1	223	–	–
CNDP2	(rs6566810) A/T (rs12722) C/T	A	1	117	–	–
		T	2	385	–	–
COL5A1	rs71746744 (AGGG/–)	AGGG	1	106	–	–
COL6A1	(rs35796750) T/C	T	1	661	–	–
CPQ	(rs6468527) A/G (rs1867785) A/G	A	1	223	–	–
		G	1	451	1	254
EPAS1 (HIF2A)	rs11689011 C/T	T	1	451	1	254
GABPB1	rs12594956 A/C rs8031031 C/T rs7181866 A/G	A	2	163	–	–
		T	1	74	1	89
		G	2	129	1	89
GALM	rs3821023A/G	A	1	103	–	–
GALNTL6	rs558129A/G	G	2	275	8	1245
GNB3	rs5443 C/T	T	1	74	3	283
GRM3	rs724225A/G	G	1	223	–	–
GSTP1	Ile105Val (rs1695A/G)	105Val	2	489	–	–

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

<b>HFE</b>	His63Asp (rs1799945 C/G)	63Asp	3	277	–	–
<b>HIF1A</b>	Pro582Ser (rs11549465 C/T)	Pro582	1	316	1	265
<b>IGF1R</b>	rs1464430 A/C	A	1	77	–	–
<b>IL6</b>	rs1800795 G/C	C	1	38	–	–
<b>IL15RA</b>	Asn146Thr (rs2228059 A/C)	Asn146	1	73	–	–
<b>ITPR1</b>	rs1038639G/T rs2131458C/T	T	1	223	–	–
		T	1	103	–	–
<b>FMNL2</b>	rs12693407A/G	G	1	103	–	–
<b>KCNJ11</b>	Glu23Lys (rs5219 C/T)	Glu23	2	282	–	–
<b>L3MBTL4</b>	rs17483463C/T	T	1	223	–	–
<b>MCT1</b>	Glu490Asp (rs1049434 A/T)	Glu490	2	179	2	211
<b>MtDNA loci</b>	Απλοομάδες που κατασκευάστηκαν από πολλούς πολυμορφισμούς MtDNA ή SPN	G1	1	79	–	–
		H	2	143	–	–
		HV	1	91	–	–
		L0	1	70	–	–
		M*	1	75	–	–
		m.11215T,m.152C,m.15518T, m.15874G, m.4343G, m.514 (CA) <sub>≤4</sub> , poly(C≥7) stretch at m.568–573	1	100	–	–
		m.16080G	1	210	–	–
		m.5178C	1	66	–	–
		N9	1	75	–	–
		V	1	102	–	–
		Δυσμενής: B	1	75	–	–
		Δυσμενής: K	2	182	–	–
Δυσμενής: J2	1	52	–	–		
Δυσμενής: T	1	95	–	–		
Δυσμενής: L3*	1	70	–	–		
<b>NALCN- AS1</b>	rs4772341 A/G	A	1	223	–	–
<b>NACC2</b>	rs4409473 T/C	C	4	459	–	–
<b>NATD1</b>	rs732928A/G	G	1	103	–	–
<b>NFATC4</b>	Gly160Ala (rs2229309 G/C)	Gly160	1	694	–	–
<b>NFIA-AS2</b>	rs1572312 C/A	C	1	218	–	–
<b>NOS3</b>	Glu298Asp (rs1799983 G/T) (CA)n repeats 27 bp repeats (4B/4A) rs2070744 T/C (- 786 T/C)	Glu298	1	443	–	–
		164-bp	1	316	–	–
		4B	1	168	–	–
		T	1	71	1	100
<b>PPARA</b>	rs4253778 G/C	G	5	740	–	–
<b>PPARD</b>	rs2016520 T/C rs1053049 T/C	C	2	683	1	120
		T	1	120	–	–
<b>PPARGC1A</b>	Gly482Ser (rs8192678 G/A) rs4697425A/G	Gly482	4	849	3	508
		A	1	127	1	194



<b>PPARGC1B</b>	Ala203Pro (rs7732671 G/C)	203Pro	1	578	–	–
	Arg292Ser (rs11959820 C/A)	292Ser	1	316	–	–
<b>PPP3CA</b>	rs3804358 C/G	C	1	123	1	100
<b>PPP3CB</b>	rs3763679 C/T	C	1	123	1	100
<b>PPP3R1</b>	Promoter 5I/5D	5I	1	694	–	–
<b>RBFOX1</b>	rs7191721 G/A	G	1	218	–	–
<b>SGMS1</b>	rs884880A/C	A	1	223	–	–
<b>SLC2A4</b>	rs5418 G/A	A	1	102	–	–
<b>SOD2</b>	Ala16Val (rs4880 C/T)	Ala16	1	121	1	508
<b>SPOCK1</b>	rs1051854G/T	T	1	223	–	–
<b>TFAM</b>	Ser12Thr (rs1937 G/C)	12Thr	1	588	1	213
<b>TPK1</b>	rs10275875 C/T	T	1	223	–	–
<b>TSHR</b>	rs7144481 T/C	C	1	218	–	–
<b>TTN</b>	rs10497520	T	1	141	–	–
<b>UCP2</b>	Ala55Val (rs660339 C/T)	55Val	2	874	–	–
<b>UCP3</b>	rs1800849 C/T	T	2	877	1	178
<b>VEGFA</b>	rs2010963 G/C	C	1	942	–	–
<b>VEGFR2</b>	His472Gln (rs1870377 T/A)	472Gln	2	358	–	–
<b>ZNF429</b>	rs1984771A/G	G	1	103	–	–

### 3.2. Παραλλαγές γονιδίων που προσδιορίζονται στις GWASs

21 τουλάχιστον γενετικοί δείκτες για την κατάσταση του αθλητή αντοχής έχουν ανακαλυφθεί με τη χρήση της τεχνολογίας μικροσίπ. Αρχικά, ο Ahmetov et al. (2015b) εξέτασε τη σχέση μεταξύ 1.140.419 SNPs και σχετικού μέγιστου ποσοστού κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max) σε 80 Ρώσους αθλητές αντοχής σε διεθνές επίπεδο (46 άνδρες και 34 γυναίκες), και εντόπισαν 6 υποδηλωτικά «αλληλόμορφα αντοχής» (με  $P < 10^{-5}$  –  $10^{-8}$ ). Για την επικύρωση των αποτελεσμάτων, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω μελέτες ασθενών-μαρτύρων συγκρίνοντας τις συχνότητες έξι SNPs μεταξύ 218 αθλητών αντοχής (ή 100 αθλητών αντοχής ελίτ) και αντίθετων ομάδων (192 Ρώσους μάρτυρες, 1367 Ευρωπαίους μάρτυρες και 230 Ρώσους αθλητές δύναμης). Το «αλληλόμορφο γονίδιο αντοχής» πρέπει να υποεκπροσωπείται σε τουλάχιστον μία αντίθετη ομάδα (Ρώσοι μάρτυρες ή Ρώσοι αθλητές δύναμης), όταν συγκρίνεται με τους αθλητές αντοχής, με αποτέλεσμα τα τρία SNPs (NFIA-AS2 rs1572312 C, TSHRrs7144481 C, RBFOX1rs7191721 G) να σχετίζονται με την κατάσταση αθλητή αντοχής.

Το γονίδιο πυρηνικού παράγοντα I A (NFIA) -AS2 κωδικοποιεί μακρύ μη κωδικοποιητικό RNA (lnc-RNA) απεριόριστα. Γονίδια lnc-RNA μεταγράφονται είτε από την ίδια γονιδιωματική θέση είτε από μακρινή θέση από τον τόπο γονιδίων, όπου παράγεται πανομοιότυπο αντίγραφο. Τα μη κωδικοποιητικά lnc-RNA καταστέλλουν και ενεργοποιούν τη μεταγραφή των στοχευμένων πρωτεϊνών, που κωδικοποιούν γονίδια μέσω μηχανισμών, όπως μεθυλίωση DNA και τροποποίηση χρωματίνης, στους γονιδιωματικούς τόπους των στοχευόμενων γονιδίων. Το NFIA-AS2 συμμετέχει στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου NFIA ή των ειδικών ερυθροειδών/μυελοειδών RNAs. Το γονίδιο NFIA, ως παράγοντας μεταγραφής, προκαλεί ερυθροποίηση, ενώ η σιγή του κοκκιοποίηση. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, το αλληλόμορφο C συσχετίστηκε με ενεργοποίηση ερυθροποίησης (υψηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης, υψηλός αριθμός δικτυοκυττάρων και ερυθροκυττάρων), ενώ το αλληλόμορφο A με ενεργοποιημένη κοκκιοποίηση (υψηλός αριθμός ουδετερόφιλων και μεγαλύτερη αναλογία λευκοκυττάρων/ερυθροκυττάρων) (Ahmetov et al., 2015b).

Όσον αφορά τους άλλους δύο πολυμορφισμούς γονιδίων, διαπιστώθηκε ότι η πρωτεΐνη που δεσμεύει το RNA, το ομόλογο fox-1 (κωδικοποιείται από το γονίδιο RBFOX1) είναι ένας σημαντικός παράγοντας ματίσματος που ρυθμίζει την ανάπτυξη και τον εναλλακτικό τρόπο ματίσματος του καρδιακού ιστού, των μυών και νευρωνικών ιστών (Kuroyanagi, 2009). Επομένως, το RBFOX1 εμπλέκεται σε πολλές ιατρικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων μυϊκών δυστροφιών, καρκίνου, νευροαναπτυξιακών και νευροψυχιατρικών διαταραχών. Ο υποδοχέας θυροειδούς ορμόνης, που κωδικοποιείται από το TSHR γονίδιο, είναι ένας υποδοχέας μεμβράνης για την θυροτροπίνη (παράγει θυροειδικές ορμόνες) και θυροστιμουλίνη (ενεργοποιεί την πρωτεΐνη TSHR), αλλά και ένας σημαντικός ελεγκτής του μεταβολισμού των κυττάρων του θυροειδούς. Οι ορμόνες του θυροειδούς είναι γνωστές ως καθοριστικοί παράγοντες του μεταβολισμού και του συστατικού φαινοτύπου του σκελετικού μυός (Simonides and van Hardeveld, 2008). Η TSHR μεσολαβεί επίσης την επίδραση της θυροτροπίνης στην αγγειογένεση μέσω στόχου cAMP-θηλαστικών της σηματοδότησης ραπαμυκίνης (Balzan et al., 2012). Ο πολυμορφισμός rs7144481 βρίσκεται στη ρυθμιστική περιοχή (3'UTR) του γονιδίου TSHR.

Από τα δεδομένα GWAS που χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια και τις ίδιες ομάδες αθλητών: (i) το SNP πρέπει να σχετίζεται ανεξάρτητα με VO<sub>2</sub>max σε άνδρες και γυναίκες αθλητές ξεχωριστά (με  $P < 10^{-3}$  προσαρμοσμένο στο φύλο), (ii) η συχνότητα

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

του αλληλόμορφου που σχετίζεται με την αντοχή πρέπει να υπερεκπροσωπείται σε αθλητές αντοχής σε σύγκριση με τους μάρτυρες και (iii) στους αθλητές ισχύος, προσδιορίστηκαν επιπλέον έξι αλληλόμορφα (ZNF429 rs1984771 G, FMNL2 rs12693407 G, ACOXL rs13027870 G, ITPR1 rs2131458 A, GALM rs3821023 A, NATD1 rs732928 G) που προσδιορίζουν την απόδοση στην αντοχή (Ahmetov et al., 2015a) και τα οποία βρίσκονται στα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων (ACOXL) και των υδατανθράκων (GALM), την μορφογένεση και κυτοκίνηση (FMNL2), τη σηματοδότηση του ενδοκυτταρικού  $Ca^{2+}$  (ITPR1) και άλλες διαδικασίες (ZNF429, NATD1).

Στην τρίτη μελέτη της ίδιας ομάδας, ο Galeeva et al. (2015) πραγματοποίησε GWAS σε τέσσερα υποομάδες Ρώσων αθλητών αντοχής (n=223, όλοι και ελίτ αθλητές μεγάλων αποστάσεων, όλοι και ελίτ αθλητές μεσαίων αποστάσεων) και μάρτυρες (n=173). Βρέθηκαν 93 SNPs που σχετίζονται με κατάσταση αθλητή αντοχής με επαναλήψεις σε όλες τις υποομάδες ( $P < 10^{-4}$ ), αλλά κανένα από αυτά δεν έφτασε σε επίπεδο σημασίας σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Προσθέτοντας τρία κριτήρια, (i) αύξηση της συχνότητας του αλληλομόρφου με την αύξηση του επιπέδου επίτευξης αθλητών αντοχής, (ii) σημαντικές διαφορές στις αλληλόμορφες συχνότητες μεταξύ 56 ελίτ αθλητών αντοχής και 67 ελίτ αθλητών ισχύος (δεύτερη μελέτη ασθενών-μαρτύρων) και (iii) θετική συσχέτιση της επίδρασης του αλληλομόρφου με υψηλές τιμές VO<sub>2</sub>max. Επομένως, είχε ως αποτέλεσμα τα υπόλοιπα πέντε SNPs (αλληλόμορφα: CAMK1D rs11257754 A, CPQ rs6468527 A, GRM3 rs724225 G, SGMS1 rs884880 A, L3MBTL4 rs17483463 T) να συσχετιστούν με την κατάσταση ενός ελίτ αθλητή αντοχής, τα οποία εντοπίζονται στα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων (CAMK1D), στη σύνθεση της θυροξίνης (CPQ), της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης (GRM3), το μεταβολισμό σφιγγομυελίνης και διακυλογλυκερόλης (SGMS1) και τροποποίηση της χρωματίνης (L3MBTL4).

Ο Gabdrakhmanova et al. (2015) μελέτησε τις διαφορές στα γονιδιωματικά προφίλ μεταξύ Ρώσων αθλητών αντοχής και δύναμης που χρησιμοποιούν την προσέγγιση GWAS. Στο πρώτο στάδιο, συγκρίνοντας τα γενετικά προφίλ δύο ομάδων ελίτ αθλητών (171 αθλητές δύναμης και 56 αθλητές αντοχής) εντοπίστηκαν 13 SNPs με υποδηλωτική σημασία ( $P = 10^{-5}$  έως  $10^{-6}$ ). Στο δεύτερο στάδιο, συνέκριναν τις αλληλόμορφες συχνότητες των ανακαλυφθέντων SNPs μεταξύ 223 αθλητών αντοχής και 173 μαρτύρων. Σαν τελικό στάδιο, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε, για να

αποκαλυφθεί η συσχέτιση με το VO<sub>2</sub>max των αθλητών αντοχής (n=71). Αυτές οι αναλύσεις οδήγησαν στα υπόλοιπα πέντε SNPs (CLSTN2 rs2194938 A, TPK1 rs10275875 T, ITPR1 rs1038639 T, NALCN-AS1 rs4772341 A, SPOCK1 rs1051854 T), που συσχετίζονταν με την κατάσταση των αθλητών αντοχής (βάσει μελέτης ασθενών-μαρτύρων και συσχέτισης με το VO<sub>2</sub>max), που βρίσκονται στα γονίδια και εμπλέκονται στη ρύθμιση νευρωνικής διέγερσης (CLSTN2, NALCN-AS1), μεταβολισμού βιταμίνης B1 (TPK1), συστολής μυών (ITPR1) και μεταβολισμού πρωτεϊνών (SPOCK1).

Ο Rankinen et al. (2016) χρησιμοποιώντας ένα πάνελ 45 δεικτών πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση σε οκτώ ομάδες [GENATHLETE (Γερμανία, Ηνωμένες Πολιτείες/Καναδάς, Φινλανδία, Ιαπωνία, Αυστραλία, Πολωνία, Ρωσία, Ισπανία, Κένυα και Αιθιοπία). Η μελέτη βασίστηκε σε συνολικά 1520 αθλητές αντοχής (835 από αγώνες αντοχής σε Παγκόσμια Πρωταθλήματα και στους Ολυμπιακούς Αγώνες) και 2760 μάρτυρες. Μόνο το αλληλόμορφο G του GALNTL6 (rs558129) έχει δείξει θετική σχέση (P=0.0002) με την κατάσταση του αθλητή αντοχής μετά από διόρθωση για πολλαπλές δοκιμές, καθώς βρέθηκε να υπερεκπροσωπείται σημαντικά στους Ιάπωνες (n=60, P=3.0 10<sup>-5</sup>) και Αυστραλούς (n=215, P=0.01) αθλητές αντοχής σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το γονίδιο GALNTL6 κωδικοποιεί την N-ακετυλαγαλακτοζαμινυλτρανσφεράση 6, η οποία παίζει ρόλο στην αρχική αντίδραση στη βιοσύνθεση του ολιγοσακχαρίτη O-συνδεδεμένη.

Ο Semenova et al. (2018) εντόπισε ένα εξαιρετικά επαναλαμβανόμενο SNP στο γονίδιο NACC2. Στη φάση ανακάλυψης, συσχετίστηκαν 15 πολυμορφισμοί γονιδίων με την κατάσταση των αθλητών αντοχής, τόσο Ρώσων (232 αθλητές) όσο και Ιαπώνων (60 αθλητές). Στη φάση επανάληψης, η συσχέτιση του NACC2 (rs4409473) C αλληλόμορφου με την κατάσταση του αθλητή αντοχής επιβεβαιώθηκε στη Δυτική Ευρωπαϊκή (n=162) και Αφρικανική ομάδα (n=24). Το NACC2 κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό καταστολέα, ο οποίος μειώνει την έκφραση του MDM2, ενός ουσιαστικού ρυθμιστή της αγγειογένεσης του σκελετικού μυός. Υπάρχει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της τριχοειδούς μυϊκής ικανότητας, της οξειδωτικής ικανότητας και του μέγιστου ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>max), παράγοντες που επηρεάζουν θετικά την απόδοση αντοχής. Επίσης, το αλληλόμορφο C του rs4409473 αναφέρθηκε προηγουμένως ως παραλλαγή με χαμηλή έκφραση NACC2 (Fehrmann, 2011). Πρόσθετες λειτουργικές αναλύσεις αποκάλυψαν τη συσχέτιση του γονότυπου CC με

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
αυξημένη τριχοειδή πυκνότητα στον σκελετικό μυ σε Σουηδούς μη προπονημένους  
άνδρες (n=656), υψηλές τιμές VO<sub>2</sub>max σε Ρώσους αθλητές (n=34) και μη  
προπονημένους Ιάπωνες (n=406), υψηλή ανοχή σε μεγάλες αποστάσεις σε αθλητές  
αντοχής (n=21), καθώς και με μεγαλύτερη αύξηση του VO<sub>2</sub>max σε Πολωνέζες  
γυναίκες (n=93) μετά από αερόβια προπόνηση 12 εβδομάδων (Semenova et al., 2018).

### **3.3. Γενετικοί δείκτες για την κατάσταση αθλητή αντοχής**

#### **3.3.1. AGT rs699 Met268 Αλληλόμορφο**

Το αγγειοτενσινογόνο (AGT) (αναστολέας πεπτιδάσης σερπίνης, κλάδος A, μέλος 8),  
α-σφαιρίνη ορού που σχηματίζεται από το ήπαρ, είναι βασικό συστατικό του  
συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, που διασπάται από τη ρενίνη σχηματίζοντας  
βιολογικά ανενεργή αγγειοτενσίνη I, τον πρόδρομο της δραστηκής αγγειοτενσίνης II  
που ρυθμίζει την αγγειακή αντίσταση και την ομοιόσταση του νατρίου, καθορίζοντας  
την αρτηριακή πίεση. Το AGT κωδικοποιείται από το γονίδιο AGT (τοποθεσία:  
1q42.2). Ο πολυμορφισμός rs699 A/G του γονιδίου AGT οδηγεί στην αντικατάσταση  
της μεθειονίνης σε θρεονίνη στη θέση 268 (Met268Thr) και αποδείχθηκε ότι σχετίζεται  
με την αύξηση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, σε μια μελέτη, σε 83 νεαρά  
υγιή άτομα μετά από 17 εβδομάδες άσκησης (50% -80% VO<sub>2</sub>max) (Alves et al., 2009).  
Τα άτομα με γονότυπο AGT Thr/Thr είχαν σημαντικά μεγαλύτερο δείκτη μάζας  
αριστεράς-κοιλίας (όχι ευνοϊκή κατάσταση όσον αφορά την καρδιαγγειακή  
προσαρμογή στην αερόβια άσκηση) από εκείνους με τον γονότυπο Met/Met ή Met/Thr.  
O Guilherme et al. (2018) έδειξε ότι το αλληλόμορφο AGT Met268 σχετίζεται με την  
κατάσταση αντοχής. Συγκεκριμένα, οι φορείς των γονότυπων AGT Met/Met και  
Met/Thr είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι αθλητές αντοχής από τους φορείς του  
γονότυπου Thr/Thr (OR=0.68, P=0.028). Ο γονότυπος Met/Met υπερεκπροσωπήθηκε  
επίσης στην ομάδα αντοχής (22,4%) σε σύγκριση με την ομάδα ισχύος (14,9%,  
OR=1,65, P=0,015).

#### **3.3.2. CHRNΒ3 rs4950 G Αλληλόμορφο**

Το γονίδιο CHRNΒ3 (θέση: 8p11.21) κωδικοποιεί μια υπομονάδα υποδοχέα  
νευρωνικής ακετυλοχολίνης βήτα-3. Τα μέλη αυτής της οικογένειας των προσδετο-  
εξαρτώμενων καναλιών παίζουν σημαντικό ρόλο στη γρήγορη μετάδοση σήματος. O  
Azam et al. (2002) έδειξε ότι η υπομονάδα άλφα-6 (κωδικοποιείται από το γονίδιο  
CHNRA6) και η βήτα-3 (γονίδιο CHRNΒ3) ρυθμίζουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφολογική και Διατροφολογική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
στον μεσεγκέφαλο, συμβάλλοντας στην θετική ενίσχυση που σχετίζεται με επίκτητες συμπεριφορές. Για παράδειγμα, η ηγεσία σχετίζεται με τον rs4950 A/G πολυμορφισμό στο CHRNA3 γονίδιο (De Neve et al. 2013). Τα κίνητρα και η επίτευξη ηγετικής θέσης είναι σημαντικά στον αθλητισμό. Οι συχνότητες των γονότυπων rs4950 GG και AG, αντίστοιχα, ήταν σημαντικά υψηλότερες (50,7%) στους αθλητές αντοχής (n=225) σε σύγκριση με την ομάδα ισχύος (n=188, 36,7%, OR=1,77, P=0.0044) ή των μαρτύρων (n=451, 41,9%, OR=1,42, P=0,031), (Peplonska et al. 2017).

### **3.3.3. CNBP2 rs6566810 A Αλληλόμορφο**

Η καρνοσινάση βοηθά στην υδρόλυση της καρνοσίνης (β-αλανυλ-L-ιστιδίνη), η οποία βοηθά κατά τη διάρκεια της άσκησης, ειδικά για συστολές υψηλής έντασης. Υπάρχουν δύο μορφές καρνοσινάσης: καρνοσινάση ορού (CNBP1) και καρνοσινάση ιστού (CNBP2). Ένα γονίδιο καρνοσινάσης-2 (CNBP2) (θέση: 18q22.3) εκφράζεται στον σκελετικό μυ (Everaert et al., 2013). Οι Guilherme και Lancha (2017) ανέφεραν ότι ο γονότυπος A/A του CNBP2 (rs6566810) υπερεκπροσωπείται σε 117 Βραζιλιάνους αθλητές αντοχής σε διεθνές επίπεδο (11,1%) σε σύγκριση με 915 μη αθλητές (5,2%) και 408 αθλητές ισχύος. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, ο μεταβολισμός της γλυκόζης/ινσουλίνης είναι πιο αποτελεσματικός σε άτομα με υψηλότερη καρνοσίνη αίματος, σημαντικό για την απόδοση αντοχής.

### **3.3.4. GSTP1 rs1695 105Val Αλληλόμορφο**

Το γονίδιο GSTP1 (τοποθεσία: 11q13.2) κωδικοποιεί μια γλουταθειόνη S-τρανσφεράση P1, μέλος μεγάλης οικογένειας ενζύμων, που στοχεύουν στην αποτοξίνωση και στο αντιοξειδωτικό σύστημα. Ο πολυμορφισμός rs1695 A/G στο γονίδιο GSTP1 οδηγεί σε αλλαγή του αμινοξέος Ile105Val, η οποία μπορεί να μεταβάλλει τη δραστηριότητα του GSTP1. Φορείς γονότυπου Val/Val του γονιδίου GSTP1 πιθανότατα θα είχαν χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικής βλάβης DNA (Matsui et al. 2000). Στην κοινή μελέτη Ρώσων (n=207) και Πολωνών (n=282) αθλητών αντοχής, εντοπίστηκε η ένωση του GSTP1 Val αλληλομόρφου με κατάσταση αθλητών αντοχής (Zarebska et al. 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι συχνότητες του γονότυπου Val/Val ήταν σημαντικά υψηλότερες στους Ρώσους (8,7% έναντι 3,4% · OR=2,72, P=0.0022) και Πολωνούς (12,1% έναντι 6,4%; OR=1,99, P=0,0035) αθλητές αντοχής σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν με την παρατήρηση προηγούμενης

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
μελέτης, όπου διαπιστώθηκε ότι το αλληλόμορφο Val του GSTP1 σχετίζεται με  
μεγαλύτερα κέρδη VO<sub>2</sub>max σε απόκριση στην αερόβια άσκηση (Zarebska et al., 2014).

### **3.3.5. IL6 rs1800795 C Αλληλόμορφο**

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (διεγερτικός παράγοντας Β-κυττάρων (BSF-2) και ιντερφερόνη βήτα-2) είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που εμπλέκεται σε μια ευρεία ποικιλία βιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των κυττάρων στόχων και του ελέγχου για την ανοσολογική απόκριση οξείας φάσης. Παράγεται κυρίως από τα ανοσοκύτταρα και εκφράζεται σε μυϊκά κύτταρα, ενεργώντας ως «μυοκίνη». Επίσης, αυξάνεται στην απόκριση σε μυϊκή συστολή (Febbraio and Pedersen, 2005). Κατά την διάρκεια της σωματικής άσκησης, η συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα αυξάνεται λόγω της απελευθέρωσής της από τους μύες και μπορεί να αυξήσει την κόπωση, καθώς συνδέεται με τη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και παίζει ρόλο στην ανάπτυξη υπερτροφικών μυών με συμβολή των δορυφορικών κυττάρων σε αυτήν τη διαδικασία (Serrano et al., 2008). Το αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού rs1800795 C/G στο γονίδιο IL6 (τοποθεσία: 7p21) σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα IL-6. Επομένως, μπορεί να τονιστεί ότι το αλληλόμορφο G είναι δυσμενές για απόδοση αντοχής. Σε πρόσφατη μελέτη Ισραηλινών αθλητών, οι Ben-Zaken et al. (2017) έδειξαν ότι οι συχνότητες του γονότυπου CC (18%) και του αλληλομόρφου C (43%) ήταν σημαντικά υψηλότερες στους κολυμβητές μεγάλων αποστάσεων σε σύγκριση με τους μάρτυρες (γονότυπος CC: 5%, P <0,001; αλληλόμορφο C: 19%, P <0,001) και σε κολυμβητές μικρών αποστάσεων (γονότυπος CC: 4%, P <0,001, αλληλόμορφο C: 29%, P <0,05).

### **3.3.6. TTN rs10497520 T Αλληλόμορφο**

Η τιτίνη (κωδικοποιείται από το γονίδιο TTN · θέση: 2q31.2) είναι μια δομική πρωτεΐνη που ρυθμίζει την συναρμολόγηση και οργάνωση μυϊκών νημάτων, κατά την μυοϊνογένεση στους ραβδωτούς μύες και παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση του μήκους μυϊκών δεσμίδων (Greaser and Pleitner, 2014; Greaser et al., 2008). Το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού rs10497520 C/T του TTN συσχετίστηκε με μεγαλύτερα κέρδη VO<sub>2</sub>max σε απόκριση στην αερόβια άσκηση (P=0.0025), (Timmons et al. 2010). Σε αντίθεση με αυτές τις παρατηρήσεις, το αλληλόμορφο T rs10497520 συσχετίστηκε με μικρότερο μήκος σκελετικών μυών σε ενεργούς άνδρες (n=137) και με προσωπικούς

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφολογική και Διατροφολογική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
καλύτερους χρόνους σε άνδρες μαραθωνοδρόμους (n=141; P=0.020), (Stebbing et al.  
2018).

### **3.4. Οι περισσότεροι μελετημένοι δείκτες**

#### **3.4.1. ACE rs4646994 I Αλληλόμορφο**

Το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης I (ACE) ασκεί μια ρυθμιστική λειτουργία στην κυκλοφορική ομοιόσταση, μέσω της σύνθεσης αγγειοσυσταλτικής αγγειοτενσίνης II, η οποία οδηγεί στη σύνθεση αλδοστερόνης και την αποικοδόμηση των αγγειοδιασταλτικών συγγενών. Ένας πολυμορφισμός στο ιντρόνιο 16 του ανθρώπινου γονιδίου ACE (θέση: 17q23.3) έχει αναγνωρισθεί, στο οποίο η παρουσία (insertion, I αλληλόμορφο) παρά η απουσία (deletion, D αλληλόμορφο) ενός θραύσματος εισαγωγής αλληλουχίας 287-bp Alu σχετίζεται με χαμηλότερο ορό και δραστηριότητα ACE στον ιστό. Το πλεόνασμα του αλληλόμορφου I έχει συσχετιστεί με ορισμένες πτυχές της απόδοσης αντοχής σε 25 ελίτ ορειβάτες (Montgomery et al., 1998) και 34 ελίτ Βρετανούς δρομείς απόστασης  $\geq 5000$  μέτρων (Myerson et al., 1999). Επιπλέον, μια περίσσεια του αλληλόμορφου I υπάρχει στους Αυστραλούς (n=64) (Gayagay et al., 1998), Κροάτες (n=40) (Jelakovic et al., 2000), και Ρώσους (n=107) (Ahmetov et al., 2008) κωπηλάτες υψηλού επιπέδου και σε Ισπανούς ελίτ αθλητές (25 ποδηλάτες, 20 δρομείς μεγάλων αποστάσεων και 15 παίκτες χάντμπολ) (Alvarez et al., 2000). Το αλληλόμορφο ACE I υπερεκπροσωπείται μεταξύ των 100 ταχύτερων Ironman τριάθλων (Collins et al., 2004), 27 κορυφαίων Ισπανών δρομέων (Lucía et al., 2005a), επιτυχημένων μαραθωνοδρόμων (θέσεις από την 1η έως την 150η θέση) (Hruskovicova et al., 2006), 35 Ρώσων αθλητών μεσαίας απόστασης (24 κολυμβητές, 7 αθλητές αντοχής στίβου και 4 σκιέρ cross-country) (Nazarov et al., 2001), 33 Ιταλών αθλητών αντοχής στους Ολυμπιακούς (10 ποδηλάτες δρόμου, 7 δρομείς στίβου και 16 cross-country σκιέρ) (Scanavini et al., 2002), 16 κολυμβητές μεγάλων αποστάσεων (25 χλμ.) από διαφορετικές εθνικότητες (Tsianos et al., 2004), 108 Ιαπώνων πανεπιστημιακών δρομέων μεγάλων αποστάσεων (Min et al., 2009).

Αρκετές μελέτες δεν συσχετίζουν τον πολυμορφισμό ACE I/D και την απόδοση αθλητών αντοχής (Ash et al., 2011; Ahmetov et al., 2009β; Papadimitriou et al., 2009; Orysiak et al., 2013; Rankinen et al., 2000; Scott et al., 2005; Taylor et al., 1999; Tobina et al., 2010) ή επικράτηση του αλληλομόρφου D (ή χαμηλή αναλογία του γονότυπου II) σε αθλητές αντοχής σε σχέση με τους μάρτυρες (Amir et al., 2007; Gineviciene et



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
al., 2011 ; Lucia et al., 2005a; Muniesa et al., 2010). Επιπλέον, ο Tobina et al. (2010)  
έδειξε ότι η μέση ταχύτητα ήταν σημαντικά υψηλότερη για τους Ιάπωνες δρομείς  
αντοχής με τους συνδυασμένους γονότυπους DD/ID από ό, τι με τον γονότυπο II.

### **3.4.2. ACTN3 rs1815739 577X Αλληλόμορφο**

Οι α-ακτινίνες αποτελούν το κυρίαρχο πρωτεϊνικό συστατικό της σαρκομερικής γραμμής Z σε σκελετικές μυϊκές ίνες, όπου σχηματίζουν δικτυωτό πλέγμα που αγκυρώνεται μαζί με λεπτές ίνες και σταθεροποιούν την μυϊκή συσταλτική συσκευή. Η έκφραση της α-ακτινίνης-3 (ACTN3) περιορίζεται στις μυϊκές ίνες ταχείας συστολής, υπεύθυνες για την παραγωγή δύναμης με υψηλή ταχύτητα. Μια κοινή γενετική παραλλαγή ταυτοποιήθηκε στο γονίδιο ACTN3 (τοποθεσία: 11q13.1) ως αποτέλεσμα αντικατάστασης μιας αργινίνης (Arg ή R) με ένα κωδικόνιο διακοπής στο αμινοξύ 577 (C σε T μετάβαση στο εξόνιο 16, rs1815739, R577X). Το αλληλόμορφο 577X περιέχει μια αλλαγή αλληλουχίας που αποτρέπει εντελώς την παραγωγή της λειτουργικής πρωτεΐνης α-ακτινίνης-3. Αν και τέσσερις μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό του γονότυπου XX και το X αλληλόμορφο ήταν υψηλότερο στους αθλητές αντοχής σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Eynon et al., 2009b; Shang et al., 2010; Yang et al., 2003; Joanna et al., 2015), δεν αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού ACTN3 R577X και της κατάστασης αθλητή αντοχής (Doring et al., 2010 €; Gineviciene et al., 2011 \_; Grealy et al., 2013; Lucia et al., 2006; Mikami et al., 2014; Niemi and Majamaa, 2005; Papadimitriou et al., 2008; Paparini et al., 2007; Saunders et al., 2007; Tsianos et al., 2010; Wang et al., 2013b; Yang et al., 2007; Papadimitriou et al., 2018) ή ακόμη και μια αντίστροφη συσχέτιση (δηλαδή, υπερβολική αναπαράσταση των γονότυπων RR και RX σε αθλητές αντοχής) σε διαφορετικές ομάδες (Ahmetov et al., 2010; Kikuchi et al., 2016).

### **3.4.3. ADRB2 rs1042713 16 Arg Αλληλόμορφο**

Ο β-2 αδρενεργικός υποδοχέας (κωδικοποιείται από ADRB2, θέση: 5q31-q32) είναι μέλος της υπεροικογένειας συζευγμένου υποδοχέα με την G-πρωτεΐνη, που εκφράζεται σε πολλούς τύπους κυττάρων σε όλο το σώμα και ρυθμίζει το καρδιακό, πνευμονικό, αγγειακό, ενδοκρινικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι Kochanska-Dziurowicz et al. (2013) ανέφεραν ότι το εκτελούμενο έργο στη μέγιστη δοκιμασία άσκησης της τακτικής προπόνησης νέων παικτών χόκεϊ επί πάγου εξαρτήθηκε από τα αρχικά επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα και ADRB2 mRNA σε μονοπύρηννα κύτταρα

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση περιφερικού αίματος. Το Gly16Arg SNP (rs1042713 G/A) του γονιδίου ADRB2 και η σχέση του με διάφορους φαινοτύπους έχει περιγραφεί. Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο 16Arg συσχετίστηκε με χαμηλότερη πυκνότητα υποδοχέα και καρδιακή παροχή κατά την ανάπαυση (Snyder et al., 2006). Ο Wolfarth et al. (2007) ανέφερε ότι το 16Arg αλληλόμορφο υπερεκπροσωπήθηκε σε 313 λευκούς άνδρες αθλητές αντοχής σε σχέση με 297 λευκούς άνδρες μάρτυρες με καθιστική ζωή, υποδηλώνοντας μια θετική σχέση μεταξύ του δοκιμασμένου πολυμορφισμού Gly16Arg και της απόδοσης στην αντοχή. Επιπλέον, μια μελέτη 316 μαραθωνοδρόμων στον Όλυμπο (Tsianos et al. 2010) έδειξε σχέση μεταξύ του αλληλομόρφου 16Arg και του ταχύτερου χρόνου των αθλητών, των οποίων τα αποτελέσματα συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη, στην οποία αναφέρθηκε συσχετισμός του αλληλομόρφου 16Arg με την υψηλότερη τιμή πρόσληψης οξυγόνου (VO<sub>2</sub> peak) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Wagoner et al., 2000). Αντίθετα, οι Sawczuk et al. (2013a) δεν βρήκαν διαφορές στις αλληλόμορφες συχνότητες αυτού του πολυμορφισμού μεταξύ 123 Πολωνών αθλητών αντοχής και μαρτύρων.

#### **3.4.4. AQP1 rs1049305 C Αλληλόμορφο**

Οι υδατοπορίνες ή ακουαπορίνες είναι μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνών που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη και την κύρια εγγενή πρωτεΐνη (MIP ή AQP0). Η ακουαπορίνη-1 (AQP1) είναι η πιο μελετημένη αυτής της οικογένειας. Το γονίδιο AQP1 (τοποθεσία: 7p14) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη υπεύθυνη για μεταφορά μεγάλων ποσοτήτων νερού σε κυτταρικές μεμβράνες και έχει αναγνωριστεί σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και των λείων, σκελετικών και καρδιακών μυών. Κατά τη διάρκεια του οσμωτικού στρες, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, η AQP1 διευκολύνει τη μεταφορά νερού από το αίμα στον μυ, παρέχοντας οσμωτική προστασία και προώθηση της απορρόφησης του νερού. Οι Martinez et al. (2009) έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ του AQP1 γονιδίου rs1049305 C/G πολυμορφισμού (στην 3' αμετάφραστη περιοχή) και της αθλητικής απόδοσης σε 784 ελίτ Ισπανούς μαραθωνοδρόμους. Οι αθλητές χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: (1) ομάδα (n=396), τερματίζοντας στο πρώτο 1/3 των συνολικών ατόμων για την ηλικία και το φύλο τους και (2) μάρτυρες (n=388), τελείωσαν στο τελευταίο 1/3 των συνολικών ατόμων. Η συχνότητα του σπάνιου αλληλομόρφου C ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα από ό, τι στους μάρτυρες (36,0% έναντι 30,0%; P=0.005). Σε μια ακόλουθη μελέτη 91 διεθνών δρομέων 10 χλμ, αποδείχθηκε ότι οι φορείς του αλληλομόρφου C του AQP1

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
(rs1049305) είχαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια υγρών σώματος ( $3,7 \pm 0,9$  kg) από τους μη φορείς ( $1,5 \pm 1,1$ kg,  $P < 0,05$ ) (Rivera et al., 2011). Σε πρόσφατη μελέτη 504 Ironman τριαθλητών, οι Saunders et al. (2014) διαπίστωσαν ότι οι τριαθλητές που φέρουν αλληλόμορφο C ολοκλήρωσαν 42,2 χλμ γρηγορότερα από τους τριαθλητές με γονότυπο GG ( $P=0.032$ ), επιβεβαιώνοντας ότι το αλληλόμορφο C του AQP1 (rs1049305) μπορεί να είναι ευνοϊκό για την απόδοση αντοχής.

### **3.4.5. AMPD1 rs17602729 Gln12 Αλληλόμορφο**

Η μονοφωσφορική αδενοσίνη δεαμινάση 1 (AMPD1) καταλύει την απαμίνωση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης σε μονοφωσφορική ινοσίνη στον σκελετικό μυ. Ανεπάρκεια της AMPD1 αποτελεί κοινή αιτία μυοπάθειας που προκαλείται από άσκηση και πιθανώς η πιο κοινή αιτία της μεταβολικής μυοπάθειας στον άνθρωπο. Στο συντριπτικό ποσοστό των περιπτώσεων, η ανεπάρκεια AMPD1 οφείλεται σε μετάβαση 34 C/T στο εξόνιο 2 (rs17602729 C/T) του γονιδίου AMPD1 (τοποθεσία: 1p13), το οποίο δημιουργεί ένα κωδικόνιο (Gln12X) που τερματίζει πρόωρα τη μετάφραση. Σε μια μελέτη του Rico-Sanz et al. (2003), άτομα με γονότυπο AMPD1 XX είχαν μειωμένη ικανότητα άσκησης και καρδιοαναπνευστικές αποκρίσεις στην άσκηση σε καθιστική κατάσταση. Επιπλέον, σε μια μελέτη 935 ασθενών με στεφανιαία νόσο, οι φορείς του αλληλομόρφου X είχαν σημαντικά χαμηλότερη σχετική αύξηση στο VO<sub>2</sub>peak μετά από 3 μήνες αερόβιας άσκησης (Thomaes et al., 2011). Τέλος, δύο μελέτες ανέφεραν χαμηλή συχνότητα του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου X σε μια ομάδα Ισπανών υψηλού επιπέδου ανδρών αθλητών αντοχής (ποδηλάτες και δρομείς, n=104) (Rubio et al., 2005) και 127 Πολωνών κωπηλατών (Cie, szczyk et al., 2011) σε σύγκριση με τους μάρτυρες, παρατήρηση που δεν επιβεβαιώθηκε από τον Ginevicienė et al. (2014), όταν συγκρίθηκαν 84 Λιθουανοί αθλητές με 260 μάρτυρες.

### **3.4.6. BDKRB2 29 Αλληλόμορφο**

Η βραδυκινίνη είναι ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό που εξαρτάται από το ενδοθήλιο και δρα μέσω του υποδοχέα βραδυκινίνης B2 (κωδικοποιείται από BDKRB2, θέση: 14q32.1-q32.2). Η απουσία (-9), παρά από την παρουσία (+9), μιας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας 9-bp στο εξόνιο 1 σχετίζεται με αυξημένη μεταγραφή γονιδίων και υψηλότερη έκφραση BDKRB2 mRNA. Ο Williams (2004) έδειξε ότι το -9 αλληλόμορφο του γονιδίου BDKRB2 σχετίζεται με υψηλότερη αποτελεσματικότητα της μυϊκής συστολής (δηλαδή η χρησιμοποιούμενη ενέργεια ανά

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
μονάδα παραγωγής ισχύος κατά την άσκηση). Σε 81 Βρετανούς δρομείς, η ανάλυση αποκάλυψε μια γραμμική τάση αύξησης της συχνότητας του -9 αλληλομόρφου με την απόσταση της κούρσας. Το ποσοστό των -9 αλληλομόρφων αυξήθηκε από 0,382 σε 0,412 σε 0,569 για τους αθλητές που τρέχουν  $\leq 200$  μέτρα, 400–3000 m, και  $\geq 5000$  m, αντίστοιχα (Williams et al., 2004). Ο γονότυπος -9/-9 του γονιδίου BDKRB2 υπερεκπροσωπήθηκε επίσης σε Καυκάσιους άνδρες τριαθλητές (n=443) του 2000 και σε Νοτιοαφρικάνους Ironman τριαθλητές του 2001 σε σύγκριση με τους άνδρες μάρτυρες (n=203) (Saunders et al., 2006). Επιπλέον, όταν διαιρούνται σε τριτημόρια ανάλογα με τους χρόνους τερματισμού τους, ο γονότυπος -9/-9 υπερεκπροσωπήθηκε στο γρηγορότερο τριτημόριο. Ωστόσο, ο Eynon et al. (2011) δεν βρήκε σημαντικές διαφορές στις συχνότητες του -9 αλληλομόρφου και -9/-9 γονότυπου μεταξύ 74 Ισραηλινών αθλητών αντοχής και 240 μαρτύρων.

### 3.4.7. COL5A1 rs12722 T Αλληλόμορφο

Τα κολλαγόνα αποτελούν ομάδα πρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας και είναι οι πιο άφθονες πρωτεΐνες στα θηλαστικά, περίπου 25% με 35% της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ολόκληρου του σώματος. Βρίσκονται με τη μορφή επιμήκων ινιδίων, κυρίως σε συνδετικούς (ινώδεις) ιστούς (τένοντες, συνδέσμους και δέρμα). Επίσης, είναι άφθονοι στον κερατοειδή, χόνδρους, οστά, αιμοφόρα αγγεία, έντερο και στον μεσοσπονδύλιο δίσκο. Το γονίδιο COL5A1 (τοποθεσία: 9q34.2-q34.3) κωδικοποιεί την προ-α1 αλυσίδα κολλαγόνου τύπου V, το συστατικό περιορισμού του ρυθμού του συγκροτήματος τριμερούς κολλαγόνου τύπου V. Ο πολυμορφισμός C/T του γονιδίου COL5A1 (rs12722) σχετίζεται με το παθητικό σήκωμα ευθύ ποδιού και με μέτρηση καθίσματος (οι φορείς του αλληλομόρφου rs12722 T ήταν πιο άκαμπτοι) (Brown et al., 2011a; Collins et al., 2009). Δεδομένου ότι η δυσκαμψία βελτιώνει την απόδοση στο τρέξιμο, μέσω της ενίσχυσης της αποθήκευσης και επιστροφής της ενέργειας και ελαχιστοποιώντας την ανάγκη για δραστηριότητα σταθεροποίησης του μυός, υποτέθηκε ότι το αλληλόμορφο rs12722 T θα συσχετιζόταν με βελτιωμένη απόδοση στο τρέξιμο. Σε μια μελέτη 313 Καυκάσιων Ironman τριαθλητών, οι συμμετέχοντες με γονότυπο TT ολοκλήρωσαν τον αγώνα τρεξίματος (42,2 χλμ.) σημαντικά γρηγορότερα από άτομα με CC γονότυπο (Posthumus et al., 2011). Αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε μια δεύτερη μελέτη συσχέτισης με 72 δρομείς υπερμαραθωνίου (56 χλμ), όπου συμμετέχοντες με γονότυπο TT τον ολοκλήρωσαν σημαντικά ταχύτερα από συμμετέχοντες με γονότυπους TC και CC. Επιπλέον, όταν η ομάδα διαιρέθηκε σε

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
τεταρτημόρια απόδοσης και ευλυγισίας, το rs12722 αλληλόμορφο T  
υπερεκπροσωπήθηκε σημαντικά στο γρήγορο και άκαμπτο τεταρτημόριο (Brown et  
al., 2011b).

#### **3.4.8. GABPB1 rs12594956 A και rs7181866 G Αλληλόμορφα**

Ο παράγοντας μεταγραφής συνδετικής πρωτεΐνης GA, β υπομονάδα 1 (GABPB1, γνωστός ως NRF2) πρωτεΐνη είναι ένας μεταγραφικός ρυθμιστής γονιδίων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της έκφρασης της οξειδάσης του κυτοχρώματος και στον πυρηνικό έλεγχο της μιτοχondριακής λειτουργίας. Αύξηση στον NRF2 αντιπροσωπεύει βασικό ρυθμιστικό συστατικό της διέγερσης της μιτοχondριακής βιογένεσης μέσω της άσκησης. Οι μιτοχondριακοί παράγοντες μεταγραφής A (TFAM), κυτόχρωμα c και πρωτεΐνες βιοσύνθεσης αίμης ρυθμίζονται από τον NRF2. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου GABPB1 (θέση: 15q21.2) μπορούν να εξηγήσουν τη διακύμανση της ικανότητας αντοχής και την επίδραση της απόδοσης αντοχής των αθλητών. Οι He et al. (2007) εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των γονότυπων GABPB1 και την ικανότητα αντοχής (δρομική οικονομία και VO<sub>2</sub>max) μετρούμενη πριν και μετά το πρόγραμμα αντοχής σε νεαρούς Κινέζους. Στην αρχή, υπήρχε μια σύνδεση μεταξύ του VO<sub>2</sub>max και του πολυμορφισμού GABPB1 rs12594956 A/C. Η απόκριση στην άσκηση του VO<sub>2</sub>max στην δρομική οικονομία συσχετίστηκε με τον πολυμορφισμό GABPB1 rs12594956 A/C και rs7181866 A/G.

Σε δύο μελέτες, οι Eynon et al. (2009δ, 2010b) ανέλυσαν την κατανομή δύο SNPs GABPB1 (rs12594956 A/C και rs7181866 A/G) μεταξύ 155 Ισραηλινών αθλητών και 240 μη αθλητών. Οι συχνότητες των γονότυπων rs12594956 AA και rs7181866 AG ήταν σημαντικά υψηλότερες στους αθλητές αντοχής (n=74) από ό, τι στους σπρίντερ (n=81) ή τους μάρτυρες. Σε μια ακόλουθη μελέτη, οι Eynon et al. (2013) έδειξαν ότι η συχνότητα του γονότυπου AA του πολυμορφισμού rs12594956 A/C ήταν σημαντικά υψηλότερος σε 89 Ισπανούς αθλητές αντοχής παγκόσμιας κλάσης σε σύγκριση με 38 αθλητές δύναμης (P <0,01) και 110 μάρτυρες (P <0,01) (48% έναντι 13% και 21%, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι συχνότητες των πολυμορφισμών rs7181866 δεν διέφεραν μεταξύ αθλητών αντοχής και ελέγχου. Επιπλέον, οι Maciejewska-Karlowska et al. (2012) επιβεβαίωσαν την συσχέτιση μεταξύ του rs7181866 A/G πολυμορφισμού και της κατάστασης του αθλητή αντοχής, δηλαδή η αναλογία του γονότυπου AG και η συχνότητα του αλληλόμορφου G ήταν σημαντικά υψηλότερα σε 55 Πολωνούς άνδρες κωπηλάτες σε σύγκριση με 130 μάρτυρες.

### **3.4.9. HFE rs1799945 63Asp Αλληλόμορφο**

Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση (HFE) είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια στην οποία τα αποθέματα σιδήρου στο σώμα αυξάνονται. Το γονίδιο HFE (τοποθεσία: 6p21.3) παίζει σημαντικό ρόλο στο κληρονομικό HFE. Η πρωτεΐνη HFE λειτουργεί για να ρυθμίσει την απορρόφηση σιδήρου, ρυθμίζοντας την αλληλεπίδραση του υποδοχέα τρανσφερίνης με τρανσφερίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς με το κληρονομικό HFE είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Cys282Tyr και ένα μικρό ποσοστό ετερόζυγοι τόσο για τη Cys282Tyr όσο και για τη His63Asp (rs1799945 C/G ή H63D) μετάλλαξη του γονιδίου HFE. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου HFE His63Asp σχετίζεται με δείκτες σιδήρου στο αίμα (άτομα με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις δείχνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις σιδήρου στο αίμα και κορεσμό τρανσφερίνης από άτομα χωρίς μεταλλάξεις) (Burt et al., 1998). Οι Deugnier et al. (2002) έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα του αλληλομόρφου 63Asp σε 83 Γάλλους άνδρες ποδηλάτες δρόμου σε σύγκριση με μάρτυρες (P=0.04). Σε άλλη έρευνα, οι γονότυποι Asp/Asp και Vis/Asp ήταν υψηλότεροι στην ομάδα ελίτ Γάλλων αθλητών (n=129) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (n=219, 38% έναντι 21,9%, P=0,0019) (Hermine et al., 2015). Σε μια τρίτη μελέτη 65 Ισπανών αθλητών προσανατολισμένων στην αντοχή (50 επαγγελματίες ποδηλάτες δρόμου και 15 δρομείς αντοχής επιπέδου Ολυμπιακών), οι Chicharro et al. (2004) διαπίστωσαν ότι η συχνότητα του γονότυπου His/Asp ήταν σημαντικά υψηλότερη σε αθλητές σε σύγκριση με 134 μάρτυρες (41,5% έναντι 24,6%, P=0,01), υποδηλώνοντας ότι το αλληλόμορφο 63Asp μπορεί να προσδώσει κάποιο πλεονέκτημα στην απόδοση αντοχής.

### **3.4.10. KCNJ11 rs5219 Glu23 Αλληλόμορφο**

Τα κανάλια καλίου υπάρχουν στα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών, συμμετέχοντας σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών αποκρίσεων. Το κανάλι καλίου της υποοικογένειας J, μέλος 11 (κωδικοποιείται από το KCNJ11 · θέση: 11p15.1) είναι μια αναπόσπαστη μεμβρανική πρωτεΐνη. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη, η οποία έχει μεγαλύτερη τάση να αφήνει το κάλιο να ρέει μέσα σε ένα κύτταρο παρά έξω από αυτό, ελέγχεται από G-πρωτεΐνες. Το γονίδιο KCNJ11 εκφράζεται σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών και σκελετικών μυών, όπου εμπλέκεται στη σύζευξη του μεταβολισμού των κυττάρων με την ηλεκτρική δραστηριότητα των κυττάρων. Στο γονίδιο KCNJ11, η παραλλαγή Glu23Lys (E23K ή rs5219 C / T) έχει μελετηθεί περισσότερο και σχετίζεται με διάφορους φαινοτύπους γλυκόζης,

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
ινσουλίνης, καρδιαγγειακούς, καθώς και τον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2. Οι Yi et al.,  
(2008) έδειξαν ότι ο γονότυπος Glu/Glu σχετίστηκε με τις υψηλότερες τιμές VO<sub>2</sub>max  
και μέγιστο κατά λεπτό αερισμό στις γυναίκες σε μη προπονημένη κατάσταση παρά σε  
ετεροζυγώτες Glu/Lys. Επιπλέον, δύο ανεξάρτητες μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν  
δείξει ότι το KCNJ11 Glu23 υπερεκπροσωπείται σημαντικά σε αθλητές αντοχής σε  
σύγκριση με τους μάρτυρες σε μικτούς Καυκάσιους (184 άνδρες αθλητές  
προσανατολισμένοι στην αντοχή με VO<sub>2</sub>max 75 mL/kg/min, 61,0% έναντι 50,0%,  
P=0,01) (González et al., 2003) και σε Ισπανικές ομάδες (98 δρομείς μαραθωνίου,  
68,0% έναντι 53,0%, P=0,04) (Ortiz et al., 2005).

### **3.4.11. MCT1 rs1049434 Glu490 Αλληλόμορφο**

Κατά τη διάρκεια της άσκησης, το γαλακτικό μεταφέρεται μέσω της μεμβράνης του  
πλάσματος μέσω γαλακτικού κυτταρικού κυλίνδρου, το οποίο διευκολύνεται από  
μεμβρανικούς μεταφορείς γαλακτικού (ονομάζεται μεταφορέας μονοκαρβοξυλικού ή  
MCTs) που εξαρτώνται από το pH. Ο MCT1 [κωδικοποιείται από το MCT1 (γνωστό  
ως SLC16A1); τοποθεσία: 1p12] έχει βρεθεί κυρίως σε οξειδωτικές μυϊκές ίνες και  
απαιτείται για την παραγωγή γαλακτικού από λευκές μυϊκές ίνες, για να εισέλθει στα  
μυοκύτταρα για οξείδωση στην καρδιά και στον ερυθρό σκελετικό μυ που  
χρησιμοποιούν το γαλακτικό ως κύριο αναπνευστικό καύσιμο. Οι Merezhinskaya et al.  
(2000) περιέγραψαν την μετάλλαξη A1470T (rs1049434) στο γονίδιο MCT1  
λανθασμένα, το οποίο οδηγεί σε αλλαγή στο κωδικόνιο 490 του γλουταμικού οξέος σε  
ασπαρτικό οξύ (Glu490Asp). Άτομα με μεταλλαγμένο T αλληλόμορφο είχαν ποσοστά  
μεταφοράς γαλακτικού 60% – 65% μικρότερα του μέσου φυσιολογικού. Πρόσφατα, οι  
Cupreiro et al. (2010) εξέτασαν την επίδραση του MCT1 Glu490Asp πολυμορφισμού  
στη συσσώρευση γαλακτικού μετά την προπόνηση. Άνδρες φορείς του αλληλομόρφου  
490Asp (T) του MCT1 εμφάνισαν υψηλότερες συσσωρεύσεις γαλακτικού από τους  
μη φορείς κατά την κυκλική προπόνηση με βάρη. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε  
σε 79 Ρώσους κωπηλάτες κατά τη διάρκεια μιας στοιχειώδους δοκιμής εξάντλησης σε  
εργονομόμετρο κωπηλασίας (Fedotovskaya et al., 2014). Επιπλέον, οι Fedotovskaya et  
al. (2014) διαπίστωσαν ότι οι συχνότητες του αλληλομόρφου Glu490 (A) (71,8%  
έναντι 62,5%, P <0,0001) και ο γονότυπος Glu/Glu (59,8% έναντι 39,4%, P <0,0001)  
ήταν σημαντικά υψηλότερα στους Ρώσους αθλητές αντοχής (n=142) σε σύγκριση με  
την ομάδα μαρτύρων (n=467), υποδεικνύοντας ότι το αλληλόμορφο Glu490  
(παραλλαγή που μειώνει την συσσώρευση γαλακτικού) είναι ευνοϊκό για την απόδοση

στην αντοχή. Η υπερεκπροσώπηση του Glu/Glu γονότυπου επιβεβαιώθηκε, όταν οι κορυφαίοι Ισραηλινοί δρομείς μεγάλης απόστασης Αιθιοπικής καταγωγής (n=37) συγκρίθηκαν με τους μάρτυρες (Ben-Zaken et al., 2019). Αυτά τα αποτελέσματα δεν αναπαρήχθησαν σε Πολωνούς και Ισραηλινούς (μη αιθιοπικής καταγωγής) αθλητές αντοχής (Sawczuk et al., 2015; Ben-Zaken et al., 2015).

#### **3.4.12. MtDNA Η απλοομάδα και Κ απλοομάδα (δυσμενής)**

Τα μιτοχόνδρια είναι απαραίτητα για όλους τους ανώτερους οργανισμούς για τη διατήρηση της ζωής και είναι εξαιρετικά σημαντικά στον ενεργειακό μεταβολισμό, παρέχοντας 36 μόρια τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) ανά μόριο γλυκόζης σε αντίθεση με τα δύο μόρια ATP που παράγονται από γλυκόλυση. Αν και τα περισσότερα DNA συσκευάζονται σε χρωμοσώματα εντός του πυρήνα, τα μιτοχόνδρια διαθέτουν το δικό τους κυκλικό DNA: mtDNA. Το ανθρώπινο mtDNA 16569-bp περιέχει 13 γονίδια για μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση (OXPHOS), καθώς και δύο ριβοσωματικά RNA και 22 γονίδια μεταφορικού RNA, απαραίτητα για τη σύνθεση πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια. Ασθενείς με μεταλλάξεις στο mtDNA συνήθως εμφανίζονται με δυσανεξία στην άσκηση, μυϊκή αδυναμία και αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος. Μερικές μελέτες ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού mtDNA και της κατάστασης του αθλητή. Σε μια μελέτη ελίτ Φινλανδών αθλητών αντοχής (n=52), αναφέρθηκε μια περίσσεια mtDNA απλοομάδας Η και η απουσία απλοομάδας Κ σε σύγκριση με 1060 μάρτυρες και 89 σπρίντερ (Niemi and Majamaa, 2005). Η απλοομάδα Κ ήταν λιγότερο διαδεδομένη σε 130 Πολωνούς αθλητές αντοχής από ότι σε 413 μάρτυρες, ενώ η απλοομάδα Η υπερεκπροσωπήθηκε σε αθλητές αντοχής σε σύγκριση με ελίτ αθλητές δύναμης ή μάρτυρες (Maruszak et al. (2014)).

#### **3.4.13. PPARA rs4253778 G Αλληλόμορφο**

Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας α του πολλαπλασιαστή των υπεροξυσωμάτων (PPARα) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που ρυθμίζει την ομοιόσταση λιπιδίων, γλυκόζης και ενέργειας και ελέγχει το σωματικό βάρος και την αγγειακή φλεγμονή. Ο PPARα εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα σε ιστούς που καταβολίζουν τα λιπαρά οξέα, κυρίως το ήπαρ, ο σκελετικός μυς και η καρδιά, και σε χαμηλότερα επίπεδα στο πάγκρεας. Το επίπεδο έκφρασης του PPARα είναι υψηλότερο στον τύπο Ι (βραδεία συστολή) από ό, τι στον τύπο ΙΙ (ταχεία συστολή) μυϊκών ινών. Ο PPARα ρυθμίζει την έκφραση



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
γονιδίων που κωδικοποιούν πολλά βασικά ένζυμα μυών, που εμπλέκονται στην  
οξειδωση λιπαρών οξέων.

Η ανάπτυξη της αριστερής κοιλίας (LV) που προκαλείται από την άσκηση σε υγιείς νεαρούς άνδρες έντονα συσχετίστηκε με τον πολυμορφισμό του ιντρονίου 7 G/C (rs4253778) του γονιδίου PPARA (τοποθεσία: 22q13.31) (Jamshidi et al., 2002). Άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο C είχαν μια τριπλάσια αύξηση και οι ετεροζυγώτες διπλάσια αύξηση στη μάζα LV από ομοζυγώτες με G αλληλόμορφο. Η συχνότητα του PPARA rs4253778 GG γονότυπου και του αλληλομόρφου G ήταν υψηλότερη σε 491 Ρώσους αθλητές προσανατολισμένους στην αντοχή (P=0.0001) (Ahmetov et al., 2006), 74 ελίτ Ισραηλινούς αθλητές αντοχής (P=0.051) (Eynon et al., 2010a), 55 ελίτ Πολωνούς κωπηλάτες (P=0.009) (Maciejewska et al., 2011) και Πολωνούς αθλητές μάχης (P=0.01) (Cieszczyk et al., 2011) σε σύγκριση με τους μάρτυρες και τους σπρίντερ. Σύμφωνα με την υπόθεση, το μέσο ποσοστό μυϊκών ινών τύπου I ήταν υψηλότερο σε ομοζυγώτες GG παρά σε άτομα με γονότυπο CC (μελέτη 40 σωματικά ενεργών υγιών ανδρών) (Ahmetov et al., 2006). Επιπλέον, ο γονότυπος GG αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με υψηλές τιμές οξυγόνου στο αίμα σε Ρώσους άνδρες και σε γυναίκες κωπηλάτριες (Ahmetov et al., 2007).

#### **3.4.14. PPAR $\delta$ rs2016520 C Αλληλόμορφο**

Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας  $\delta$  του πολλαπλασιαστή των υπεροξυσωμάτων (PPAR $\delta$ ) είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που εμπλέκεται στη ρύθμιση των εμπλεκόμενων γονιδίων στην οξειδωση λιπαρών οξέων, στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και στην θερμογένεση. Ο PPAR $\delta$  αγωνιστής GW1516 (πειραματικό φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη τύπου 2) μπορεί να αυξήσει την ανοχή στην άσκηση και περιλαμβάνεται στη λίστα απαγόρευσης WADA (Brzezianska et al., 2014). Το SNP βρίσκεται στην 5'-UTR περιοχή του εξονίου 4 (rs2016520, που αναφέρεται ως +294 T/C ή +15 C/T ή -87 T/C), παραλλαγή στο γονίδιο PPAR $\delta$  (τοποθεσία: 6p21.2) που μελετήθηκε εντατικά. Οι Skogsberg et al. (2003) έχουν δείξει ότι το σπάνιο αλληλόμορφο C είχε μεγαλύτερη μεταγραφική δραστηριότητα από το κοινό αλληλόμορφο T. Επιπλέον, το αλληλόμορφο PPAR $\delta$  C σχετίζεται σημαντικά με αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης μυών (Vanttinen et al., 2005). Σε Ρώσους αθλητές μεγάλων (n=308, 19%), μεσαίων (n=220, 17,5%) και μικρών (n=81, 20,4%) αποστάσεων σε σύγκριση με τους μάρτυρες (n=610, 12,1%) (Ahmetov et al., 2007) παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του

PPARD C αλληλομόρφου. Επίσης, σε μια μελέτη 155 Ισραηλινών αθλητών, οι Eynon et al. (2009c) διαπίστωσαν ότι η συχνότητα του συνδυασμού PPARD CC και PPARGC1A Gly/Gly ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ελίτ αθλητές αντοχής σε σύγκριση με μη ελίτ αθλητές. Σε αντίθεση με την υπόθεση ότι το αλληλόμορφο PPARD C μπορεί να είναι επωφελές για την απόδοση αντοχής, οι Hautala et al. (2007) έχουν δείξει σε PPARD CC ομοζυγώτες μικρότερη αύξηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και της μέγιστης παραγωγής ισχύος σε σύγκριση με τους φορείς αλληλομόρφων T, ενώ οι Maciejewska-Karlowska et al. (2014) βρήκαν αντίστροφη σχέση μεταξύ του C αλληλομόρφου και της κατάστασης του αθλητή αντοχής, μελετώντας 120 Πολωνούς αθλητές αντοχής.

#### **3.4.15. PPARGC1A rs8192678 Gly482 Αλληλόμορφο**

Ο ενεργοποιητής υποδοχέα  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ενεργοποιημένος με πολλαπλασιαστική υπεροξεισώματος 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ , κωδικοποιημένος από PPARGC1A), ένας μεταγραφικός συνενεργοποιητής της οικογένειας PPAR, εμπλέκεται στη μιτοχονδριακή βιογένεση, την οξειδωση λιπαρών οξέων, τη χρήση γλυκόζης, την θερμογένεση, την αγγειογένεση και μετατροπή τύπου μυϊκής ίνας προς ίνες τύπου I βραδείας συστολής. Το δευτερεύων αλληλόμορφο που κωδικοποιεί την σερίνη του κοινού πολυμορφισμού Gly482Ser (rs8192678 G/A) στο γονίδιο PPARGC1A (τοποθεσία: 4p15.1) σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του PPARGC1A (Ling et al., 2004). Επιπλέον, το αλληλόμορφο 482Ser σχετίζεται με λιγότερη αύξηση σε ατομικό αναερόβιο κατώφλι μετά από 9 μήνες αερόβιας προπόνησης (Stefan et al., 2007), χαμηλότερη αερόβια ικανότητα σε Ρώσους κωπηλάτες (Akhmetov et al., 2007) και σε μικτή ομάδα Ισπανών αθλητών αντοχής, κατάλληλους και ακατάλληλους Καυκάσιους μάρτυρες (Lucia et al., 2005b). Επιπλέον, σε τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα 482Ser αλληλομόρφων αναφέρεται σε Ισπανούς (n=104), Ρώσους (n=579), Ισραηλινούς (n=74) και Πολωνούς (n=92) ελίτ αθλητές προσανατολισμένους στην αντοχή (Lucia et al., 2005b · Ahmetov et al., 2009b; Eynon et al., 2010a; Maciejewska et al., 2012). Ωστόσο, ενώ οι Maruszak et al. (2014) και He et al. (2015) δεν έχουν επαναλάβει τα ίδια αποτελέσματα σε 213 Πολωνούς και 235 Κινέζους αθλητές αντοχής, αντίστοιχα, ο Tural et al. (2014) έδειξε μια αντίθετη σύνδεση, δηλαδή ότι 60 Τούρκοι αθλητές αντοχής είχαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα στο αλληλόμορφο Gly482 από 110 μάρτυρες.

### **3.4.16. VEGFR2 rs1870377 472Gln Αλληλόμορφο**

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι ένας σημαντικός αυξητικός παράγοντας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τον VEGF υποδοχέα 2 [VEGFR2; γνωστός ως υποδοχέας πεδίου εισαγωγής (KDR)] και απαραίτητος για να επηρεάσει το πλήρες φάσμα των αγγειογενών αποκρίσεων VEGF στην αερόβια προπόνηση. Ένας από τους πιθανούς λειτουργικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου VEGFR2 (τοποθεσία: 4q11- q12) είναι η παραλλαγή rs1870377 T/A, η οποία καθορίζει μια υποκατάσταση ιστιδίνης (His) σε γλουταμίνη (Gln). Μελέτες έχουν αναφέρει ότι ο πολυμορφισμός His472Gln επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της σύνδεσης VEGF στον VEGFR2 (Wang et al., 2007). Σε μια μελέτη 182 Ρώσων αθλητών αντοχής, βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα του αλληλομόρφου VEGFR2 472Gln σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Ahmetov et al., 2009a). Επιπλέον, το 472Gln αλληλόμορφο σχετίζεται σημαντικά με υψηλότερο ποσοστό τύπου I ινών στον έξω πλατύ μυ (καθορίζονται από την ανοσοϊστοχημεία) στους δύο αθλητές (σκέιτερ ταχύτητας, n=23, ηλικίας  $20,4 \pm 0,5$  ετών) και σωματικά ενεργούς άνδρες (n=45, ηλικία  $23,5 \pm 0,4$  ετών), ενώ με μεγαλύτερο VO<sub>2</sub>max στις γυναίκες κωπηλάτριες (Ahmetov et al., 2009a). Συνεπώς, οι συχνότητες του γονότυπου VEGFR2 Gln/Gln (21,02% έναντι 10,56%; P=0,014) και του αλληλομόρφου 472Gln (41,19% έναντι 29,50%; P=0,001) ήταν σημαντικά υψηλότερες σε αθλητές προσανατολισμένους στην αντοχή (n=176) σε σύγκριση με τους καθιστικούς μάρτυρες (n=161), (Eider et al. 2013).

### **3.4.17. UCP2 rs660339 55Val Αλληλόμορφο**

Οι πρωτεΐνες αποσύνδεσης 1,2 και 3 (UCP1, UCP2 και UCP3) είναι μέλη της υπεροικογένειας των πρωτεϊνών φορέων ανιόντων που βρίσκονται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Η πρωτεΐνη UCP2 (κωδικοποιείται από το UCP2) εμπλέκεται στην αποσύνδεση του OXPHOS από ATP συνθάση σε ορισμένους ιστούς και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της ενεργειακής δαπάνης. Η προπόνηση αντοχής οδηγεί σε αύξηση του UCP2 mRNA και της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στους σκελετικούς μύες και την καρδιά. Ένας κοινός πολυμορφισμός Ala55Val (rs660339 C / T) έχει περιγραφεί στο γονίδιο UCP2 (θέση: 11q13) και συσχετιστεί με αλλοιωμένο δείκτη μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα και αλλαγές στην ενεργειακή δαπάνη. Ειδικότερα, ο γονότυπος Val/Val σχετίζεται με υψηλότερη απόδοση στην άσκηση (Buemann et al., 2001), βελτιωμένη μεταβολική απόδοση και σωματική δραστηριότητα (Astrup et al., 1999) και υψηλότερο VO<sub>2</sub>max σε 27 άνδρες

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

Ρώσους κωπηλάτες (Ahmetov et al., 2008). Πρόσφατα, η συχνότητα του αλληλομόρφου 55Val υπερεκπροσωπήθηκε σε 694 Ρώσους ελίτ αθλητές αντοχής (Ahmetov et al., 2009b) σε σύγκριση με 1132 μάρτυρες και στην ομάδα πιο επιτυχημένων Πολωνών δρομέων (<100 λεπτά, n=76) σε σύγκριση με την ομάδα πολωνών > 100 λεπτών (n=104, OR=4.23, P <0.0001) (Gronek et al., 2018).

### **3.4.18. UCP3 rs1800849 T Αλληλόμορφο**

Η έκφραση του UCP3 κυρίως στα μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών έκανε το UCP3 έναν ελκυστικό στόχο για μελέτες χειρισμού ενεργειακών δαπανών για την καταπολέμηση διαταραχών όπως παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2. Έτσι, στους ανθρώπους, η οξεία άσκηση προκαλεί αύξηση του UCP3, λόγω των αυξημένων επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων χωρίς πλάσμα (Schrauwen και Hesselink, 2002). Αρκετοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο UCP3 (θέση: 11q13.4) έχουν αναγνωριστεί και σχετίζονται με δείκτες ενεργειακού μεταβολισμού και αερόβιας ικανότητας (Ahmetov et al., 2008; Schrauwen and Hesselink, 2002). Στον πολυμορφισμό 5' UTR -55 C/T (rs1800849), το αλληλόμορφο T σχετίζεται με αυξημένη έκφραση UCP3 mRNA στον σκελετικό μυ (Schrauwen et al., 1999) και αύξηση της αερόβιας ικανότητας σε Ρωσίδες γυναίκες κωπηλάτριες (Ahmetov et al., 2008). Η συχνότητα του αλληλομόρφου T του UCP3 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε 694 Ρώσους ελίτ αθλητές αντοχής σε σύγκριση με 1132 μάρτυρες (Ahmetov et al., 2009b). Ωστόσο, ο Hudson et al. (2004) δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού -55 C/T εντός του γονιδίου UCP3 και της υπερ-αντοχής των τριαθλητών που ολοκλήρωσαν είτε του 2000 είτε του 2001 Ironman τριάθλους της Νότιας Αφρικής.

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Η επίδραση των γονιδιακών πολυμορφισμών στην προπόνηση αντίστασης**

### **4.1. Εισαγωγή**

Η προπόνηση άσκησης αντίστασης χρησιμοποιείται ευρέως για την ενίσχυση της γενικής φυσικής κατάστασης και του αθλητικού δυναμικού σε πολλούς αθλητικούς κλάδους, όπως δύναμη, ισχύ και αντοχή (American College of Sports Medicine, 2009). Η σωστή εκτέλεση αυτού του είδους προπόνησης σε συνδυασμό με επαρκή διατροφή και ξεκούραση, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση δύναμης, ισχύος, ταχύτητας, μεγέθους μυών, τοπικής μυϊκής αντοχής, συντονισμού και ευλυγισίας καθώς και μειώσεις του σωματικού λίπους και της αρτηριακής πίεσης (Kraemer and Ratamess, 2004).

Ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα άσκησης αντίστασης περιλαμβάνει χειρισμό ποικίλων μεταβλητών συγκεκριμένων για στοχευμένους στόχους, όπως ένταση ή φορτίο ανά επανάληψη [δηλαδή, ποσοστό μέγιστης επανάληψης (1 RM)], όγκο (συνολικός αριθμός σετ και επαναλήψεις), συχνότητα προπόνησης, μυϊκή δράση (ομόκεντρης έναντι έκκεντρης), διαστήματα ανάπαυσης μεταξύ των σετ, ταχύτητα επανάληψης και άλλοι παράγοντες. Οι τρέχουσες οδηγίες για την κατάρτιση αντίστασης δηλώνουν ότι φορτία 65% κατ' ανώτατο όριο επανάληψης (1 RM) είναι απαραίτητα για την επίτευξη σημαντικών αυξήσεων στην μυϊκή υπερτροφία (Kraemer et al., 2002), αλλά απαιτούνται υψηλότερα φορτία για μεγιστοποίηση δύναμης (American College of Sports Medicine, 2009; Kraemer and Ratamess, 2004). Επιπλέον, απαιτούνται βαριά φορτία για την πλήρη ενεργοποίηση των μυϊκών ινών ταχείας συστολής, δεδομένα που υποδηλώνουν την βελτιστοποίηση δύναμης και μυϊκής υπερτροφίας μέσω πλήρους ενεργοποίησης κινητήριας μονάδας με φορτία μεγάλου βάρους. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε ότι η άσκηση χαμηλής έντασης (30% –40% 1 RM), θα μπορούσε να προκαλέσει ένα επίπεδο μυϊκής υπερτροφία, παρόμοιο με τα αποτελέσματα προπόνησης αντίστασης υψηλής έντασης (Schoenfeld et al., 2015; Mitchell et al., 2012). Μια επίδραση της προπόνησης αντίστασης με χαμηλά φορτία (30% 1 RM) και υψηλές επαναλήψεις στην μυϊκή υπερτροφία (Mitchell et al. 2012), έδειξε ότι υπάρχει ένα διαφορετικό βέλτιστο φορτίο και μέθοδος λήψης μυϊκής υπερτροφίας μεταξύ υψηλού (70% –85% 1 RM) και χαμηλού φορτίου (30% –40% 1RM) σε προπόνηση αντίστασης.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η μυϊκή δύναμη και η μάζα είναι κληρονομικοί φαινότυποι, με εύρος κληρονομικότητας 14 – 80% για αντοχή (Thomis et al., 1998b, Reed et al., 1991, Arden and Spector, 1997) και 20 – 85% για τη μυϊκή μάζα (Arden and Spector, 1997; Thomis et al., 1998b). Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η κληρονομικότητα του φαινότυπου δύναμης και ισχύος είναι 49 – 56% (Zemro et al., 2017). Επιπλέον, τα αποτελέσματα από μια μελέτη πέντε ζευγαριών μονοζυγωτικών δίδυμων (MZ) που υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα προπόνησης δύναμης 10 εβδομάδων έδειξαν ότι η απόκρισή τους στην προπόνηση δύναμης ήταν ανεξάρτητη από τον γονότυπο (Thibault et al., 1986). Ορισμένες προηγούμενες μελέτες ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών γονιδίων, όπως πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) και της ανταπόκρισης στην άσκηση αντίστασης. Η χρήση γενετικού προφίλ για καλύτερη αντιστοίχιση μεμονωμένων γονότυπων με μια κατάλληλη μέθοδο προπόνησης μπορεί να είναι ένα ισχυρό εργαλείο μελλοντικά για την παροχή πιο εξατομικευμένων προγραμμάτων αντίστασης. Επομένως, παρακάτω γίνεται σύνοψη έρευνας για τη γενετική και τις αποκρίσεις στην προπόνηση αντίστασης.

## **4.2. Γενετικοί δείκτες που σχετίζονται με την απόκριση στην προπόνηση αντίστασης**

### **4.2.1. Γονότυπος ACE I/D**

Το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE) εκφράζεται ευρέως σε ανθρώπινους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών και μπορεί να διαδραματίσει μεταβολικό ρόλο κατά τη διάρκεια της άσκησης (Jones and Woods, 2003). Επιπλέον, ο πολυμορφισμός εισαγωγής/διαγραφής ACE (I/D) ήταν ο πρώτος γενετικός παράγοντας που αναφέρθηκε ότι επηρεάζει την ανθρώπινη φυσική απόδοση (Montgomery et al., 1998). Το αλληλόμορφο D βρίσκεται σε υψηλότερη συχνότητα σε αθλητές δύναμης (Kikuchi et al., 2012), ενώ το αλληλόμορφο I εκπροσωπείται υπερβολικά μεταξύ επαγγελματιών αθλητών αντοχής (Woods et al., 2000). Ένας πολυμορφισμός I/D σε αυτό το γονίδιο είναι υπεύθυνος για το ήμισυ της διακύμανσης στη δραστικότητα ενζύμου ACE (Rigat et al., 1990), με αυτούς που έχουν το αλληλόμορφο διαγραφής (D) να έχουν μεγαλύτερη δραστικότητα ενζύμου ACE (Danser et al., 1995). Οι ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο I (II) έχουν σημαντικά λιγότερη δραστικότητα ACE από τους ετεροζυγώτες (ID) και οι ετεροζυγώτες έχουν

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
χαμηλότερη δραστηριότητα ACE από τους ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο D (DD)  
στο αίμα (Tiret et al., 1992) και τους μύες (Yan et al., 2018).

Ο Pescatello et al. (2006) εξέτασε τη σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού ACE I/D και της απόκρισης των καμπτήρων του αγκώνα στην προπόνηση αντίστασης. Από πρόσφατα ολοκληρωμένους λειτουργικούς πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου που σχετίζονται με το μέγεθος και τη δύναμη του ανθρώπινου μυός, σχεδιάστηκε η μελέτη FAMuSS ώστε να εντοπίσει γενετικούς παράγοντες που διέπουν τη μυϊκή απόκριση στην προπόνηση αντίστασης. Επίσης, η μελέτη αυτή παρέχει πρόσφορο έδαφος για τον εντοπισμό βασικών γονιδίων: μεγάλο μέγεθος δείγματος, σύγχρονες μετρήσεις του μεγέθους και δύναμης των μυών του άνω βραχίονα. Στη μελέτη τους, Pescatello et al. (2006) βρήκαν μόνο μικρές σχέσεις μεταξύ του ACE γονότυπου και των προπονητικών αποκρίσεων. Συγκεκριμένα, οι μεταφορείς αλληλόμορφων ACE I απέδειξαν μία μεγαλύτερη αύξηση ισομετρικής δύναμης με προπόνηση αντίστασης από την ομάδα D/D για τον μονόπλευρα γυμναζόμενο βραχίονα. Ωστόσο, οι αποκρίσεις μεγέθους των μυών στο 1RM δεν σχετίζονταν στον γονότυπο ACE. Αντίθετα, τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα ήταν για το μη προπονημένο αντίπλευρο άκρο, όπου αυξήθηκε η ισομετρική δύναμη, το 1 RM, ενώ το μέγεθος των μυών ήταν διαφορετικό από τους γονότυπους ACE. Συνολικά, η μυϊκή απόκριση στην προπόνηση αντιστάσεων δεν σχετίζεται ιδιαίτερα με τον πολυμορφισμό ACE I/D, ενώ τα αντίθετα αποτελέσματα της μονόπλευρης προπόνησης σχετίζονται με την παρουσία του D-αλληλομόρφου.

Ο Charbonneau et al. (2008) εξέτασε επίσης την επίδραση του γονότυπου ACE I/D στην δύναμη και τον όγκο των μυών μετά από έκταση του γόνατου στην προπόνηση αντίστασης. Συγκεκριμένα, 86 αδρανείς άνδρες και 139 αδρανείς γυναίκες, ηλικίας 50 έως 85 ετών, πραγματοποίησαν 10 εβδομάδες μονόπλευρης προπόνησης αντίστασης στο γόνατο. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ο γονότυπος ACE I/D συσχετίστηκε με βασικές διαφορές στον όγκο των μυών, αλλά δεν συσχετίστηκε με την υπερτροφική μυϊκή ανταπόκριση στην προπόνηση αντίστασης. Ο Thomis et al. (2004) δεν έδειξε καμία σχέση του γονότυπου ACE με την απόκριση στην προπόνηση αντίστασης μετά από 10 εβδομάδες ασκήσεων στον βραχίονα, αν και προηγούμενες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τον πιθανό ρόλο του γονότυπου ACE που επηρεάζει την απόκριση στην προπόνηση αντίστασης.

#### **4.2.2. Γονότυπος ACTN3 R577X μόνος και σε συνδυασμό με τον γονότυπο ACE I/D**

Οι γονότυποι ACTN3 R577X και ACE I/D είναι οι πιο μελετημένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί για την αθλητική απόδοση και μυϊκούς φαινοτύπους. Η ACTN3 πρωτεΐνη που δεσμεύει την ακτίνη, είναι το κύριο δομικό συστατικό της γραμμής Ζ στους σκελετικούς μύες (Beggs et al., 1992) και κωδικοποιείται από το ACTN3 στο χρωμόσωμα 11q13.1 (North et al., 1999). Η ACTN3, συνήθως εκφράζεται σε ίνες σκελετικών μυών ταχείας συστολής (North et al., 1999) και παίζει ρυθμιστικό ρόλο στο συντονισμό της συστολής των μυϊκών ινών (Garton et al., 2014). Το ACTN3 απουσιάζει σε ποσοστό περίπου 18% στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και 25%–29% στον ιαπωνικό πληθυσμό. Αυτά τα άτομα είναι ομόζυγα για ένα αλληλόμορφο που κωδικοποιεί ένα πρόωρο κωδικόνιο διακοπής στο ACTN3 R577X πολυμορφισμό (rs1815739, C σε T μετάβαση στη θέση νουκλεοτιδίων 1729 στο ACTN3 ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης) (North et al., 1999). Ο πολυμορφισμός α-ακτινίνης-3 (ACTN3) R577X σχετίζεται με τον τύπο των μυϊκών ινών (Vincent et al., 2007), την ισχύ (Kikuchi et al., 2014), και τις επιδόσεις ελίτ (Gomez-Gallego et al., 2009; Yang et al., 2003) σε αθλητές και στον γενικό πληθυσμό.

Οι Erskine et al. (2014) ανέφεραν σε 51 μη προπονημένους υγιείς Καυκάσιους άντρες που έκαναν μονόπλευρη προπόνηση αντοχής στην έκταση γόνατος 3 φορές την εβδομάδα για 9 εβδομάδες στο 80% του 1 RM. Διαπίστωσαν ότι οι φορείς ACTN3 R-αλληλόμορφου παρουσίασαν μεγαλύτερο όγκο μυών, μεγαλύτερη ισχύ και δύναμη από τους XX ομοζυγώτες σε μη προπονημένη κατάσταση, αλλά οι αποκρίσεις στην προπόνηση αντίστασης δεν είχαν σχέση με τον γονότυπο ACTN3. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός ACE I/D, όταν συνδυάζεται με το ACTN3 R577X SNP, οι «βέλτιστοι» γονότυποι (ACTN3 RR + RX γονότυπος και ACE DD γονότυπος) συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη δύναμη και μέγιστη ισχύ. Περαιτέρω, 355 γυναίκες και 247 άνδρες, ηλικίας 18-40 ετών, έκαναν 12 εβδομάδες προπόνηση αντίστασης κάμψης και έκτασης αντιβραχίου. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν το ακόλουθο εβδομαδιαίο πρωτόκολλο εκπαίδευσης: εβδομάδες 1-4: 3 σετ με 12 επαναλήψεις του μέγιστου βάρους 12 επαναλήψεων, εβδομάδες 5-9: 3 σετ με 8 επαναλήψεις του μέγιστου βάρους 8 επαναλήψεων και εβδομάδες 10–12: 3 σετ με 6 επαναλήψεις του μέγιστου βάρους 6-επαναλήψεων. Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε από τον Gentil et al. (2011), ανέφερε λεπτομερώς τα αποτελέσματα 141 νεαρών ανδρών που πραγματοποίησαν δύο σετ των



8-12 επαναλήψεων πέντε ασκήσεων. Ο πολυμορφισμός ACTN3 R577X δεν συσχετίστηκε με την αρχική μυϊκή δύναμη ή την απόκριση μυϊκής δύναμης στην προπόνηση αντίστασης. Ωστόσο, οι γονότυποι RR και RX, φορείς αλληλόμορφων R, έδειξαν αύξηση του πάχους των μυών σε απόκριση στην προπόνηση αντίστασης.

Ο Pereira et al. (2013) ανέφερε την επίδραση των πολυμορφισμών ACTN3 και του ACE I/D σε συνδυασμό με την μυϊκή δύναμη, την ισχύ και τον λειτουργικό φαινότυπο σε 139 ηλικιωμένες υγιείς Καυκάσιες γυναίκες μετά από περίοδο 12 εβδομάδων υψηλής ταχύτητας προπόνησης ισχύος (ηλικία:  $65,5 \pm 8,2$  έτη, μάζα σώματος:  $67,0 \pm 10,0$  kg και ύψος:  $1,57 \pm 0,06$  m). Η προπόνηση περιελάμβανε προοδευτική υπερφόρτωση με 3 σετ 10 επαναλήψεων με φορτίο 40% του 1 RM, αυξάνοντας σε 3 σετ των 4 επαναλήψεων με φορτίο 75% του 1 RM προς το τέλος της περιόδου των 12 εβδομάδων. Οι πολυμορφισμοί ACE I/D και ACTN3 R577X ήταν ισχυροί πιθανοί παράγοντες στη ρύθμιση ορισμένων φαινοτύπων που σχετίζονται με αποκρίσεις που προκαλούνται από προπόνηση και επηρεάζουν τις μυϊκές προσαρμογές στην προπόνηση αντίστασης.

Ο R577X πολυμορφισμός στο γονίδιο ACTN3 έχει συσχετιστεί με μυϊκή δύναμη, υπερτροφία και αθλητική κατάσταση. Το αλληλόμορφο X, το οποίο σχετίζεται με την απουσία πρωτεΐνης ACTN3, θεωρείται ότι μειώνει την απόδοση υψηλής δύναμης/ταχύτητας των μυϊκών συσπάσεων. Συνολικά, 141 άνδρες πραγματοποίησαν δύο προπονήσεις αντίστασης την εβδομάδα για 11 εβδομάδες. Οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν σε πρέσα πάγκου για 1RM, μέγιστη ροπή εκτάσεων γονάτου, και πάχος των εκτατικών μυών του γονάτου κατά την έναρξη και μετά την περίοδο προπόνησης. Η κατανομή του γονότυπου ήταν 34,4% για το RR, 47% για το RX και 18,6% για το γονότυπο XX. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο πολυμορφισμός R577X στο ACTN3 δεν συσχετίστηκε με την αρχική μυϊκή δύναμη ή απόκριση μυϊκής δύναμης στην προπόνηση αντίστασης. Ωστόσο, μόνο φορείς του αλληλόμορφου R έδειξαν αυξήσεις στο πάχος των μυών ως απόκριση στην προπόνηση (Gentil et al., 2011).

#### **4.2.3. Γονότυπος IGF-1**

Η συνεισφορά του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) στη μυϊκή μάζα και τη λειτουργία σε όλη τη διάρκεια ζωής έχει καθιερωθεί (Borst και Lowenthal, 1997). Τα χαμηλά επίπεδα IGF-1 στο πλάσμα συνδέονται με αργή ταχύτητα στο περπάτημα και δυσκολία στην κινητικότητα, υποδηλώνοντας την σημασία του IGF-1

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
στην αναπηρία και την αδυναμία σε ηλικιωμένους πληθυσμούς (Cappola et al., 2001).  
Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η προπόνηση αντίστασης αυξάνει τα επίπεδα IGF-  
1 mRNA και πρωτεΐνης στον σκελετικό μυ (Psilander et al., 2003; Hameed et al., 2004).  
Επιπλέον, η έκφραση του IGF-1 σχετίζεται με την υπερτροφία των μυών (Philippou et  
al., 2007), ειδική δύναμη και ενδοκυτταρικό ασβέστιο σε έναν μυ, και αναγέννηση και  
διατήρηση κινητικών νευρώνων των μυϊκών ινών ταχείας συστολής σε ηλικιωμένους  
μύες.

Το κοινό αλληλόμορφο μικροδορυφόρου IGF-1 (CA) 192 μπορεί να αλλάξει τη  
μεταγραφή μέσω της επίδρασής του στα ρυθμιστικά στοιχεία (Mccarthy et al., 1997)  
και έχει συσχετιστεί με μειωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα της πρωτεΐνης IGF-1 σε  
ορισμένες μελέτες (Rietveld et al., 2003), αλλά όχι σε όλες. Αυτός ο πολυμορφισμός  
σχετίζεται με λειτουργικές ιδιότητες και φαινότυπο που συνδέεται με την πρωτεΐνη  
IGF-1 (Allen et al., 2002). Ορισμένες μελέτες δείχνουν μια σχέση μεταξύ ενός IGF-I  
CA πολυμορφισμού και της βασική δύναμης, του όγκου των μυών και την απόκριση  
προπόνησης στην προπόνηση αντίστασης. Οι Kostek et al. (2005) και Hand et al.  
(2007) δεν ανέφεραν σημαντικές διαφορές στην βασική μυϊκή δύναμη ή τον όγκο των  
μυών μεταξύ των ομάδων γονότυπου IGF-1 CA, ενώ ο Sood et al. (2012) πρότεινε ότι  
οι μη μεταφορείς του αλληλομόρφου 192 είχαν τις υψηλότερες μέγιστες τιμές ισχύος,  
ακολουθούμενο από τους 192 ετεροζυγώτες και 192 ομοζυγώτες, αντίστοιχα, ειδικά  
στις γυναίκες. Ο Kostek et al. (2005) βρήκε μια σημαντική επίδραση του γονότυπου  
IGF1 στην απόκριση μυϊκής δύναμης στην προπόνηση αντίστασης, αποτέλεσμα το  
οποίο συσχετίζει τον γονότυπο IGF-I με μεταβολικό στρες, όπως αποκρίσεις IGF-1, το  
οποίο είναι απαραίτητο για την επίτευξη μυϊκής υπερτροφίας κατά τη διάρκεια της  
προπόνησης αντίστασης.

#### **4.2.4. Ιντερλευκίνη-15 και υποδοχέας Ιντερλευκίνης-15**

Προηγούμενες μελέτες έχουν αναγνωρίσει την IL-15 ως αναβολική κυτοκίνη σε  
μυογονικές καλλιέργειες. Μυοσωλήνες ανθρώπου (Furmanczyk and Quinn, 2003)  
αυξάνουν την περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες της βαριάς αλυσίδας μυοσίνης όταν η IL-  
15 περιλαμβάνεται στα μέσα καλλιέργειας. Έτσι, η έκφραση της IL-15 εντός του  
σκελετικού μύος επηρεάζεται από καταστάσεις που προάγουν την μυϊκή ατροφία και  
ότι η IL-15 μπορεί να είναι ικανή να αντισταθμίσει την απώλεια μυών που προκαλείται  
από ασθένεια. Υπάρχουν δύο μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της IL-15, τις  
παραλλαγές του γονιδίου υποδοχέα IL-15 και την απόκριση στην προπόνηση

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
αντίστασης. Στη μελέτη από τον Pistilli et al. (2008), η σχέση μεταξύ δύο  
πολυμορφισμών IL-15 (rs1057972, rs1589241) και τριών πολυμορφισμών IL-15RA  
(rs3136618, rs2228059, 2296135) ανταποκρίθηκε στην προοδευτική μονόπλευρη  
προπόνηση αντίστασης 12 εβδομάδων του άνω βραχίονα. Συγκεκριμένα, το C-  
αλληλόμορφο στην 3' αμετάφραστη περιοχή του rs2296135 IL-15Ra πολυμορφισμού  
συσχετίστηκε με μεγαλύτερες βελτιώσεις στην ισομετρική δύναμη μετά την  
προπόνηση, μόνο σε γυναίκες, στην μεγάλη ομάδα της FAMuSS μελέτης (n = 748). Η  
μελέτη του Riechman et al. (2004) χρησιμοποίησε 153 Καυκάσιους άνδρες και  
γυναίκες που ακολούθησαν ένα πρόγραμμα προπόνησης αντίστασης συνολικής  
διάρκειας 10 εβδομάδων. Τρεις παραλλαγές του πολυμορφισμού IL-15Ra (rs3136617,  
rs3136618, και rs2296135) γονοτυπώθηκαν. Οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν 3  
ημέρες την εβδομάδα στο 75% του 1 RM για 10 εβδομάδες, κάνοντας 3 σετ από 13  
ασκήσεις αντίστασης. Οι προσαρμογές των μυών προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας  
μετρήσεις περιφέρειας του άνω βραχίονα και άνω ποδιού για την εκτίμηση των  
αλλαγών στο μέγεθος των μυών ενώ το 1RM χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό  
των αλλαγών στη μυϊκή δύναμη. Πρότειναν ότι το εξόνιο 7 PstI C έως A  
πολυμορφισμού στο γονίδιο IL-15 RA συσχετίστηκε με μεγαλύτερα κέρδη στην μυϊκή  
μάζα αλλά με μειωμένη βελτίωση της ποιότητας των μυών. Επιπλέον, οι γονότυποι  
IL15RA εξονίου 4 (BstNI) ή οι απλότυποι BstNI/HpaII συσχετίστηκαν επίσης  
σημαντικά με την αύξηση της άπαχης μάζας ανεξάρτητα από την παραλλαγή PstI.  
Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τη διερεύνηση γενετικών παραλλαγών  
στα γονίδια IL-15 και IL-15RA για τη σύνδεσή τους με φυσιολογική απόκριση σε  
προπόνηση αντίστασης.

#### **4.2.5. Γονότυπος CCL2 και CCR2**

Οι χημειοκίνες (χημειοτακτικές κυτοκίνες) είναι μικρές πρωτεΐνες που κατευθύνουν τα  
κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα σε μια περιοχή φλεγμονής και τραυματισμού (Charo  
and Ransohoff, 2006). Ένα από τα χαρακτηριστικά μέλη αυτής της οικογένειας είναι η  
πρωτεΐνη 1 χημειοτρακτικού μονοκυττάρου, γνωστή ως προσδέτης χημειοκίνης 2  
(CCL2). Ο CCL2 και ο υποδοχέας πρωτεΐνης 1 χημειοτρακτικού μονοκυττάρου  
(CCR2), κωδικοποιούνται από τα CCL2 και CCR2 γονίδια, αντίστοιχα. Το αρχικό  
ενδιαφέρον για το CCL2 ως πιθανός τροποποιητής του μυός προέκυψε από μελέτες  
που έδειξαν σημαντική αύξηση των CCL2 και CCR2 μετά από μυϊκό τραυματισμό και  
κατά την αναγέννηση των μυών.

Οι Harmon et al. (2010) ανέφεραν την σχέση μεταξύ CCL2 και CCR2 γονιδιακών παραλλαγών και αλλαγών στην μυϊκή δύναμη με την προπόνηση αντίστασης στην ομάδα της FAMUSS. Γονοτύπησαν 11 γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο χημειοκίνης CCL2 (rs17652343, rs1860189, rs3917878, rs2857654, rs1024611, rs1024610, rs3760396, rs2857656, rs2857657, rs4586 και rs13900) και πέντε παραλλαγές στο γονίδιο υποδοχέα χημειοκίνης CCR (rs17141010, rs768539, rs3918358, rs1799864 και rs1799865). Άτομα (n = 874) υποβλήθηκαν σε πρόγραμμα προπόνησης αντίστασης 12 εβδομάδων για τους μύες του άνω βραχίονα. Οι μετρήσεις του μεγέθους των μυών και της δύναμης έκτασης του αγκώνα ελήφθησαν πριν και μετά την προπόνηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τέσσερις παραλλαγές σε CCL2 (rs1024611, rs2857656, rs4586 και rs13900) συσχετίστηκαν με την αρχική δύναμη και μια παραλλαγή (rs1024610) συσχετίστηκε με την αύξηση της δύναμης σε απόκριση στην προπόνηση αντίστασης 12 εβδομάδων.

#### **4.2.6. Γονότυπος MSTN**

Η μυοστατίνη, που κωδικοποιείται από το MSTN στον ανθρώπινο χρωμοσωμικό τόπο 2q32.2, είναι ένας εκκρινόμενος αυξητικός παράγοντας κρίσιμος για τη ρύθμιση της μυογένεσης των σκελετικών μυών (Mcpherron και Lee, 1997). Η απόδειξη του ρόλου της μυοστατίνης στην ανάπτυξη των σκελετικών μυών προήλθε από παρατηρήσεις ότι τα MSTN-null ζώα (ζώα στα οποία η λειτουργία ενός γονιδίου έχει απενεργοποιηθεί) εμφανίστηκαν υπερμυώδης ή με διπλάσια μυώδη μάζα. Συγκεκριμένα, ποντίκια που φέρουν στοχευμένη απενεργοποίηση του γονιδίου αποδείχθηκε ότι εμφανίζουν αύξηση 200% -300% στη μάζα των σκελετικών μυών (Mcpherron και Lee, 1997), και αρκετές άλλες ομάδες έδειξαν ακόμα ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο μπορούν να οδηγήσουν σε μια εμφανώς διακριτή μυϊκή υπερτροφία στα βοοειδή (Grobet et al., 1997; Mcpherron et al., 1997). Πιο πρόσφατα, ο Schuelke et al. (2004) ανέφερε την μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας στην MSTN σε ένα παιδί με εξωπραγματικό μυϊκό φαινότυπο.

Οι Li et al. (2014) ανέφεραν ότι οι πολυμορφισμοί A55T και K153R της MSTN συσχετίστηκαν με μυϊκή υπερτροφία που προκαλείται από προπόνηση δύναμης. Οι συμμετέχοντες έκαναν 3 σετ 8 έως 12 RM για κάθε άσκηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων του προγράμματος προπόνησης και 3 σετ 4-8 RM κατά τις επόμενες 4 εβδομάδες, με επιτρεπόμενη περίοδο ανάπαυσης 60 δευτερολέπτων ανάμεσα στα σετ. Αυτή η μελέτη απέδειξε ότι τα παραλλαγμένα αλληλόμορφα των MSTN A55T και K153R πολυμορφισμών θα μπορούσαν να ενισχύσουν σημαντικά την

υπερτροφία των μυών ως απόκριση στην προπόνηση ενδυνάμωσης μεταξύ των κινέζων ανδρών. Αξίζει να τονιστεί ότι πριν υποβληθούν οι συμμετέχοντες στο πρόγραμμα προπόνησης δύναμης, το πάχος των δικεφάλων και των τετρακέφαλων τους ήταν μεγαλύτερα μεταξύ των ατόμων με παραλλαγμένα αλληλόμορφα από ότι τα άτομα με αλληλόμορφα άγριου τύπου. Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι οι πολυμορφισμοί δεν θα μπορούσαν μόνο να οδηγήσουν σε μεγαλύτερο μέγεθος μυών κάτω από καταστάσεις που τα άτομα δεν προπονούνται, αλλά η αύξηση του μεγέθους των μυών μετά την προπόνηση δύναμης επίσης θα ήταν πιο εμφανής εάν ένα άτομο έφερε τα παραλλαγμένα αλληλόμορφα των πολυμορφισμών.

#### **4.2.7. Γονότυπος B2BRK**

Η βραδυκινίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 9 αμινοξέα που δρα ως ισχυρό αγγειοδιασταλτικό. Μέσα στον σκελετικό μυ, η βραδυκινίνη προάγει την πρόσληψη γλυκόζης και μεταβάλλει τη ροή του μυϊκού αίματος (Wicklmayr et al., 1983). Η βραδυκινίνη ασκεί πολλές από τις επιδράσεις της δεσμεύοντας τον υποδοχέα βραδυκινίνης τύπου 2 (B2BRK). Αρκετές μελέτες έχουν εμπλέξει το B2BRK στις προσαρμογές στην άσκηση και στην ρύθμιση της απόδοσης των σκελετικών μυών. Η απόκριση σε ένα πρόγραμμα προπόνησης 10 εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα αλλαγές στην μάζα της αριστερής κοιλίας, οι οποίες ήταν μεγαλύτερες για φορείς του αλληλόμορφου +9 και μικρότερες για τους -9 ομοζυγώτες (Brull et al., 2001). Το αλληλόμορφο βραδυκινίνης -9 συσχετίστηκε επίσης με μεγαλύτερη μεταβολική αποτελεσματικότητα των σκελετικών μυών σε αθλητές και μη αθλητές (Williams et al., 2004). Ωστόσο, υπάρχει μόνο μία αναφορά σχετικά με την επίδραση του B2BRK 9-bp πολυμορφισμού στην απόκριση των σκελετικών μυών στην προπόνηση δύναμης (Popadic Gacesa et al., 2012). Ο Popadic Gacesa et al. (2012) εξέτασε την επίδραση του πολυμορφισμού B2BRK 9-bp στην υπερτροφία μυών του τρικεφάλου ως αποτέλεσμα μιας 6 εβδομάδων προπόνησης δύναμης στους εκτατήρες του αγκώνα, όπου συμμετείχαν 29 Καυκάσιοι υγιείς νεαροί άνδρες ( $21,5 \pm 2,7$  έτη), οι οποίοι δεν συμμετείχαν σε καμία επίσημη προπόνηση αντίστασης για 6 μήνες πριν ξεκινήσουν το παραπάνω πρωτόκολλο εθελοντικά. Εκτεταμένοι αγκώνες των -9/-9 B2BRK ομόζυγων ατόμων παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη υπερτροφία σε σύγκριση με εκείνους με παραλλαγές -9/+9 ή +9/+9 B2BRK. Ωστόσο, δε βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση των διαφορετικών γονότυπων B2BRK στις λειτουργικές μυϊκές ιδιότητες μετά από προπόνηση δύναμης σε νεαρά υγιή μη προπονημένα άτομα.

#### **4.2.8. Γονότυπος PTK2**

Η εστιακή προσκόλληση τυροσίνης κινάσης, FAK, παίζει σημαντικό ρόλο στον κύκλο εργασιών και τον σχηματισμό ενός δομικού λειτουργικού συστατικού των ραβδωτών μυϊκών κυττάρων που συνδέει το σαρκομερές του μυός με την κυτταρική μεμβράνη (costamere) (Cary and Guan, 1999; Quach and Rando, 2006), και η έκφραση FAK ελέγχεται στο επίπεδο του γονιδίου της πρωτεϊνικής τυροσίνης κινάσης-2 (PTK2). Επομένως, οι πολυμορφισμοί του PTK2 θα μπορούσαν ενδεχομένως να στηρίζουν τη σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων που αναφέρεται στην ειδική ισχύ μη προπονημένων ανθρώπων (εύρος 22–40 N/cm<sup>2</sup> (Erskine et al., 2009)) και σχετική αλλαγή στην ειδική ισχύ μετά από προπόνηση, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 5% και 39% (Erskine et al., 2010). Ο Erskine et al. (2012) διερεύνησε εάν υπήρχαν συσχετισμοί μεταξύ πολυμορφισμών PTK2 και των φαινότυπων δύναμης των σκελετικών μυών του ανθρώπου πριν και μετά την προπόνηση αντίστασης (9 εβδομάδες υψηλής έντασης μονόπλευρης προπόνησης αντίστασης στο γόνατο σε 51 μη προπονημένους άνδρες). Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες είχαν απομονωμένα δείγματα αίματος, τα οποία γονοτύπησαν για τα PTK2 rs7460 A/T και rs7843014 A/C SNP. Οι δύο πολυμορφισμοί PTK2 συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διατομική μεταβλητότητα στη δύναμη των μυών. Ωστόσο, δεν συνέβαλε στην παρατηρούμενη διατομική διακύμανση στην απόκριση στην προπόνηση.

#### **4.2.9. Γονότυπος CNTF**

Ο νευροτροφικός παράγοντας του ακτινωτού γαγγλίου (CNTF) διευκολύνει τη λειτουργία του κινητικού νεύρου (Sendtner et al., 1992) και είναι μια κυτοκίνη που ανήκει στην οικογένεια ιντερλευκίνης (IL) -6, που σε συνδυασμό με τον υποδοχέα CNTF, εκτελεί το ρόλο ενός χημικού αγγελιοφόρου για ιστούς στόχους, όπως κινητικά νεύρα και σκελετικούς μύες (Ip et al., 1993). Από όταν ο Takahashi et al. (1994) ανέφερε για πρώτη φορά την αντικατάσταση του ανθρώπινου CNTF γονιδίου 1357 G → A SNP, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ πολυμορφισμών CNTF και της μυϊκής λειτουργίας. Σύμφωνα με μελέτες μεγάλης κλίμακας, τα άτομα που κατέχουν παραλλαγές CNTF έδειξαν μεγαλύτερη μυϊκή ισχύ από εκείνους με τον G1357G γονότυπο (Roth et al., 2001; De Mars et al., 2007). Ο Roth et al. (2001) εξέτασε τον ρόλο αυτής της γενετικής παραλλαγής CNTF με έρευνα της μυϊκής δύναμης σε 494 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20–90 χρονών. Ετερόζυγα άτομα για τη μηδενική μετάλλαξη του CNTF 1357 G → A SNP παρουσίασαν σημαντικά

μεγαλύτερη σύγκεντρη μέγιστη ροπή (γωνιακή ταχύτητα 180 μοιρών/s) σε εκτεινόντες και καμπτήρες γόνατος από άτομα με γονότυπο G1357G. Χρησιμοποιώντας Biodex δυναμομετρία, ο De Mars et al. (2007) διερεύνησε γενετικές παραλλαγές στο CNTF και το CNTFR και τις σχέσεις τους με τη μυϊκή δύναμη των εκτεινόντων και των καμπτήρων των γονάτων σε 493 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 38-80 ετών. Βρήκαν μια σχέση μεταξύ CNTF 1357 G → A πολυμορφισμού και δύναμης στους άνδρες και έδειξε ασαφή αποτελέσματα για περιορισμένο αριθμό φαινοτύπων δύναμης στις γυναίκες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της προπόνησης αντίστασης ποικίλλουν ανάλογα με τον πολυμορφισμό του CNTF, δηλαδή στις γυναίκες με τον GG γονότυπο έδειξε μεγαλύτερη αύξηση της μυϊκής δύναμης μετά από 12 εβδομάδες προπόνησης από εκείνες με τον γονότυπο AA, ενώ οι άνδρες δεν έδειξαν καμία διαφορά στη δύναμη με βάση τον γονότυπο (Walsh et al., 2009).

### **4.3. Βαθμολόγηση γενετικών πολυμορφισμών για πλήρη χρησιμότητα στην προπόνηση**

Το 2016, δημοσιεύθηκε ένα άρθρο στο περιοδικό *Biology of Sports* με τίτλο «Ένας αλγόριθμος βάσει γενετικής για εξατομικευμένη προπόνηση αντίστασης», το οποίο πρότεινε ότι η αποτελεσματικότητα θα μπορούσε να βελτιωθεί χρησιμοποιώντας γενετικές πληροφορίες για προπονητικά πρωτόκολλα (Jones et al., 2016). Στην αναφορά του Jones et al. (2016), ο καθένας σημείωσε 0-4 πόντους (14 γονίδια και 15 πολυμορφισμοί), και οι ατομικές διαφορές στην απόκριση στην προπόνηση διερευνήθηκαν με την ταξινόμηση των ατόμων σε τύπο αντοχής (E) ή τύπο ισχύος (P) με βάση τις βαθμολογίες. Δύο τύποι μετρήσεων αξιολόγησης: κάθετο άλμα και ένα αερόβιο κύκλο 3 λεπτών (Aero3), πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά από 8 εβδομάδες προπόνησης, είτε προπόνηση αντίστασης χαμηλής έντασης είτε προπόνηση αντίστασης υψηλής έντασης, σε συνολικά 67 άτομα, αποτελούμενα από 28 άνδρες αθλητές (Μελέτη 1) και 39 άνδρες ποδοσφαιριστές (Μελέτη 2). Στην προπόνηση χαμηλής έντασης, οι αθλητές πραγματοποίησαν μεγάλο αριθμό επαναλήψεων (10-20 επαναλήψεις), ενώ στην προπόνηση υψηλής έντασης, οι αθλητές πραγματοποίησαν χαμηλό αριθμό επαναλήψεων (2 επαναλήψεις). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι αθλητές με γενετικές βαθμολογίες τύπου αντοχής που έκαναν προπόνηση χαμηλής έντασης έτειναν να έχουν υψηλότερο ρυθμό βελτίωσης στην αντίθετη κίνηση από τους αθλητές με γενετικό τύπο ισχύος σκορ (E: 7,6% έναντι P: 2.3). Αντίθετα, οι αθλητές με γενετική βαθμολογία τύπου ισχύος στην ομάδα που πραγματοποίησε

προπόνηση υψηλής έντασης έτεινε να έχει υψηλότερο ρυθμό βελτίωσης στο κάθετο άλμα από τους αθλητές με γενετικές βαθμολογίες τύπου αντοχής (E: 2,8% έναντι P: 7,1). Μια παρόμοια τάση αποδείχθηκε με το ποσοστό βελτίωσης του Aero3. Με άλλα λόγια, και στα δύο αντικείμενα μέτρησης, το κάθετο άλμα, που είναι μια αξιολόγηση της εκρηκτικής μυϊκής δύναμης, και το Aero3, που είναι μια αξιολόγηση ικανότητας αντοχής, οι αθλητές με γενετική βαθμολογία τύπου αντοχής είχαν υψηλό προπονητικό αποτέλεσμα με προπόνηση χαμηλής έντασης και οι αθλητές με γενετικές βαθμολογίες τύπου ισχύος είχαν υψηλό προπονητικό αποτέλεσμα με προπόνηση υψηλής έντασης. Επομένως, τα αποτελέσματα της αναφοράς του Jones et al. δείχνουν ότι γενετικοί τύποι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια αξιολόγησης για τον προσδιορισμό της έντασης της προπόνησης.

Οι Monnerat-Cahli et al. τιτλοδότησαν το γράμμα τους «Ανοίγουν οι πόρτες σε ένα γενετικό αλγόριθμο για εξατομικευμένη προπόνηση αντίστασης; » και ισχυρίστηκαν ότι το άρθρο του Jones et al. ήταν μια σημαντική ανακάλυψη (Monnerat-Cahli et al., 2017). Αρκετές μελέτες, όπως του Jones et al., σχετικά με το προπονητικό αποτέλεσμα που βασίζεται στη βαθμολογία γενετικών πολυμορφισμών και στο προφίλ γενετικού πολυμορφισμού θα χρειαστούν για την εφαρμογή γενετικών πολυμορφισμών στην προπόνηση.

Αντίθετα, ο Karanikolou et al. (2017) θεώρησε το άρθρο του Jones et al. ως πρόωρο, διότι ισχυρίστηκε ότι μόνο 5 από τους 15 πολυμορφισμούς έφτασαν σε επίπεδο σημασίας μετά τη διόρθωση Bonferroni ( $p < 0,003 = 0,05 / 15$ ) στο άρθρο του Jones et al. ως προς τη συνάφεια των γενετικών πολυμορφισμών που χρησιμοποιήθηκαν στο κάθετο άλμα ή στο Aero3. Επιπλέον, η μελέτη περιελάμβανε πολυμορφισμούς με λίγες αναφορές, και δεν υπήρχαν αναφορές για την άμεση συνάφεια της απόδοσης αντοχής με τους CRP γενετικούς πολυμορφισμούς, ενώ τέθηκε το ζήτημα ότι το εξαιρετικά μικρό μέγεθος δείγματος στη μελέτη ήταν προβληματικό στον τομέα της γενετικής έρευνας. Οι μελέτες των Bouchard et al. και Timmons et al. ισχυρίζονται την ικανότητα πρόβλεψης μίας μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου 23% – 49% χρησιμοποιώντας έναν αριθμό γενετικών πολυμορφισμών. Ωστόσο, οι πολυμορφισμοί που λέγεται ότι σχετίζονται με γονίδια στις δύο μελέτες δεν ταιριάζουν, καθώς με τους πολυμορφισμούς ACTN3 R577X, που αποτέλεσαν το επίκεντρο πολλών ερευνών, ιδίως στον τομέα των αθλητικών επιδόσεων και των γενετικών πολυμορφισμών, η συμβολή στον ρυθμό της μυϊκής δύναμης σε άτομα γενικού πληθυσμού είναι χαμηλή,



στο ποσοστό του 2% –3%. Τα αποτελέσματα της διεξαγωγής του Wingate τεστ σε 256 αθλητές πανεπιστημίου έδειξαν ότι το ποσοστό συνεισφοράς των πολυμορφισμών ACTN3 R577X στη μέγιστη ισχύ ανά kg βάρους ήταν 4,6% (Kikuchi et al., 2014). Επιπλέον, όταν βαθμολογείται ένας αριθμός γενετικών πολυμορφισμών, το ποσοστό συμβολής στο προπονητικό αποτέλεσμα κάθε πολυμορφισμού αναμένεται να διαφέρει.

Για τον συνοψισμό των ισχυρισμών του Karanikolou et al., υπάρχουν τρία σημεία: (1) δεν υπάρχει επαρκής επιστημονική βάση για τους σχετικούς γενετικούς πολυμορφισμούς, (2) ο αλγόριθμος είναι ασαφής και (3) το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μικρό. Ο Jones et al. έθεσε ένα περαιτέρω αντεπιχείρημα στους ισχυρισμούς του Karanikolou et al. (Jones et al., 2017), όπου η κύρια εστίαση αυτών των σχολίων αφορούσε ότι το άρθρο του 2016 (Jones et al., 2016) ήταν «μια ελεγχόμενη μελέτη παρέμβασης και όχι μια γενετική έρευνα». Η γενετική έρευνα απαιτεί εξαιρετικά μεγάλα μεγέθη δείγματος λόγω της τάσης για σφάλματα τύπου 1 (Sarzynski et al., 2016). Περαιτέρω, η περιγραφή της μεθόδου προπόνησης και των μεθόδων αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη του Jones et al. χρειάζονται περισσότερη μελέτη, ώστε οι μελλοντικές επεμβατικές μελέτες που χειρίζονται γενετικά δεδομένα με αυτόν τον τρόπο να προχωρήσουν με τη συνεργασία του προπονητή, του επόπτη, του εκπαιδευτή, αλλά και του ερευνητή.

## **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>: Άσκηση και μεθυλίωση του DNA**

### **5.1. Εισαγωγή**

Η άσκηση είναι ένας εξωτερικός στρεσογόνος παράγοντας που οδηγεί σε εκτεταμένη συντονισμένη απόκριση σε διάφορα όργανα και ιστούς. Επαναλαμβανόμενη άσκηση για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε προσαρμογές αυτών των οργάνων και των ιστών σε μακροσκοπικό (όργανα και ιστοί) και σε μικροσκοπικό (κυτταρικό και μοριακό) επίπεδο. Παρακάτω γίνεται μια επισκόπηση των επιγενετικών μηχανισμών, που είναι γνωστές στο πλαίσιο της άσκησης. Επιπλέον, θα διερευνηθούν πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μεταβολισμού κατά την διάρκεια της άσκησης και της επιγενετικής ρύθμισης. Τέλος, θα εξεταστούν οι αναδυόμενες ευκαιρίες για φαρμακολογικό χειρισμό επιγενετικών ρυθμιστών και μηχανισμών για την πρόκληση πτυχών της προσαρμοστικής απόκρισης άσκησης σκελετικών μυών για θεραπευτική παρέμβαση σε διάφορες καταστάσεις ασθένειας.

Η τακτική άσκηση προκαλεί έναν αριθμό προσαρμοστικών αποκρίσεων στον σκελετικό μυ, συμβάλλοντας σε μεταβολές στη λειτουργία των μυών και στη φυσική κατάσταση. Πράγματι, ο σκελετικός μυς είναι ένας πολύ πλαστικός ιστός, καθώς μπορεί γρήγορα να προσαρμοστεί στις ενεργητικές και μηχανικές απαιτήσεις, που του επιβάλλονται μέσω επαναλαμβανόμενων περιόδων άσκησης. Σε απόκριση στην άσκηση αντοχής, ο σκελετικός μυς αυξάνει την ικανότητά του να παράγει ενέργεια μέσω αερόβιου μεταβολισμού, βελτιώνοντας την παράδοση υποστρωμάτων και οξυγόνου δευτερογενώς στην αύξηση της τριχοειδούς πυκνότητας (Clausen και Trap-Jensen 1970). Η ικανότητα πρόσληψης υποστρώματος των σκελετικών μυών ενισχύεται μέσω γλυκόζης στο σαρκείλλημα και στους μεταφορείς λιπαρών οξέων (Glatz et al. 2002). Παράλληλα, η ικανότητα οξειδωσης αυτών των υποστρωμάτων για παραγωγή ATP ενισχύεται μέσω αυξημένου μιτοχονδριακού μεγέθους και αριθμού (Holloszy 1967). Αντίθετα, η άσκηση δύναμης αυξάνει την ισχύ, που μπορεί να ασκήσει ένας μυς αυξάνοντας τις συσταλτικές του μονάδες, την περιοχή διατομής και τις δομές του συνδετικού ιστού που βοηθούν στην μετάδοση δύναμης και την σταθεροποίηση των μυών (Nader et al. 2014). Επιπλέον, η άσκηση δύναμης αυξάνει την ικανότητα των σκελετικών μυών να παράγουν ενέργεια μέσω αναερόβιων οδών (Egan και Zierath 2013).

Πολλές από αυτές τις φαινοτυπικές προσαρμογές οφείλονται σε παροδικές μεταβολές στην έκφραση γονιδίων, που εμπλέκονται σε διάφορες πτυχές της λειτουργίας των σκελετικών μυών (Egan και Zierath 2013). Η έκφραση ορισμένων γονιδίων αυξάνεται κατά την διάρκεια της άσκησης, ενώ άλλα αυξάνονται κατά την περίοδο μετά την άσκηση. Αυτές οι παροδικές αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου οδηγούν σε μόνιμες μεταβολές στα επίπεδα των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν, οι οποίες τελικά παράγουν μια αλλαγή στον φαινότυπο σκελετικών μυών (Egan και Zierath 2013). Πολλές έρευνες έχουν περιγράψει πολλούς από τους μηχανισμούς ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, που οδηγούν σε αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση μέσω της άσκησης, οι οποίες περιλαμβάνουν ενεργοποίηση μονοπατιών σηματοδότησης κινάσης, παραγόντων μεταγραφής και μεταγραφικούς πυρήνες (Egan και Zierath 2013). Παρόλο που υπάρχει εικασία για τον ακριβή ορισμό του όρου (Henikoff and Greally 2016), η επιγενετική θεωρείται γενικά ότι περιγράφει αλλαγές στην γονιδιακή λειτουργία (έκφραση mRNA ή αλληλουχία RNA), που δεν οφείλονται σε αλλαγές στην αλληλουχία DNA, αλλά προκαλούνται από χημική τροποποίηση των διαφόρων συστατικών της χρωματίνης, η οποία ρυθμίζει την πρόσβαση του μηχανισμού μεταγραφής στο DNA (Kouzarides 2007).

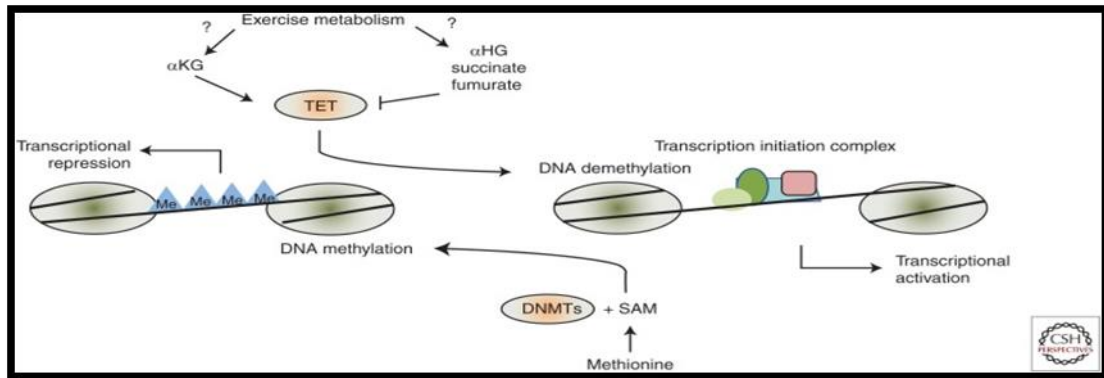
## **5.2. Επισκόπηση των Επιγενετικών Μηχανισμών**

Η επιγενετική τροποποίηση των θεμελιωδών συστατικών της χρωματίνης, η οποία περιλαμβάνει τον πυρήνα των πρωτεϊνών ιστόνης και το DNA, επηρεάζει τον τρόπο ρύθμισης των γύρω γονιδίων. Αυτές οι τροποποιήσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ευρέως σε εκείνες που επηρεάζουν το DNA και σε αυτές που επηρεάζουν τις πρωτεΐνες ιστόνης (Kouzarides 2007).

### **5.2.1. Μεθυλίωση DNA**

Η μεθυλίωση του DNA περιλαμβάνει την ενζυματική προσθήκη μιας ομάδας μεθυλίου στον πέμπτο άνθρακα ενός υπολείμματος κυτοσίνης, αποδίδοντας 5-μεθυλοκυτοσίνη (Nakao 2001). Αυτή η διαδικασία καταλύεται από μια οικογένεια ενζύμων, γνωστών ως DNA μεθυλοτρανσφεράσες (DNMTs) (Suzuki and Bird 2008) και θεωρείται ως ένας από τους θεμελιώδεις επιγενετικούς μηχανισμούς για την ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής. Στα θηλαστικά, η μεθυλίωση DNA συμβαίνει συνήθως σε περιοχές πλούσιες σε CpG του γονιδιώματος, γνωστές ως νησίδες CpG, οι οποίες εμπλουτίζονται στους προαγωγείς και τα πρώτα εξόνια των γονιδίων (Klose και Bird

2006). Όταν η νησίδα CpG μεθυλιωθεί, θα αποκλειστεί η μεταγραφή των συγγενών γονιδίων (Lister et al. 2009; Ziller et al. 2013). Ωστόσο, η μεθυλίωση του DNA συμβαίνει εκτός των νησίδων CpG, το οποίο συμβάλλει στην ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του σκελετικού μυός (Barres et al. 2009). Η μεθυλίωση του DNA γενικά σχετίζεται με μείωση της έκφρασης γονιδίου, που πιστεύεται ότι προκαλείται επηρεάζοντας την δέσμευση μεταγραφικών ενεργοποιητών σε περιοχές προαγωγού (Εικ. 2) (Nakao 2001).



Εικόνα 2.

(Μεθυλίωση DNA και ρύθμιση της μεταγραφής. Η μεθυλίωση του DNA (Me), ελεγχόμενη από DNA μεθυλοτρανσφεράσες (DNMTs) χρησιμοποιώντας τη δ-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM) ως δότη μεθυλίου, εμποδίζει τους μεταγραφικούς ενεργοποιητές, όπως το σύμπλεγμα έναρξης μεταγραφής, να αποκτήσουν πρόσβαση σε ρυθμιστικές περιοχές γονιδίων. Η απομεθυλίωση του DNA, που ξεκίνησε από τα ένζυμα μετατόπισης δέκα-έντεκα (TET), εκθέτει τις ρυθμιστικές περιοχές του DNA σε ενεργοποιητές μεταγραφής. Τα ένζυμα TET ενεργοποιούνται από τους μεταβολίτες α-κετογλουταρικού εστέρα ( $\alpha$ KG) και αναστέλλονται από μεταβολίτες με παρόμοιες δομές, όπως 2-υδροξυγλουταρικό (2HG), ηλεκτρικό και φουμαρικό. Δεν είναι σαφές εάν η άσκηση μεταβάλλει το προφίλ αυτών των μεταβολιτών σε κυτταρικά διαμερίσματα, που μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα TET).

Τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA και οι συνακόλουθες επιδράσεις στην μεταγραφή γονιδίων αποτελούν κρίσιμο μέρος των κανονικών προγραμμάτων ανάπτυξης και ελέγχονται από την ακριβή ρύθμιση των DNMTs. Αμετάβλητη μεθυλίωση DNA, που συχνά σχετίζεται με αλλοιωμένα επίπεδα ή δυσλειτουργία των DNMTs, έχει παρατηρηθεί σε μια σειρά αναπτυξιακών ασθενειών (ελαττώματα του νευρικού σωλήνα) (Chang et al. 2011), καθώς και σε ασθένειες των ενηλίκων,

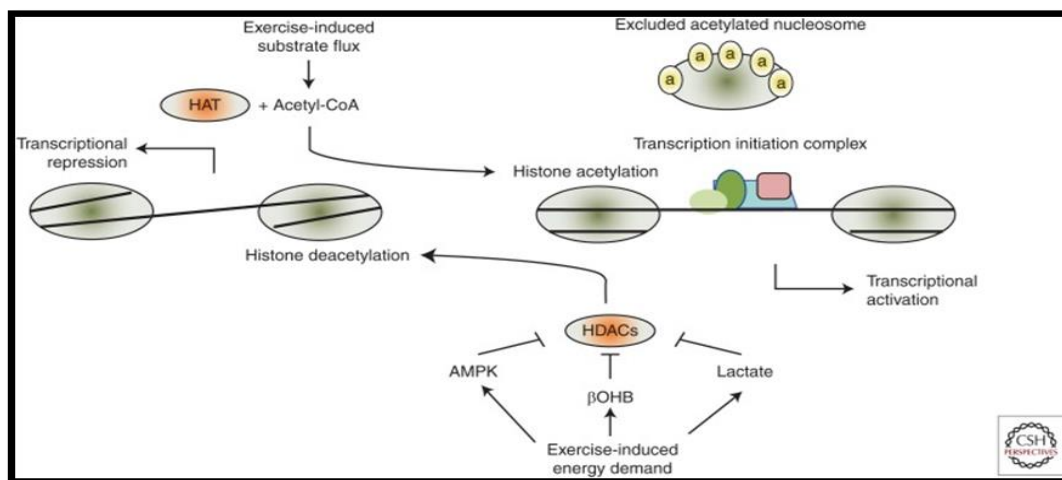
Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
συμπεριλαμβανομένης μιας σειράς καρκίνων Robertson 2005; Hamidi et al. 2015),  
αλλά και σε πολύπλοκες χρόνιες ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια (Gavin and Sharma  
2010) και η διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (Jiang et al. 2004; Nagarajan et al.  
2006).

Το DNMT1 θεωρείται ως ένζυμο συντήρησης, με πρωταρχικό ρόλο την διατήρηση των  
προτύπων μεθυλίωσης κατά τη διάρκεια της αντιγραφής και της μίτωσης του DNA, τα  
οποία αλλιώς θα άλλαζαν τα πρότυπα μεθυλίωσης (Denis et al. 2011). Οι DNMT3A  
και DNMT3B είναι οι κύριες μεθυλοτρανσφεράσες, που εμπλέκονται στην καθιέρωση  
de novo μοτίβων μεθυλίωσης DNA σε σωματικούς και διαφοροποιημένους τύπους  
κυττάρων (Shen and Laird 2013; Bedi et al. 2014). Αναδυόμενα στοιχεία δείχνουν ότι  
τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορούν να αλλάξουν δυναμικά σε απόκριση σε  
διάφορες φυσιολογικές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής (Amaral et  
al. 2014; Silva-Martinez et al. 2016), έκθεσης σε τοξίνες (Tryndyak et al. 2016) και  
άσκησης (Voisin et al. 2015). Αυτές οι αλλαγές προκαλούνται από μεταβαλλόμενη  
δραστηριότητα των DNMTs, σε συνδυασμό με αλλαγές στην ενεργή απομεθυλίωση  
του DNA, η οποία περιλαμβάνει διαδοχική τροποποίηση της μεθυλιωμένης κυτοσίνης  
με υδροξυλίωση, απαμίνωση και/ή οξειδωση (Bhutani et al. 2011). Η βάση, στην  
συνέχεια, αντικαθίσταται από μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA. Αυτές οι διαδικασίες  
διαμεσολαβούνται από την δέκα-έντεκα μετατόπιση (TET), το AID (Activation-  
induced cytidine deaminase) / APOBEC (Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme 1)  
και τα ένζυμα βάσης επισκευής εκτομής (BER), αντίστοιχα (Bhutani et al. 2011) ).  
Δυναμικές αλλαγές στα πρότυπα της μεθυλίωσης του DNA, σε απόκριση σε μια σειρά  
φυσιολογικών ερεθισμάτων, θεωρείται ότι είναι αναπόσπαστο μέρος τόσο της  
φυσιολογικής προσαρμογής όσο και της παθολογίας των ασθενειών.

### **5.2.2. Τροποποιήσεις ιστόνης**

Οι πρωτεΐνες ιστόνης σχηματίζουν τον πυρήνα του νουκλεοσώματος, ο οποίος  
περιλαμβάνει ένα οκταμερές δύο αντιγράφων εκάστη των ιστονών 2A, 2B, 3 και 4 (Li  
et al. 2007). Η δίκλωνη έλικα DNA περιβάλλει αυτόν τον σταθερό πυρήνα, ο οποίος  
παρέχει δομική σταθερότητα στο DNA και προστατεύει το DNA από επιβλαβείς  
παράγοντες και ερεθίσματα (Ljungman and Hanawalt 1992). Η φυσική σχέση ανάμεσα  
στο DNA και τις γύρω πρωτεΐνες ιστόνης καθορίζει τον τρόπο έκφρασης των γονιδίων  
που περιβάλλουν. Ο σχηματισμός κλειστής χρωματίνης ευνοεί την μεταγραφική  
καταστολή, ενώ μια ανοιχτή δομή χρωματίνης ευνοεί την μεταγραφική ενεργοποίηση

(Εικ. 3) (Li et al. 2007). Λειτουργικά, αυτό συνδέεται με την ικανότητα του μηχανισμού μεταγραφής, συμπεριλαμβανομένων των μεταγραφικών παραγόντων και της RNA πολυμεράσης, ώστε να αποκτήσουν πρόσβαση σε ρυθμιστικές περιοχές γονιδίων (Kouzarides 2007). Μια κλειστή ή συμπυκνωμένη δομή χρωματίνης είναι το αποτέλεσμα ισχυρών ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του αρνητικά φορτισμένου σκελετού DNA και των θετικά φορτισμένων πρωτεϊνών ιστόνης. Οι μεταβολές στο φορτίο πρωτεΐνης ιστόνης μέσω μεταφραστικών τροποποιήσεων είναι συχνά επαρκείς, για να διαταράξουν την αλληλεπίδραση με το DNA, με αποτέλεσμα μια ανοιχτή δομή της χρωματίνης (Kouzarides 2007).



Εικόνα 3.

Ακετυλίωση ιστόνης, μεταγραφή και πιθανές αλληλεπιδράσεις με τον μεταβολισμό στην άσκηση. Στην αποακετυλιωμένη τους κατάσταση, που καταλύονται από ένζυμα δεακετυλάσης ιστόνης (HDAC), οι ιστόνες διατηρούν στενή αλληλεπίδραση με το DNA, με αποτέλεσμα μια συμπιεσμένη δομή χρωματίνης που οδηγεί σε μεταγραφική καταστολή. Η αυξημένη δραστηριότητα ακετυλοτρανσφεράσης ιστόνης (HAT) και η διαθεσιμότητα ακετυλο1-CoA αυξάνουν την ακετυλίωση ιστόνης, με αποτέλεσμα μια χαλαρή δομή χρωματίνης που μπορεί να οδηγήσει σε παροδικό αποκλεισμό νουκλεοσωμάτων και έκθεση ρυθμιστικών περιοχών DNA σε ενεργοποιητές μεταγραφής, όπως το σύμπλεγμα έναρξης μεταγραφής. Η αναστολή της δραστηριότητας HDAC έχει παρόμοια αποτελέσματα. Ο μεταβολισμός της άσκησης θα μπορούσε να ρυθμίσει αυτό το σύστημα μέσω πολλαπλών μηχανισμών, επηρεάζοντας την διαθεσιμότητα ακετυλο1-CoA και μέσω ρύθμισης παραγόντων που αναστέλλουν την δραστηριότητα HDAC. Αυτές περιλαμβάνουν αυξημένη

δραστηριότητα ενεργοποιημένης AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) και αυξημένες συγκεντρώσεις μεταβολιτών γαλακτικού και β-υδροξυβουτυρικού (βΟΗΒ).

Οι χαρακτηρισμένες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης σε αρκετές θέσεις αμινοξέων περιλαμβάνουν φωσφορυλίωση, ακετυλίωση, μεθυλίωση, ουμπικιτοποίηση, σουμοϋλίωση και ADP-ριβοςυλίωση (Bannister and Kouzarides 2011). Ένα ευρύ φάσμα ρυθμιστικών ενζύμων, η δραστηριότητα των οποίων χρησιμεύει ως έλεγχος που συνδέει τις κυτταρικές οδούς σηματοδότησης με τον επιγενετικό έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, διέπει αυτές τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης (Feinberg et al. 2016). Μία από τις πιο συχνές τροποποιήσεις ιστόνης είναι η ακετυλίωση λυσίνης, ιδιαίτερα στις ιστόνες 3 (H3) και 4 (H4). Οι πλευρικές αλυσίδες αμινοξέος λυσίνης (K) φέρουν θετικό φορτίο, όταν δεν τροποποιούνται. Ωστόσο, η ακετυλίωση εξουδετερώνει αυτό το θετικό φορτίο, διαταράσσοντας την ηλεκτροστατική αλληλεπίδραση με το DNA (Ettig et al. 2011). Αυτό ευνοεί μια ανοιχτή δομή χρωματίνης και ενεργοποίηση μεταγραφής. Η ακετυλίωση K9 και K14 στο H3 σχετίζεται με ενεργοποίηση μεταγραφής (Εικ. 3). Η κατάσταση της ακετυλίωσης της ιστόνης καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των δραστηριοτήτων της ακετυλοτρανσφεράσης ιστόνης (HAT) και των ενζύμων δεακετυλάσης της ιστόνης (HDAC) (Saha and Pahan 2006). Υπάρχουν πολλές ισομορφές HAT και HDAC, το καθένα με διαφορετικές ειδικότητες υποστρώματος, μονοπάτια απόκρισης σηματοδότησης και ρυθμιστικές λειτουργίες γονιδίων. Αυτοί οι επιγενετικοί τροποποιητές συχνά προσλαμβάνονται σε συγκεκριμένες θέσεις νουκλεοσωμάτων μέσω αλληλεπιδράσεων με συνδεδεμένους DNA μεταγραφικούς παράγοντες, με διάφορες ισομορφές HDAC και HAT που έχουν διαφορετική συγγένεια για διαφορετικούς μεταγραφικούς παράγοντες (Kouzarides 2007). Η ακετυλίωση της ιστόνης μπορεί να συνεργαστεί με άλλες τροποποιήσεις ιστόνης και να παρέχει ακριβή έλεγχο της απόκρισης της μεταγραφής (Bannister and Kouzarides 2011). Για παράδειγμα, η ακετυλίωση του K14 στην H3 φαίνεται να εξαρτάται από την προηγούμενη φωσφορυλίωση της σερίνης 10 (Lo et al. 2000). Επιπλέον, η ακετυλίωση H3 συχνά συνδυάζεται με μεθυλίωση H3 στο K36, η οποία ελέγχει την επιμήκυνση της μεταγραφής (Wagner and Carpenter 2012). Ωστόσο, μία λεπτή μεταβολή των τροποποιήσεων στην ίδια τοποθεσία ιστόνης μπορεί να προκαλέσει αντίθετα αποτελέσματα στην μεταγραφή των γονιδίων. Για παράδειγμα, η μεθυλίωση του H3 στο K9 έχει το αντίθετο αποτέλεσμα με την ακετυλίωση, προκαλώντας μεταγραφική

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
καταστολή μέσω αναστολής του p300 HAT (Stewart et al. 2005). Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα στην έννοια του «κώδικα ιστόνης» και πώς μπορεί να ελέγξει τις αποκρίσεις έκφρασης γονιδίων για συγκεκριμένο περιβάλλον.

### **5.2.3. Μεθυλίωση του DNA των σκελετικών μυών και ρύθμιση ενζύμων σε απόκριση προς την άσκηση**

- **Αερόβια προπόνηση**

Αν και υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός μελετών που έχουν εξετάσει τα αποτελέσματα της άσκησης στην μεθυλίωση του DNA στον σκελετικό μυ, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η οξεία άσκηση προκαλεί μειωμένη μεθυλίωση στον σκελετικό μυ με συγκεκριμένο γονιδιακό τρόπο. Για παράδειγμα, ο Barres et al. (2012) έδειξε ότι η άσκηση υψηλής έντασης (80% VO<sub>2</sub> max) προκάλεσε άμεση μείωση των επιπέδων μεθυλίωσης στις περιοχές υποκινητή των PGC1α, PDK4 και PPARδ στον ανθρώπινο σκελετικό μυ και συσχετίστηκε με αυξημένη μεταγραφή αυτών των γονιδίων. Αντίθετα, η ίδια μέθοδος άσκησης σε χαμηλότερη ένταση (40% VO<sub>2</sub> max) δεν είχε καμία επίδραση στην μεθυλίωση του DNA, υποδηλώνοντας ότι η ένταση της άσκησης μπορεί να είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην επίδραση της μεθυλίωσης του DNA. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι 120 λεπτά ποδηλάτου σε υγιή άτομα (60% VO<sub>2</sub> max) αύξησε την μεθυλίωση στους υποκινητές των FABP3 και COX4L1, που συσχετίστηκε με μειωμένη έκφραση αυτών των γονιδίων (Lane et al. 2015).

Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι μεταβολές στην μεθυλίωση του DNA μπορούν να συμβούν ταχύτερα και ότι η μεθυλίωση του DNA αποτελεί ένα κρίσιμο συστατικό της άμεσης φυσιολογικής απόκρισης σε μια περίοδο οξεία άσκησης. Ο μηχανισμός αλλαγών στα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA στον σκελετικό μυ μετά από μια περίοδο άσκησης είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει ακριβή ρύθμιση των DNMTs και των ενζύμων που εμπλέκονται στην απομεθυλίωση του DNA. Αποδείχθηκε *in vitro* μειωμένη (knockdown) έκφραση του DNMT3B ότι αποτρέπει την επαγόμενη από κορεσμένα λιπαρά οξέα μεθυλίωση του προαγωγέα του PGC1α σε μια μυϊκή κυτταρική σειρά (Barres et al. 2009), ενώ το TET1 επηρεάστηκε από υποξία και συσχετίστηκε με τη ρύθμιση της γλυκολυτικής γονιδιακής έκφρασης σε διάφορες κυτταρικές σειρές (Tsai et al. 2014).

Ο Nitert et al. (2012) μελέτησε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (T2D) και βρήκε αλλοιωμένη μεθυλίωση DNA σε σκελετικούς μύες σε οδούς,



συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης MAPK, ινσουλίνης και ασβεστίου και σε πολλά γονίδια που έχουν μεταβολικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του PRKAB1. Μετά από 6μηνη άσκηση σε αυτά τα υγιή αλλά καθιστικά άτομα, τα οποία επιβλήθηκαν κυρίως σε άσκηση αντοχής, παρατηρήθηκε μειωμένη μεθυλίωση DNA στον σκελετικό μυ για μεταβολισμό ρετινόλης και οδούς σηματοδότησης ασβεστίου και ορισμένα γονίδια με γνωστή μεταβολική λειτουργία, όπως MEF2A και NDUFC2 (Nitert et al. 2012). Η μειωμένη μεθυλίωση του DNA συσχετίστηκε με αυξημένη γονιδιακή έκφραση σε πολλές οδούς, αλλά ιδιαίτερα αυτές που σχετίζονται με την μιτοχονδριακή λειτουργία. Επιπλέον, ο Alibegovic et al. (2010) έδειξε ότι 9 ημέρες επιβεβλημένης ανάπαυσης σε κρεβάτι έτειναν να αυξάνουν την μεθυλίωση του DNA στην περιοχή υποκινητή του PPARGC1A, ενός βασικού ρυθμιστή της μιτοχονδριακής βιογένεσης και της λειτουργίας. Αυτό συσχετίστηκε με την μειорύθμιση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στην μιτοχονδριακή λειτουργία και ιδιαίτερα στην οξειδωτική φωσφορυλίωση. Όταν τα ίδια άτομα υποβλήθηκαν σε επαναπροπόνηση 4 εβδομάδων άσκησης (εργομετρικό ποδήλατο στο 70% του VO<sub>2</sub> max), η μεθυλίωση του DNA στον υποκινητή PPARGC1A έτεινε να μειώνεται (Alibegovic et al. 2010).

#### • Προπόνηση Αντίστασης

Οι αλλαγές μεθυλίωσης του DNA μετά από άσκηση αντίστασης διερευνήθηκαν για πρώτη φορά με ευρεία ανάλυση γονιδιώματος (450 K CpG περιοχές) του ανθρώπινου σκελετικού μυός το 2014, μετά από 16 εβδομάδες άσκησης αντίστασης σε παχύσαρκους, διαβητικούς τύπου II (3 ημέρες/εβδομάδα, 2-3 σετ, 6-8 επαναλήψεις ανά σετ, 2 ασκήσεις τετρακέφαλου και το φόρτο εργασίας αυξήθηκε κατά 3-5%, όταν οι συμμετέχοντες μπορούσαν να εκτελέσουν 10 επαναλήψεις) (Rowlands et al., 2014). Η άσκηση αντίστασης οδήγησε σε σημαντική τροποποίηση DNA σε 555 CpGs, με την πλειονότητα των τοποθεσιών να δείχνουν μείωση (υπομεθυλίωση) στη μεθυλίωση DNA (θέσεις 409 CpG) έναντι εκείνων που ήταν υπερμεθυλιωμένες (θέσεις 146 CpG). Η ανάλυση βιολογικών μονοπατιών έδειξε ότι αυτά τα σημαντικά τροποποιημένα γονίδια συσχετίστηκαν με κυτταρική συναρμολόγηση και οργάνωση, κυτταρική ανάπτυξη, μορφολογία ιστών, ανάπτυξη και λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος (Rowlands et al., 2014). Ο Rowlands et al είχε επίσης διεξάγει ανάλυση σε ολόκληρο το γονιδίωμα (450 K CpG περιοχές) σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου II, μετά από ένα προοδευτικό πρόγραμμα άσκησης αντοχής 16 εβδομάδων (άσκηση σε σταθερή κατάσταση 3 ημερών/εβδομάδα για 40-60 λεπτά σε 65% -85% αποθεματικού

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
καρδιακού ρυθμού). Ο συνδυασμός των δύο αναλύσεων έδειξε ένα υπομεθυλιωμένο  
προφίλ και στις δυο περιπτώσεις, αλλά σε ξεχωριστές οδούς (Rowlands et al., 2014).

Σε μία άλλη ολοκληρωμένη ανάλυση της μεθυλίωσης σε ολόκληρο το γονιδίωμα  
(850.000 περιοχές CpG) μετά από άσκηση αντίστασης (Seaborne et al., 2018a, b)  
παρατηρήθηκε επιγενετική μνήμη. Πιο συγκεκριμένα τα γονίδια, AXIN1, GRIK 2,  
CAMK4 και TRAF1, εμφάνισαν μειωμένη μεθυλίωση DNA σε περιοχές CpG  
(υπομεθυλίωση) με αντίστοιχη αυξημένη γονιδιακή έκφραση μετά από χρόνια  
προπόνηση υπερτροφίας. Η υπομεθυλίωση των ίδιων γονιδιακών θέσεων CpG  
διατηρήθηκε ακόμη και όταν οι μύες επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα, παρόλο που τα  
άτομα δεν υποβάλλονταν σε προπόνηση. Αυτές οι γονιδιακές CpG θέσεις έδειξαν  
συνεχή υπομεθυλίωση στην επαναπροπόνηση, με ένα υποσύνολο γονιδίων να  
επιδεικνύουν μια ακόμη μεγαλύτερη υπομεθυλίωση και βελτιωμένη γονιδιακή  
έκφραση σε αυτό το σημείο. Επομένως, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν επιγενετική  
μνήμη στο επίπεδο μεθυλίωσης του DNA κατά τη διάρκεια της αποτροπής από την  
προπόνηση (αφού είχε προηγηθεί προπόνηση υπερτροφίας), που οδήγησε σε ακόμη  
μεγαλύτερη γονιδιακή έκφραση κατά την μετέπειτα επαναπροπόνηση. Αντιθέτως, τα  
γονίδια UBR5, RPL35a, HEG1, PLA2G16 και SETD3, που υπομεθυλώθηκαν και  
εμφάνισαν ενισχυμένη γονιδιακή έκφραση μετά την προπόνηση, επέστρεψαν στα  
αρχικά επίπεδα πριν την άσκηση σε επίπεδο μεθυλίωσης και γονιδιακής έκφρασης  
κατά την διάρκεια της αποτροπής. Ωστόσο, μετά την επαναπροπόνηση, αυτά τα γονίδια  
εμφάνισαν ακόμη μεγαλύτερες αυξήσεις στην υπομεθυλίωση και έκφραση γονιδίων,  
που επίσης υποδηλώνει επιγενετική μνήμη προηγούμενης προπόνησης ανάπτυξης  
μυών (Seaborne et al., 2018a).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα αποτελέσουν μελλοντικές έρευνες, για να διερευνηθεί εάν οι  
αλλαγές μεθυλίωσης DNA στον ίδιο τον μυϊκό ιστό διατηρούνται με την πάροδο του  
χρόνου, και πόσο γρήγορα χάνονται πριν από μια περαιτέρω περίοδο αερόβιας  
άσκησης που απαιτείται για να δώσει το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα. Εάν η  
επιστημονική κοινότητα προσδιορίσει τι είδους, ένταση και συχνότητα άσκησης  
απαιτείται για την διατήρηση μιας επιγενετικής μνήμης άσκησης για παρατεταμένες  
χρονικές περιόδους, τότε θα οδηγούσε σε βελτιστοποίηση των προπονητικών  
προγραμμάτων για αθλητές, όσους έχουν κάποια μεταβολική ασθένεια ή εκείνους που  
ήταν προηγουμένως ενεργά άτομα και αναρρώνουν από τραυματισμό.

#### **5.2.4. Τροποποιήσεις ιστονών των σκελετικών μυών και ρύθμιση ενζύμων σε απόκριση προς την άσκηση**

Η ακετυλίωση ιστόνης είναι η πιο διαδεδομένη τροποποίηση ιστόνης στην επιγενετική και από τις λίγες τροποποιήσεις ιστόνης που έχουν εξεταστεί στο πλαίσιο των αποκρίσεων στην άσκηση. Η ακετυλίωση σκελετικών μυών στην ιστόνη H3 θέση K9/14 και K36, σχετίζονται με την έναρξη και επιμήκυνση της μεταγραφής, αντίστοιχα, σε απόκριση 60 λεπτών ποδηλασίας στον άνθρωπο (McGee et al. 2009). Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η ακετυλίωση H3 K36 αυξήθηκε αμέσως μετά την άσκηση, ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην ακετυλίωση H3 K9/14. Περαιτέρω κατανόηση του ρόλου της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης στην ρύθμιση των προσαρμογών της άσκησης θα απαιτήσει μελλοντικές μελέτες (ChIP-seq) για την εξέταση πολλαπλών τροποποιήσεων ιστόνης.

Οι τροποποιήσεις της ιστόνης ελέγχονται από ένα διαφορετικό αριθμό ενζύμων, που ρυθμίζονται από διάφορους μηχανισμούς σηματοδότησης. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα HATs και HDACs, οι μεθυλοτρανσφεράσες της ιστόνης (HMTs), οι διμεθυλάσες (HDMs), οι κινάσες της ιστόνης και οι λιγκάσες της ιστόνης (Bannister and Kouzarides 2011). Πολλά από αυτά τα ένζυμα αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης υπάρχουν ως μεγαλύτερα πολυπεπτιδικά μεταγραφικά ρυθμιστικά σύμπλοκα και ο έλεγχος της δραστηριότητάς τους ρυθμίζεται μέσω σύνθετων ανταλλαγών συμπαραγόντων, εντοπισμού και μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων (Bannister and Kouzarides 2011). Ακριβώς όπως η ακετυλίωση ιστόνης έχει χρησιμεύσει ως σημείο εκκίνησης για την κατανόηση του τρόπου, με τον οποίο οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορούν να επηρεάσουν την προσαρμογή των σκελετικών μυών στην άσκηση, ορισμένες μελέτες έχουν εξετάσει την ρύθμιση των ενζύμων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης που ελέγχουν την ακετυλίωση της ιστόνης ως απόκριση στην άσκηση. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί στο παρελθόν ότι 60 λεπτά άσκησης ποδηλασίας στους ανθρώπους μειώνει την πυρηνική αφθονία των HDAC κατηγορίας IIa σε σκελετικούς μύες (McGee and Hargreaves 2004; McGee et al. 2009), η οποία έχει εμπλακεί στην ρύθμιση συγκεκριμένων γονιδίων για σκελετικούς μύες μέσω καταστολής του παράγοντα μεταγραφής MEF2 (McKinsey et al. 2000). Αυτό συμβαδίζει με την πυρηνική εξαγωγή, που εξαρτάται από φωσφορυλίωση των HDAC κατηγορίας IIa και είναι ένας σημαντικός μηχανισμός ελέγχου της κατασταλτικής δραστηριότητας της κατηγορίας IIa HDAC. Μόλις εξαχθεί από τον πυρήνα, το MEF2 ενεργοποιείται και ξεκινά την

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
εξαρτώμενη από MEF2 μεταγραφή (McKinsey et al. 2000). Μια ενδιαφέρουσα πτυχή  
της βιολογίας των HDAC κατηγορίας IIa είναι ότι δεν διαθέτουν ενδογενή  
δραστικότητα δεακετυλάσης οι ίδιοι, αλλά απαιτούν σύμπλοκο διορθωτών που  
περιλαμβάνει N-CoR/SMRT και HDAC3 (Fischle et al. 2002).

Η πιο προφανής σχέση μεταξύ της μεταγωγής σήματος που ρυθμίζεται από την άσκηση  
και της επιγενετικής ρύθμισης, προέρχεται από τις κινάσες που είναι ικανές να  
φωσφορυλιώσουν HDACs κατηγορίας IIa, με αποτέλεσμα την πυρηνική εξαγωγή  
κατηγορίας IIa HDAC. Διαπιστώθηκε ότι η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη με  
AMP που ανταποκρίνεται στην άσκηση (AMPK) είναι μια κινάση HDAC κατηγορίας  
IIa. Η φωσφορυλίωση του HDAC5 από την AMPK αποδείχθηκε επίσης ότι αυξάνει  
την ακετυλίωση ιστόνης H3 K9/14 και μεταγραφή του γονιδίου GLUT4 (McGee et al.  
2008). Η σημασία αυτής της σχέσης σηματοδότησης στις προσαρμογές στην άσκηση  
τονίστηκε από τον προσδιορισμό της επαναληψιμότητας και της αποζημίωσης στον  
κανονισμό κλάσης IIa, απουσία σήματος AMPK (McGee et al. 2014). Αρκετές άλλες  
κινάσες που ανταποκρίνονται στην άσκηση είναι κινάσες HDAC κατηγορίας IIa, όπως  
η εξαρτώμενη από ασβέστιο/καλμοδουλίνη πρωτεΐνη κινάση II (CaMKII) (Rose and  
Hargreaves 2003, Backs et al. 2006). Ένας άλλος ενδιαφέρων σύνδεσμος μεταξύ αυτών  
των κινασών που ανταποκρίνονται στην άσκηση και της ρύθμισης των τροποποιήσεων  
της ιστόνης είναι ότι πολλές από τις ίδιες κινάσες είναι ακόμα κινάσες H3 (McGee and  
Hargreaves 2008, Bungard et al. 2010). Επιπλέον, παρουσιάζει ενδιαφέρον, δεδομένου  
ότι απαιτείται φωσφορυλίωση του H3 στο S10, προτού η ακετυλίωση των K9 και 14  
συμβεί σε έναν αριθμό διαφορετικών κυτταρικών πλαισίων (Cheung et al. 2000). Αυτό  
προτείνει έναν συντονισμένο μηχανισμό σηματοδότησης, που περιλαμβάνει  
πολλαπλές τροποποιήσεις ιστόνης για την ρύθμιση των μεταγραφικών αποκρίσεων.

Ένας άλλος σύνδεσμος μεταξύ άσκησης και επιγενετικής ρύθμισης προέρχεται από  
HDACs κατηγορίας III, που ονομάζονται Sirtuins. Σε αντίθεση με τα HDACs  
κατηγορίας I και II που εξαρτώνται από  $Zn^{2+}$ , η οικογένεια Sirtuin εξαρτάται από το  
NAD<sup>+</sup> για πλήρη δραστηριότητα, καθιστώντας αυτή την ομάδα HDAC εξαιρετικά  
ευαίσθητη σε μεταβολές στον κυτταρικό μεταβολισμό και την κατάσταση  
οξειδοαναγωγής (Chang and Guarente 2014). Υπάρχουν επτά αναγνωρισμένες  
σιρτουίνες, καθεμία με διαφορετικούς υποκυτταρικούς εντοπισμούς και ειδικότητες σε  
υπόστρωμα (Houtkooper et al. 2012). Μόλις ενεργοποιηθούν, οι Sirtuins ενισχύουν  
ποικίλες πτυχές του μεταβολισμού, συμπεριλαμβανομένης της ενισχυμένης

οξειδωτικής ροής και χωρητικότητας, αποακετυλιώνοντας τόσο τις πρωτεΐνες ιστόνης όσο και τις μη ιστόνες (Houtkooper et al. 2012). Οι επιδράσεις της άσκησης σε διάφορες ισομορφές σιρτουΐνης δύσκολα εκτιμώνται με την δραστηριότητα, καθώς η αλλοστερική ενεργοποίηση από το NAD<sup>+</sup> χάνεται γρήγορα. Ωστόσο, ένας αριθμός στόχων σιρτουΐνης αποακετυλιώνονται κατά την διάρκεια της άσκησης και ακόμα υπάρχουν ενδείξεις ότι η δραστηριότητα της σιρτουΐνης ελέγχεται από το AMPK (Canto et al. 2009). Το κατά πόσον η ενεργοποίηση της σιρτουΐνης κατά την διάρκεια της άσκησης συμβάλλει σε προσαρμοστικές αποκρίσεις μέσω της άμεσης αποακετυλίωσης της ιστόνης ή μέσω της αποακετυλίωσης των μη ιστονικών πρωτεϊνών, όπως PGC-1α ή Foxo1 (Canto et al. 2009), πρέπει να αποδειχθεί. Παρόλο που δεν έχει εξεταστεί, αν η άσκηση ρυθμίζει άλλα ένζυμα αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης που ελέγχουν την μεθυλίωση, ουβικουιτίνωση, κ.λπ., φαίνεται πιθανό ότι υπάρχει μια συντονισμένη απόκριση στον έλεγχο των προσαρμογών της άσκησης, ρυθμίζοντας έναν αριθμό ενζύμων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης. Πράγματι, όπως ακριβώς το πεδίο της επιγενετικής αρχίζει να ξεδιπλώνει πτυχές αυτού του «ιστονικού κώδικα» και του τρόπου ρύθμισης συγκεκριμένων μεταγραφικών αποκρίσεων, το πεδίο της φυσιολογίας της άσκησης θα πρέπει επίσης να σχεδιάσει κατάλληλες μελέτες, για να αποκαλύψει αυτόν τον κώδικα και την πιθανή συμβολή του, σε προσαρμογές στην άσκηση, στον σκελετικό μυ.

### **5.2.5. Άσκηση-μεσολάβηση επιγενετικών μεταβολών σε άλλους ιστούς**

Οι μεταγραφικές προσαρμοστικές αποκρίσεις στην άσκηση εμφανίζονται σε διάφορους ιστούς, εκτός από τον σκελετικό μυ. Επομένως, οι επιγενετικοί μηχανισμοί πρέπει επίσης να εμπλέκονται σε μη μυϊκούς ιστούς κατά την διάρκεια της άσκησης. Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένες μελέτες έχουν εξετάσει τις τροποποιήσεις της ιστόνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ως απόκριση στην άσκηση. Η κολύμβηση προκαλεί ακετυλίωση H3 K14 και φωσφορυλίωση σερίνης 10 σε χωρικά διακριτές περιοχές της οδοντωτής έλικας, με τρόπο που εξαρτάται από τον χρόνο (Chandramohan et al. 2008). Αυτές οι μελέτες ήταν από τις πρώτες που συσχετίζουν τις αλλαγές στις τροποποιήσεις της ιστόνης με τις μεταβολές στην γονιδιακή έκφραση, που προκαλείται από την άσκηση. Ωστόσο, το κατά πόσον αυτές οι τροποποιήσεις είναι αποτέλεσμα ασκήσεως καθεαυτής ή ψυχολογικής απόκρισης στο άγχος παραμένει ασαφές. Υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σχετικά με το πως οι επιγενετικοί μηχανισμοί θα

μπορούσαν να ρυθμίσουν τα προγράμματα έκφρασης γονιδίων σε μη συσταλτούς ιστούς κατά την διάρκεια της άσκησης, αν και οι τοπικές μεταβολές στην ενεργειακή ισορροπία, την ροή του αίματος και την υποξία αποτελούν υποψήφια ερεθίσματα. Εμφανίζονται στοιχεία ότι παράγοντες κυκλοφορίας θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην συστηματική ρύθμιση των επιγενετικών διεργασιών κατά την διάρκεια της άσκησης. Για παράδειγμα, το πλάσμα κατά την διάρκεια της άσκησης μείωσε την πυρηνική αφθονία του DNMT3B σε απομονωμένα μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (Horsburgh et al. 2015). Οι ακριβείς παράγοντες κυκλοφορίας που εμπλέκονται δεν έχουν καθοριστεί, αλλά έχουν αναγνωριστεί αρκετές μυοκίνες που απελευθερώνονται από την συστολή των μυών κατά την άσκηση (Whitham and Febbraio 2016). Άλλες μελέτες έχουν επισημάνει αλλοιωμένη μεθυλίωση του DNA ως απόκριση τόσο στην άσκηση αντοχής όσο και στην άσκηση αντίστασης σε διάφορα κύτταρα του αίματος (Denham et al. 2016, King-Himmelreich et al. 2016), υποστηρίζοντας περαιτέρω την ιδέα ότι οι κυκλοφορούντες παράγοντες μπορεί να είναι σημαντικοί. Είναι ενδιαφέρον ότι οι γονιδιωματικοί τόποι και τα γονίδια που ρυθμίζονται στα κύτταρα του αίματος από αυτούς τους διαφορετικούς τρόπους άσκησης αποκλίνουν. Αυτό υποδηλώνει ότι χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι συστημικοί μηχανισμοί σηματοδότησης για την εξασφάλιση κατάλληλης φυσιολογικής απόκρισης στην συγκεκριμένη μέθοδο άσκησης.

### **5.2.6. Μεταβολισμός σκελετικού μυός και επιγενετικές αλληλεπιδράσεις και ο δυναμικός τους ρόλος σε προσαρμοστικές αποκρίσεις της άσκησης**

Αν και οι επιγενετικοί μηχανισμοί ρυθμίζουν την έκφραση των μεταβολικών γονιδιακών δικτύων σε απόκριση στην άσκηση, υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία ότι ο μεταβολισμός μπορεί να επηρεάσει τις επιγενετικές διεργασίες ελέγχοντας την διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων που χρησιμοποιούνται για επιγενετικές τροποποιήσεις και για την δραστηριότητα των επιγενετικών τροποποιητών. Το κύριο υπόστρωμα για τη μεθυλίωση του DNA είναι η S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM), η οποία παράγεται στην οδό ανακύκλωσης μεθειονίνης (Sauter et al. 2013). Οι μεταβολές στα κυτταρικά επίπεδα SAM οδηγούν σε αλλοιωμένα επίπεδα μεθυλίωσης DNA, με ταυτόχρονες επιδράσεις στην γονιδιακή μεταγραφή (Ables et al. 2016). Τελικά, οι ομάδες μεθυλίου που απαιτούνται για την μεθυλίωση του DNA προέρχονται από μια σειρά διατροφικών πηγών και η τροποποίηση της διαθεσιμότητας διατροφικών δοτών

μεθυλίου, όπως φολικό οξύ και σελήνιο, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την μεθυλίωση του DNA και την έκφραση του γονιδίου, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης ασθενειών, όπως ελαττώματα του νευρικού σωλήνα που σχετίζονται με την υπομεθυλίωση του DNA (Chango and Pogribny 2015). Αν και πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τον αντίκτυπο της αύξησης ή της μείωσης της διατροφικής μεθειονίνης, με επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης της διάρκειας ζωής σε ορισμένα είδη μετά από περιορισμό της διατροφικής μεθειονίνης (Ables et al. 2016), δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με το εάν κάποια από τις φαινοτυπικές διαφορές που παρατηρούνται, μπορεί να μεσολαβούνται από αλλοιωμένα επίπεδα μεθυλίωσης DNA. Παρομοίως, τα αποτελέσματα της άσκησης στην οδό ανακύκλωσης μεθειονίνης είναι ακόμα άγνωστα. Παρόλο που απαιτείται ATP για την μετατροπή του SAM σε μεθειονίνη (Sauter et al. 2013), η ζήτηση ATP κατά την διάρκεια της άσκησης θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την διαθεσιμότητα μεθειονίνης και τις αντιδράσεις μεθυλίωσης. Αντίθετα, η δραστηριότητα των απομεθυλιωτικών ενζύμων TET αυξάνεται από τον ενδιάμεσο μεταβολίτη  $\alpha$ -κετογλουταρικού του κύκλου του κιτρικού οξέος (TCA), ενώ η συσσώρευση μεταβολιτών με παρόμοια δομικά χαρακτηριστικά, όπως ηλεκτρικό, φουμαρικό και 2-υδροξυγλουταρικό, αναστέλλουν την δράση TET (Figueroa et al. 2010). Επίσης, παρά την ασαφή επίδραση της άσκησης στην αφθονία αυτών των μεταβολιτών, ιδιαίτερα σε κυτταρικά διαμερίσματα που σχετίζονται με την ρύθμιση της TET, θα μπορούσε να υποδηλωθεί ότι οι ροές μεταβολίτη είναι κρίσιμες για τον συντονισμό των αποκρίσεων DNA-μεθυλίωσης των σκελετικών μυών στην άσκηση.

Η διαθεσιμότητα του μεταβολίτη ακετυλο-CoA μπορεί να είναι περιοριστική για τις αντιδράσεις ακετυλίωσης (Galdieri και Vancura 2012). Το ακετυλο-CoA προέρχεται κυρίως από οξείδωση πυροσταφυλικού οξέος και μέσω  $\beta$ -οξείδωσης λιπαρών οξέων, και τα δύο συμβαίνουν στα μιτοχόνδρια. Ωστόσο, το ακετυλο-CoA δεν είναι σε θέση να διαχέεται σε μεμβράνες φωσφολιπιδίων και το μιτοχονδριακό κιτρικό εξάγεται από τον κύκλο TCA μέσω του μεταφορέα κιτρικών στο κυτοσόλιο και στον πυρήνα. Το νουκλεοκυτοσολικό κιτρικό οξύ μπορεί στην συνέχεια να μετατραπεί σε ακετυλο-CoA με το ένζυμο ATP-κιτρική λυάση (ACL) και να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις ακετυλίωσης των πρωτεϊνών ιστόνης και μη ιστονικών πρωτεϊνών (Choudhary et al. 2014). Αυτή η οδός φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική για την σύνδεση της μεταβολικής ροής με την έκφραση του μεταβολικού γονιδίου. Στοιχεία για αυτό

προέρχονται από πειράματα, στα οποία αυξήσεις στην έκφραση των γονιδίων, όπως GLUT4, HK2, PFK-1 και LDH σε απόκριση σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις γλυκόζης, καταργούνται με μειωμένη (knockdown) έκφραση του ACL (Wellen et al. 2009). Προς το παρόν, είναι άγνωστο πως η άσκηση θα μπορούσε να επηρεάσει την ακετυλίωση ιστόνης δευτερογενώς στην αυξημένη ροή κύκλου TCA. Δεδομένου ότι η άσκηση αυξάνει τα επίπεδα ακετυλο-CoA των σκελετικών μυών μέσω αυξημένου καταβολισμού υποστρώματος (Constantin-Teodosiu et al. 1991), μπορούμε να υποθέσουμε ότι μια αυξημένη ροή ακετυλο-CoA θα συνέβαλε στην αύξηση της ακετυλίωσης ιστόνης των σκελετικών μυών σε συνδυασμό με την τροποποιημένη δραστηριότητα/λειτουργία των HDACs και HAT για την ενίσχυση της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων.

Εκτός από την διαθεσιμότητα υποστρώματος που ελέγχει άμεσα τις επιγενετικές τροποποιήσεις, είναι γνωστό ότι ένας αριθμός μεταβολιτών ρυθμίζει την δραστηριότητα των τροποποιητών ιστόνης. Το γαλακτικό έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τα HDACs στο πλαίσιο του καρκίνου (Latham et al. 2012). Δεν είναι γνωστό εάν η συσσώρευση γαλακτικού κατά την διάρκεια έντονης άσκησης συμβάλλει στην αυξημένη τοπική ακετυλίωση ιστόνης που έχει παρατηρηθεί στην άσκηση αντοχής. Δεδομένου ότι απαιτούνται συγκεντρώσεις γαλακτικού 10-50 mM για την μείωση της συνολικής δραστηριότητας HDAC ~50% - 80% (Latham et al. 2012), φαίνεται απίθανο ότι το γαλακτικό είναι βασικός ρυθμιστής της δραστηριότητας HDAC κατά την διάρκεια κυρίως αεροβικής άσκησης αντοχής. Ωστόσο, κατά την διάρκεια έντονης υπερ-μέγιστης άσκησης, οι συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στους μύες μπορούν να φτάσουν τα ~60 mM (Jacobs et al. 1983). Αυτό υποδηλώνει ότι η παραγωγή γαλακτικού άλατος θα μπορούσε να μειώσει έντονα την δραστηριότητα HDAC και να συμβάλλει στην επιγενετική ρύθμιση, εκτός από τις κανονικές οδούς σηματοδότησης που ελέγχουν τους επιγενετικούς τροποποιητές, οι οποίοι ενεργοποιούνται κατά την υπερ-μέγιστη άσκηση (Gibala et al. 2009). Επίσης, κετονικά σώματα, όπως το βΟΗΒ μπορούν να αναστείλλουν την δράση HDAC (Shimazu et al. 2013). Τα κετονικά σώματα παράγονται κυρίως στο ήπαρ σε απόκριση σε αυξημένα ποσοστά β-οξειδωσης και οι αυξήσεις βΟΗΒ στο πλάσμα κατά την διάρκεια παρατεταμένης άσκησης αντοχής (Bordin et al. 1992). Το κυκλοφορούν βΟΗΒ απορροφάται από έναν αριθμό ιστών, ιδιαίτερα από τον εγκέφαλο, όπου μπορεί να μετατραπεί σε ακετυλο-CoA για οξείδωση. Το αν η αυξημένη συστηματική βΟΗΒ



συμβάλλει στην ρύθμιση της μεταγραφής, που προκαλείται από την άσκηση σε μη μυϊκούς ιστούς, μέσω της άμεσης ρύθμισης των HDACs ή μέσω της δημιουργίας ακετυλο-CoA για αντιδράσεις ακετυλίωσης, πρέπει να καθοριστεί. Ωστόσο, η αλλοιωμένη γονιδιακή έκφραση είναι μια καλά χαρακτηρισμένη απόκριση στην άσκηση σε μη συσταλτούς ιστούς (Hoene and Weigert 2010; Catoire et al. 2012) και συμβάλλει στις πολλές θετικές επιδράσεις της άσκησης στην υγεία.

Συλλογικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι ο αλλοιωμένος μεταβολισμός κατά την διάρκεια της άσκησης θα μπορούσε να έχει βαθύ αντίκτυπο στο επιγονιδίωμα. Θα απαιτηθούν μελλοντικές μελέτες για να προσδιοριστεί εάν συμβαίνει αυτό.

### **5.2.7. Επιγενετικές Θεραπείες για την προσαρμογή άσκησης**

Καθώς η επιγενετική της άσκησης γίνεται καλύτερα κατανοητή, παρουσιάζονται ευκαιρίες για χειρισμό πειραματικών πτυχών της προσαρμοστικής απόκρισης της άσκησης. Είναι σαφές ότι έχει πολλές πιθανές θεραπευτικές συνέπειες για την διαχείριση χρόνιων παθήσεων που υποστηρίζονται από αδράνεια και περιλαμβάνουν παχυσαρκία, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακές και ηπατικές παθήσεις.

Μετά από τις παρατηρήσεις ότι οι κατασταλτικές ενέργειες των κατηγοριών IIa HDACs μειώνονται κατά την άσκηση (McGee and Hargreaves 2004; McGee et al. 2009), όπως υποδηλώνεται από την διακοπή του συμπλέγματος συγκαταστολέων HDAC κατηγορίας II και την πυρηνική εξαγωγή τους, εξετάστηκε πρόσφατα εάν ο χειρισμός της δραστηριότητας HDAC της τάξης IIa θα μπορούσε να προκαλέσει προσαρμογές στην άσκηση στον σκελετικό μυ. Γενετικός χειρισμός των HDAC4 και 5, ώστε να μην μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκο συγκαταστολέων, αύξησε την μεταγραφική δραστηριότητα του MEF2, την έκφραση ενός συνόλου μεταβολικών γονιδίων που ανταποκρίνονται στην άσκηση και οξειδωση λιπαρών οξέων (Gaur et al. 2016). Στη συνέχεια εντοπίστηκε ένας αναστολέας HDAC, ονομαζόμενος scriptaid, ο οποίος ήταν σε θέση να διαταράξει το σύμπλεγμα συγκαταστολέων κατηγορίας IIa HDAC. Ορισμένες άλλες μελέτες που χρησιμοποιούν διάφορους αναστολείς HDAC έχουν αναφέρει παρόμοιες βελτιώσεις σε διάφορες πτυχές του μεταβολισμού των μυών και ολόκληρου του σώματος, συμπεριλαμβανομένης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Tan et al. 2015) και της αυξημένης οξειδωτικής ικανότητας (Galmozzi et al. 2013). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης, ορισμένων από αυτούς τους αναστολείς HDAC, δεν έχει ακόμη καθοριστεί, αλλά θα μπορούσε να περιλαμβάνει την αναστολή HDAC3, το

HDAC κατηγορίας I που παρέχει δραστικότητα δεακετυλάσης στο σύμπλοκο συγκαταστολέων IIa HDAC (Fischle et al. 2002; Hudson et al. κ.λπ. 2015). Η συστηματική χορήγηση αυτών των αναστολέων θα μπορούσε να έχει ειδικές για ενώσεις δράσεις σε ιστούς διαφορετικούς από τον σκελετικό μυ. Παρά τις πιθανές ανησυχίες σχετικά με τις επιπτώσεις εκτός στόχου, η αύξηση της ακετυλίωσης ιστόνης σε άλλους ιστούς κατά τη διάρκεια της άσκησης, όπως στον εγκέφαλο (Chandramohan et al. 2008; Gomez-Pinilla et al. 2011), δείχνει ότι ορισμένα από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να μην θεωρούνται εκτός στόχου. Επιπλέον, πολλά θετικά οφέλη μπορεί να προέρχονται από την συστηματική αναστολή HDAC. Για παράδειγμα, οι αναστολείς HDAC έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη παθολογικής καρδιακής υπερτροφίας (Kong et al. 2006), ψυχιατρικών παθήσεων (Meylan et al. 2016) και καρκίνου (Falkenberg και Johnstone 2014) σε προκλινικές και κλινικές μελέτες. Τα ευρεία θετικά οφέλη της αναστολής HDAC είναι συνεπή με αυτά τα ένζυμα ως σημαντικοί ρυθμιστές της προσαρμοστικής απόκρισης άσκησης σε έναν αριθμό ιστών.

Καθώς το πεδίο ολοένα εξελίσσεται και καθορίζει τους ρόλους άλλων επιγενετικών τροποποιητών (HATs, HMTs, και HMDs και λιγκάσες ουβικιτίνης) στην προσαρμοστική απόκριση στην άσκηση, θα υπάρξουν περισσότερες ευκαιρίες για θεραπευτική παρέμβαση σε χρόνιες ασθένειες, οι οποίες οφείλονται στην αδράνεια.

## **Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup>: Συσχετισμός γενετικής με μυοσκελετικούς τραυματισμούς**

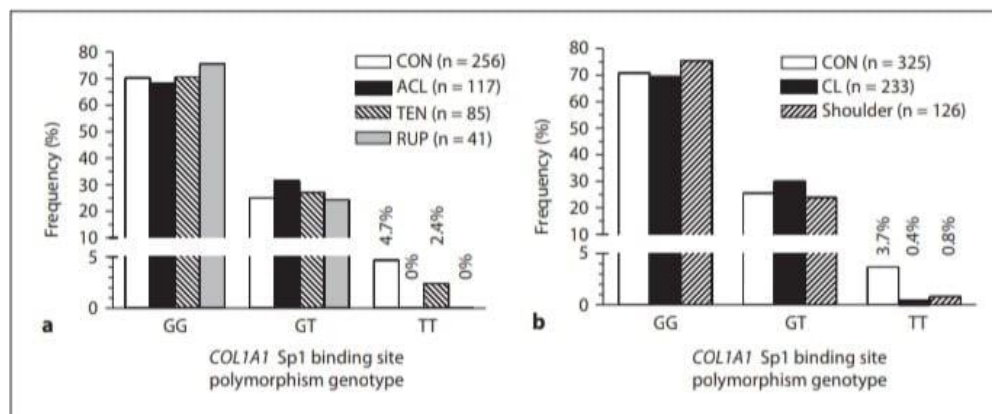
### **6.1. Εισαγωγή**

Οι βλάβες των μυοσκελετικών μαλακών ιστών είναι συχνές ως αποτέλεσμα της συμμετοχής τους σε συγκεκριμένες καθημερινές δραστηριότητες. Οι παράγοντες του κινδύνου είναι πολλοί, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών παραγόντων. Συχνές βλάβες του μυοσκελετικού μαλακού ιστού, στις οποίες έχει αναφερθεί η γενετική ως αιτία είναι: του αχίλλειου τένοντα στη φτέρνα, των τενόντων της περιστροφικής μανσέτας στον ώμο και τους χιαστούς συνδέσμους στο γόνατο. Παραλλαγές ακολουθίας εντός γονιδίων που κωδικοποιούν αρκετές πρωτεΐνες τενόντων και συνδέσμων, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με συγκεκριμένους τραυματισμούς των μυοσκελετικών μαλακών ιστών. Παραλλαγές στα γονίδια TNC, COL5A1 και MMP3 σχετίζονται με χρόνια τενοντοπάθεια αχίλλειου τένοντα. Η παραλλαγή στο γονίδιο TNC φαίνεται επίσης να σχετίζεται με ρήξεις αχίλλειου τένοντα, ενώ παραλλαγές ακολουθίας εντός των γονιδίων COL1A1 και COL5A1 με ρήξεις συνδέσμων και εξάρσεις ώμων. Υπάρχει ελπίδα ότι στο μέλλον θα δημιουργηθούν πολυπαραγοντικά μοντέλα, συμπεριλαμβάνοντας τους γενετικούς παράγοντες τραυματισμού, που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη εξατομικευμένων προγραμμάτων προπόνησης για μείωση του κινδύνου τραυματισμού, όπως και την γρηγορότερη θεραπεία σε περίπτωση που συμβεί.

Οι τένοντες και οι σύνδεσμοι είναι δομές που μπορούν να τραυματιστούν ως αποτέλεσμα της συμμετοχής σε σωματική άσκηση ή συγκεκριμένες δραστηριότητες στον χώρο εργασίας (Ljungqvist A et al 2008). Αυτοί οι τραυματισμοί, μαζί με τραυματισμούς σκελετικών μυών, αναφέρονται ως τραυματισμοί μυοσκελετικών μαλακών ιστών και μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε δυο κατηγορίες: υπέρχρησης ή οξείας (Meeuwisse WH et al 1994). Οι οξείες είναι συνήθως το αποτέλεσμα ενός μεμονωμένου τραυματικού γεγονότος, ενώ οι τραυματισμοί υπέρχρησης οφείλονται σε επαναλαμβανόμενα φαινόμενα υπομέγιστης φόρτωσης. (Meeuwisse WH et al 1994). Η ρήξη του αχίλλειου τένοντα και του πρόσθιου χιαστού συνδέσμου (ACL) είναι παραδείγματα οξέων τραυματισμών, ενώ η τενοντοπάθεια αχίλλειου αποτελεί παράδειγμα τραυματισμού υπέρχρησης.

### 6.1.1. Γονίδια κολλαγόνου τύπου I και τραυματισμοί μαλακών σκελετικών ιστών

Το κολλαγόνο τύπου I είναι το κύριο πρωτεϊνικό συστατικό των τενόντων και συνδέσμων (Hoffmann A et al 2007). Το κολλαγόνο είναι ένα ετεροτριμερές που αποτελείται από δύο αλυσίδες α1 (I) και μία αλυσίδα α2 (I), οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια COL1A1 και COL1A2, αντίστοιχα (van der Rest M et al 1991). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο COL1A1 έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν διαταραχές του συνδετικού ιστού, όπως η ατελής οστεογένεση και το σύνδρομο Ehlers-Danlos (Myllyharju J et al 2003). Έχουν επίσης δειχθεί διάφοροι SNPs εντός του COL1A1 να συσχετίζονται με πολλές διαταραχές του συνδετικού ιστού (Mann V et al 2003, Lian K et al 2005, Skorupski P et al 2006, Tilkeridis C et al 2005), όπου γίνεται υποκατάσταση G σε T σε μια τοποθεσία σύνδεσης εσώνιου Sp1 (rs1800012), με αποτέλεσμα την αυξημένη συγγένεια για τον παράγοντα μεταγραφής Sp1 και την αυξημένη γονιδιακή έκφραση (Mann V et al 2001). Έχει διερευνηθεί η συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού με ρήξεις χιαστών συνδέσμων (Khoschnau S et al 2008, Posthumus M et al 2009), εξάρθρωση ώμου (Khoschnau S et al 2008), ρήξεις αχίλλειου τένοντα και τενοντοπάθεια αχίλλειου (Posthumus M et al 2009) (εικ. 4).



Εικόνα 4.

Ο σπάνιος γονότυπος TT βρέθηκε να απουσιάζει σε Νοτιοαφρικανούς με ρήξη ACL (n = 117) (Posthumus M et al 2009) ή ρήξεις αχίλλειου τένοντα (n = 41) (Posthumus M et al 2009) (εικ. 4α). Σε μια Σουηδική μελέτη, ο Khoschnau et al. ταυτοποίησε μόνο ένα άτομο το καθένα με γονότυπο TT, είτε με ρήξεις χιαστών συνδέσμων (0,4%, n = 233), είτε με εξάρθρωση ώμου (0,8%, n=126, Εικ. 4β). Ωστόσο, δύο δείγματα με τον γονότυπο TT εντοπίστηκαν σε άτομα με χρόνια τενοντοπάθεια αχίλλειου (2,4%,

n = 85) (Posthumus M et al 2009) (εικ. 4α). Παρόμοιες συχνότητες γονότυπου TT αναφέρθηκαν στα άτομα ελέγχου και στις δύο μελέτες, (Νοτιοαφρικάνοι (4,7%, n = 256) και Σουηδοί (3,7%, n = 325)) (Mann V et al 2001, Egger G et al 2001). Όταν συνδυαστούν αυτά, φαίνεται ότι ο σπάνιος γονότυπος TT υποεκπροσωπήθηκε σημαντικά στα άτομα, με ρήξη χιαστών συνδέσμων ή τένοντα ή εξάρθρωση ώμου (0,4%, n = 2 από 517) σε σύγκριση με τους ελέγχους (4,1%, n = 24 από 581,  $p < 0,0001$ ) (Collins M et al 2016). Αν και ο γονότυπος TT φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο έναντι οξείας ρήξης μαλακού ιστού, απαιτείται έρευνα με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, για να διερευνηθεί περαιτέρω η επίδραση αυτού του γονότυπου στις διάφορες ρήξεις συνδέσμων, τενόντων και άλλες ρήξεις μαλακού ιστού. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι, στη μελέτη της Νοτίου Αφρικής, άτομα με ρήξη ACL είχαν τετραπλάσιες πιθανότητες να έχουν συγγενή με ιστορικό τραυματισμού συνδέσμου σε σύγκριση με τους ελέγχους (Posthumus M et al 2009). Αυτό υποστηρίζει προηγούμενη έρευνα που ανέφερε την συγγενή συνιστώσα (Harner CD et al 1994) και οικογενειακή γενετική προδιάθεση (Flynn RK et al 2005) σε τραυματισμούς ACL.

### **6.1.2. Τραυματισμοί μαλακών ιστών και Χρωμόσωμα 9**

Είναι σχεδόν απίθανο ένα μόνο γονίδιο ή μια μοναδική παραλλαγή εντός ενός γονιδίου αποκλειστικά να προδιαθέτει αθλητές σε τραυματισμούς μυοσκελετικών μαλακών ιστών. Αυτοί οι τραυματισμοί, όπως και άλλες πολυπαραγοντικές διαταραχές και φαινότυποι (September AV et al 2007, Bray MS et al 2009, Snyder EE et al 2004), είναι πιο πιθανό πολυγενείς στην φύση. Γονίδια που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες θα μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν ως πιθανοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου για τους τραυματισμούς.

Οι τεχνολογίες έχουν αναπτυχθεί και είναι διαθέσιμες για προβολή ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος σε ένα μόνο πείραμα για τον εντοπισμό των γενετικών διαφορών μεταξύ ομάδων (Pearson JV et al 2007). Ένα πλεονέκτημα αυτής της τεχνολογίας είναι η απόκτηση μεγάλων ποσοτήτων γενετικών πληροφοριών, καθώς απαιτεί μεγάλα μεγέθη δείγματος και είναι κοστοβόρα. Μια άλλη προσέγγιση για τον εντοπισμό γονιδίων που σχετίζονται με μυοσκελετικούς τραυματισμούς μαλακού ιστού είναι να επιλεγούν και να δοκιμαστούν συγκεκριμένα υποψήφια γονίδια με βάση την γνωστή βιολογική τους λειτουργία (September AV et al 2006, 2007). Αν και αυτή η προσέγγιση έχει ορισμένους περιορισμούς (Attia J et al 2009, Gibson WT et al 2009), απαιτεί μικρότερα μεγέθη δείγματος και μπορεί να βασιστεί στην υπόθεση, όπως

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
εξετάστηκε (September AV et al 2006, 2007). Δηλαδή έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία  
για τον εντοπισμό και τον έλεγχο υποψήφιων γονιδίων για τραυματισμούς αχίλλειου  
τένοντα με βάση την βιολογική τους λειτουργία και την χρωμοσωμική θέση τους.

Μερικοί ερευνητές ανέφεραν συσχέτιση της ομάδας αίματος ABO με τραυματισμούς  
στον αχίλλειο τένοντα (September AV et al 2006). Επιπλέον, η ομάδα αίματος ABO  
καθορίζεται από ένα μονό γονίδιο που βρίσκεται στο άκρο του βραχίονα του  
χρωμοσώματος 9 (9q34). Επομένως, με βάση τη βιολογική τους λειτουργία και τη  
χρωμοσωμική τους θέση, τα γονίδια COL5A1 και TNC επιλέχθηκαν ως υποψήφια  
γονίδια για τραυματισμούς αχίλλειου τένοντα (Mokone GG et al 2005, 2006). Τα  
γονίδια COL5A1 και TNC κωδικοποιούν την α1 αλυσίδα κολλαγόνου τύπου V και  
τενασκίνης C, αντίστοιχα (September AV et al 2006, 2007). Τα μόρια κολλαγόνου  
τύπου V παρεμβάλλονται στον τένοντα και στα ινίδια του συνδέσμου, όπου πιστεύεται  
ότι, μαζί με άλλες πρωτεΐνες, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ινωδογένεσης  
και στην ρύθμιση της ανάπτυξης ινιδίων (Silver FH et al 2003, Riley G et al 2004, Birk  
DE et al 2001). Η τενασκίνη C, εντοπίζεται κυρίως σε περιοχές υπεύθυνες για  
μετάδοση υψηλών επιπέδων μηχανικής δύναμης εντός των τενόντων και συνδέσμων  
(Chiquet M et al 1999). Η έκφραση του γονιδίου ρυθμίζεται με μηχανικό φορτίο  
(Chiquet M et al 1999, Jarvinen TA et al 2003).

Διαπιστώθηκε ότι ένας GT δινουκλεοτιδικός επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός  
εντός του ιντρονίου 17 του γονιδίου TNC σχετίζεται τόσο με την χρόνια τενοντοπάθεια  
του αχίλλειου τένοντα όσο και με την ρήξη αχίλλειου τένοντα. Οι παραλλαγές που  
περιέχουν 12 και 14 επαναλήψεις GT υπερεκπροσωπήθηκαν σε άτομα με  
οποιοδήποτε τραυματισμό, ενώ οι παραλλαγές που περιείχαν 13 και 17 επαναλήψεις  
υποεκπροσωπήθηκαν. Εκτός από το γονίδιο TNC, ένας BstUI πολυμορφισμός μήκους  
θραύσματος περιορισμού (RFLP) (rs12722) εντός της 3'-αμετάφραστης περιοχής του  
COL5A1 γονιδίου συσχετίστηκε με χρόνια τενοντοπάθεια του αχίλλειου σε  
πληθυσμούς Νότιας Αφρικής (Mokone GG et al 2006) και Αυστραλίας (September AV  
et al 2009). Και στους δύο πληθυσμούς, ο γονότυπος CC υποεκπροσωπήθηκε  
περισσότερο από 2 φορές στους ασθενείς με τενοντοπάθεια. Αν και διερευνήθηκε μόνο  
σε μια μικρή ομάδα, το COL5A1 BstUI RFLP δεν φαίνεται να σχετίζεται με ρήξεις  
τένοντα αχίλλειου (Mokone GG et al 2006). Πιο πρόσφατα, οι Posthumus et al. έδειξαν  
ότι ο γονότυπος CC αυτού του πολυμορφισμού υποεκπροσωπήθηκε σημαντικά σε  
γυναίκες, αλλά όχι σε άνδρες αθλητές με ρήξη ACL. Ο πιθανός ρόλος του τύπου V

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
κολλαγόνου και του Tenascin-C στην ανάπτυξη τραυματισμών μαλακού ιστού πρέπει  
να διερευνηθεί.

### **6.1.3. Άλλα γονίδια μεσοκυττάριας ουσίας**

Πέραν των γονιδίων COL5A1 και TNC οποιοδήποτε άλλο γονίδιο που κωδικοποιεί άλλες ECM πρωτεΐνες, που εμπλέκονται σε παρόμοιες βιολογικές διαδικασίες, όπως το κολλαγόνο τύπου V και η Tenascin-C θα ήταν επίσης ιδανικά υποψήφια γονίδια για μυοσκελετικούς τραυματισμούς μαλακών ιστών. Για παράδειγμα, πρωτεΐνες, όπως ντεκόρνη (Reed CC et al 2002), λουμικάνη (Chakravarti S et al 2002), ινομοντουλίνη (Chakravarti S et al 2002), θρομβοσπονδίνη 2 (Bornstein P et al 2000) και οι τύποι κολλαγόνου XII και XIV (Ezura Y et al 2000, Svensson L et al 2000, Danielson KG et al 1997) ρυθμίζουν την ινωδογένεση και, επομένως, τα γονίδια τους θα μπορούσαν να διερευνηθούν ως γενετικοί δείκτες για τους τραυματισμούς.

Εκτός από τη τενασκίνη C, οι ομοιομερείς τύποι κολλαγόνου XII και XIV, που εκφράζονται σε τένοντες και συνδέσμους, ρυθμίζονται με μηχανική φόρτωση (Chiquet M et al 1999, Nishiyama T et al 1994). Ειδικότερα, η μικρή ισομορφή XIIB-1 του κολλαγόνου τύπου XII εκφράζεται κυρίως σε τένοντες και συνδέσμους (Kania AM et al 1999). Αυτά τα μόρια ανήκουν στην υποοικογένεια κολλαγόνων, που σχετίζονται με ινίδια με διακοπτόμενες τριπλές έλικες (FACIT) (Shaw LM et al 1991, Mayne R et al 1993, Olsen BR et al 1995), οι οποίες πιστεύεται ότι σχηματίζουν διασυνδεδεμένες ινώδεις συνδέσεις και προκαλούν αλληλεπίδραση ινιδίων με άλλα μόρια εξωκυτταρικής και κυτταρικής επιφάνειας (Schuppan D et al 1990, Zhang X et al 1993, Walchli C et al 1994). Παραλλαγές ακολουθίας εντός των γονιδίων COL12A1 και COL14A1, τα οποία κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπων XII και XIV, αντίστοιχα, μεμονωμένα δεν συσχετίστηκαν με την τενοντοπάθεια αχίλλειου (September AV et al 2008). Η απουσία τόσο των σπάνιων γονότυπων CC όσο και GG του COL12A1 BsrI και AluI RFLPs, αντίστοιχα, στα άτομα με ρήξη αχίλλειου τένοντα δικαιολογεί περαιτέρω έρευνα (September AV et al 2008). Ο γονότυπος AA του COL12A1 AluI RFLP έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι υπερεκπροσωπείται σημαντικά σε γυναίκες, αλλά όχι σε άνδρες, με ρήξη ACL (Posthumus M et al).

### **6.1.4. Μεταλλοπρωτεΐνάσες μεσοκυττάριας ουσίας και ADAMTS**

Εκτός από τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες ECM, τα γονίδια που κωδικοποιούν οποιαδήποτε πρωτεΐνη που ρυθμίζει την βιολογία του τένοντα και του

συνδέσμου, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μεσοκυττάριας ουσίας (MMPs), ADAMTSs (Μεταλλοπρωτεάσες ντισιντεγκρίνης με μοτίβο θρομβοσποντίνης τύπου 1), αναστολέας ιστών των μεταλλοπρωτεϊνάσων, αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες και ιντερλευκίνες που εμπλέκονται στην βιολογία του μυοσκελετικού μαλακού ιστού, είναι επίσης ιδανικοί υποψήφιοι (September AV et al 2007). Οι MMPs είναι μια οικογένεια τουλάχιστον 20 διακριτών ενδοπεπτιδασών, που καταλύουν μια πληθώρα υποστρωμάτων σχετιζόμενων με τις ECM και μη ECM (Somerville RP et al 2003). Οι MMPs έχουν σημαντικούς ρόλους σε μια ποικιλία βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της επούλωσης πληγών (Gill SE et al 2008), της αγγειογένεσης (Pepper MS et al 2001) και ρύθμισης διαφόρων τύπων ανακύκλωσης ιστών (Stamenkovic I et al 2003). Αν και τα γονίδια που κωδικοποιούν τις MMPs έχουν χαρτογραφηθεί σε όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα, πολλά διαμορφώνουν ένα σύμπλεγμα στο χρωμόσωμα 11.

Υπάρχουν άφθονα στοιχεία που δείχνουν ότι η έκφραση πολλών MMPs έχει αλλάξει σε κατεστραμμένους τένοντες (Riley GP et al 2005, Magra M et al 2005). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι η έκφραση των MMP3 και MMP13 επηρεάζεται από αλλαγές στην μηχανική φόρτωση στους τένοντες του αχίλλειου και του υπερακάνθιου (Thornton GM et al ). Επιπλέον, τα επίπεδα των MMP2 και MMP7 στον ορό φαίνεται να αυξάνονται σε άτομα με ιστορικό ρήξης αχίλλειου τένοντα (Pasternak B et al), αλλά και σε άτομα που έχει συσσωρευτεί αρθρικό υγρό στα γόνατα από τραυματισμούς ACL, τα οποία έχουν αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης MMP3 (Higuchi H et al 2006).

Η διακύμανση των γονιδίων MMPs έχει συσχετιστεί επίσης με μια ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα και του οισοφάγου (Sauter W et al 2008, Wu J et al 2008), φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Meijer M et al 2007) και εκφυλισμός μεσοσπονδύλιων δίσκων (Kalichman L et al 2008). Όσον αφορά τον τραυματισμό μυοσκελετικών μαλακών ιστών, αποδείχθηκε πρόσφατα ότι τρεις κοινές παραλλαγές εντός του γονιδίου MMP3 (rs679620, rs591058 και rs650108) σχετίζονται με την τενοντοπάθεια του αχίλλειου σε πληθυσμούς της Νότιας Αφρικής (Raleigh SM et al ). Άτομα ομόζυγα για τα αλληλόμορφα που οδηγούν σε τραυματισμό στους παραπάνω τόπους, έχουν τουλάχιστον δύο φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν τενοντοπάθεια του αχίλλειου από τα άτομα που δεν έχουν τέτοιους γονότυπους. Η μελέτη βρήκε ακόμα ότι το αλληλόμορφο G του rs679620



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
αλληλεπίδρασε με το T αλληλόμορφο του rs12722 (εντός το γονίδιο COL5A1) για  
περαιτέρω αύξηση του κινδύνου τενοντοπάθειας (Raleigh SM et al).

Οι ADAMTS είναι μια οικογένεια από 19 δομικά σχετιζόμενες με μεταλλοπρωτεάσες  
ψευδάργυρου που καταλύουν μια σειρά υποστρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των  
πρωτεογλυκανών (Apte SS et al 2004), αρκετών προκολλαγόνων (Apte SS et al 2004),  
θρομβοσπονδίνης 1 και 2 (ADAMTS 1) (Lee NV et al 2006) και παράγοντα Von  
Willebrand (ADAMTS 13) (Jones GC et al 2005). Ένας αριθμός αυξητικών  
παραγόντων και ορμονών είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την έκφραση του γονιδίου  
ADAMTS (Jones GC et al 2005, Porter S et al 2005) και οι ανωμαλίες στους τένοντες,  
που προκαλούνται από διαστρέμματα, αναφέρθηκε ότι επηρεάζουν την έκφραση του  
ADAMTS1 (Smith M Met al 2008).

Μελέτες για την έκφραση μεγάλου αριθμού μεταλλοπρωτεασών,  
(συμπεριλαμβανομένων όλων ADAMTS) σε φυσιολογικό και εκφυλιστικό τένοντα  
του αχίλλειου έχουν αποκαλύψει μείωση στην έκφραση του ADAMTS 5 σε  
τραυματισμένο αχίλλειο σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Jones GC et al 2006). Η ίδια  
μελέτη έδειξε επίσης ότι τα ADAMTS 7 και ADAMTS 13 καταστάθηκαν σε ρήξη  
αχίλλειου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (Jones GC et al 2006). Πρόσφατα η  
παραλλαγή rs4747096 στο γονίδιο ADAMTS14 συσχετίζεται με διάφορους  
φαινοτύπους οστεοαρθρίτιδας σε Καυκάσιους (Rodriguez-Lopez J et al 2009). Αν και  
προτάθηκε ότι οι παραλλαγές γονιδίων ADAMTS πρέπει να θεωρούνται υποψήφιες  
για τραυματισμούς μυοσκελετικών μαλακών ιστών (September AV et al 2007),  
απαιτούνται περαιτέρω γενετικές μελέτες.

## **6.2. Βιταμίνη C και σχηματισμός κολλαγόνου**

Ένας από τους βασικούς ρόλους της βιταμίνης C είναι ως θετικός ρυθμιστής της  
σύνθεσης κολλαγόνου (Heaton et al., 2017, Shaw et al., 2017, Dephillipo et al., 2018).  
Το ασκορβικό οξύ, η κύρια κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης C, είναι ένας  
απαραίτητος συμπάραγοντας στην υδροξυλίωση των υπολειμμάτων προλίνης εντός  
του προκολλαγόνου, και η υδροξυπρολίνη απαιτείται για την σταθεροποίηση του  
χαρακτηριστικού της τριπλής έλικας των ινιδίων κολλαγόνου (Peterkofsky, 1991).  
Κολλαγόνο που συντίθεται απουσία ασκορβικού οξέος υφίσταται ανεπαρκή  
υδροξυλίωση, έχει χαμηλό σημείο τήξεως και δεν σχηματίζει φυσιολογικές ίνες.  
Επιπλέον, η βιταμίνη C εμπλέκεται στην διασταύρωση ινών κολλαγόνου, η οποία

επηρεάζει την μηχανική του λειτουργία, μέσω της ενεργοποίησης της οξειδάσης λυσυλίου και προλυλ και λυσυλο υδροξυλάσες (Shaw et al., 2017). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους έδειξε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης C είχαν ως αποτέλεσμα ισχυρότερη χρώση κολλαγόνου στους ιστούς που εξετάστηκαν (Findik et al., 2016). Συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με τον ρόλο της βιταμίνης C για την βελτίωση του πόνου που σχετίζεται με την θεραπεία από κατάγματα καρπού (Aim et al., 2017) και η σύνθεση κολλαγόνου μετά από μυοσκελετικούς τραυματισμούς (DePhillipo et al., 2018) απέδωσαν ενδεικτικά αποτελέσματα, παρά τα περιορισμένα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία. Ως εκ τούτου, η βιταμίνη C μπορεί να παίζει θεραπευτικό ρόλο στους τραυματισμούς συνδετικού ιστού, οι οποίοι είναι εξαιρετικά συχνοί στους αθλητές.

### **6.2.1. Συμπληρώματα βιταμίνης C και κολλαγόνου για την υγεία του συνδετικού ιστού**

Παράλληλα με τα στοιχεία για τα οφέλη των συμπληρωμάτων βιταμίνης C, η χρήση συμπληρωμάτων κολλαγόνου για πρόληψη και επιδιόρθωση ενός τραυματισμού του συνδετικού ιστού έχει αυξηθεί μεταξύ των αθλητών. Μέχρι πρόσφατα, τα διαθέσιμα στοιχεία ήταν λίγα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων κολλαγόνου ή την πιθανή ανάγκη να καταναλωθούν μαζί με βιταμίνη C για ευεργετικά αποτελέσματα. Μία μελέτη που διεξήχθη το 2017 απέδωσε πληροφορίες που σχετίζονται άμεσα με αυτό το ερώτημα (Shaw et al., 2017). Η μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη παρέμβαση που πραγματοποιήθηκε σε οκτώ υγιείς νεαρούς άνδρες, οι οποίοι κατανάλωναν ένα ποτό που περιείχε 48 mg βιταμίνης C και ένα από τα δύο 5 ή 15 g ζελατίνης ή εικονικού φαρμάκου, 1 ώρα πριν από κάθε μία από τις τρεις καθημερινές συνεδρίες άσκησης 6 λεπτών, για συνολικά 3 ημέρες (Shaw et al., 2017). Οι συμμετέχοντες παρείχαν δείγματα αίματος σε διάφορα χρονικά σημεία, από τα οποία οι συγκεντρώσεις αμινοξέων εμπλουτισμένες σε κολλαγόνο, όπως και προκολλαγόνο, προσδιορίστηκαν. Επιπλέον, οι συγγραφείς ανέπτυξαν μηχανικά συνδέσμους *in vitro* και τους καλλιέργησαν σε ορό από τους συμμετέχοντες για τον έλεγχο σχηματισμού κολλαγόνου, καθώς και μέτρα μηχανικής των συνδέσμων (Shaw et al., 2017). Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση στην παραγωγή κολλαγόνου, με τα συμπληρώματα που περιέχουν 15 g ζελατίνης, με αποτέλεσμα το μεγαλύτερο όφελος. Ενώ η παραγωγή κολλαγόνου απαιτούσε συμπληρώματα τόσο με την βιταμίνη C όσο και με την

ζελατίνη, σημειώθηκαν βελτιώσεις στην μηχανική του συνδέσμου και σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο υποδηλώνοντας ότι η βιταμίνη C, ακόμη και απουσία συμπληρώματος κολλαγόνου, βελτίωσε την διασταύρωση ινών κολλαγόνου και την επακόλουθη λειτουργία του συνδέσμου (Shaw et al., 2017). Μία πιο πρόσφατη μελέτη από την ίδια ομάδα διαπίστωσε τα αποτελέσματα της παροχής συμπληρώματος βιταμίνης C - κολλαγόνου με την μορφή ζελατίνης, υδρολυμένου κολλαγόνου ή συνδυασμού των δύο, με την δόση να αποτελείται από 15 g κολλαγόνου και 48 mg βιταμίνης C. Στην περίπτωση ζελατίνης ή υδρολυμένου κολλαγόνου είχε μορφή ποτού, και στην περίπτωση όπου συνδυάστηκαν και οι δύο μορφή καραμέλας. Οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν ξανά το συμπλήρωμα 1 ώρα πριν από την άσκηση και αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στις συγκεντρώσεις του προκολλαγόνου και των αμινοξέων εμπλουτισμένα σε κολλαγόνο στο αίμα (Lis and Baar, 2019). Οι συγγραφείς παρατήρησαν πάλι αύξηση στο προκολλαγόνο του αίματος και στα αμινοξέα εμπλουτισμένα με κολλαγόνο, αν και οι τάσεις που παρατηρήθηκαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, κάτι το οποίο αποδόθηκε στον μεγάλο βαθμό διακύμανσης μεταξύ των συμμετεχόντων (Lis and Baar, 2019). Συνολικά, αυτές οι μελέτες παρέχουν περιορισμένες, αλλά ενδιαφέρουσες ενδείξεις ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης C, ιδιαίτερα μαζί με το κολλαγόνο, μπορεί να αυξήσει την σύνθεση του κολλαγόνου και πιθανώς να βελτιώσει την μηχανική του συνδέσμου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο κίνδυνο τραυματισμού του συνδετικού ιστού μεταξύ των αθλητών, αλλά περισσότερη έρευνα απαιτείται για να διευκρινιστεί.

### **6.2.2. Γενετική παραλλαγή, βιταμίνη C και τραυματισμοί του συνδετικού ιστού**

Η μεγάλη διατομική παραλλαγή που σημειώθηκε στην μελέτη των Lis και Baar (2019) δείχνει ότι οι παράγοντες που δεν έχουν ληφθεί υπόψη, ενδέχεται να επηρεάζουν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα. Ένας τέτοιος απροσδιόριστος παράγοντας είναι η γενετική διακύμανση μεταξύ των ατόμων. Πράγματι, προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι μια παραλλαγή εισαγωγής – διαγραφής στο γονίδιο GSTT1-1 επηρεάζει τα επίπεδα κυκλοφορίας του ασκορβικού οξέος (Cahill et al., 2009). Το GSTT1-1 κωδικοποιεί μια S-τρανσφεράση γλουταθειόνης που εμπλέκεται στη αναγωγή του αφυδροασκορβικού οξέος σε ασκορβικό οξύ. Το γονίδιο έχει δύο αλληλόμορφα: GSTT1\*0 (μη λειτουργικό) και GSTT1\*1 (λειτουργικό). Σε μια συγχρονική μελέτη σε ενήλικες ηλικίας 20-29 ετών, συσχετίστηκαν ομόζυγα άτομα για την παραλλαγή GSTT1\*0 με

αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης C (όπως προσδιορίζεται από τις συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος στον ορό), όταν η πρόσληψη βιταμίνης C ήταν κάτω από το RDA. Αντίθετα, άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο GSTT1\*1 φάνηκε να προστατεύονται από χαμηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος, ακόμη και αν η πρόσληψη βιταμίνης C ήταν χαμηλότερη από το RDA (Cahill et al., 2009). Αυτή η μελέτη υπογραμμίζει την σημασία της εξέτασης γενετικών παραλλαγών που μπορεί να τροποποιήσουν την σχέση μεταξύ διατροφής και αποτελεσμάτων.

Από όσα γνωρίζουμε, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου - διατροφής που τροποποιούν την σχέση μεταξύ συμπληρωμάτων βιταμίνης C - κολλαγόνου και τραυματισμών συνδετικού ιστού. Ωστόσο, η γενετική μεταβολή επηρεάζει τον κίνδυνο τραυματισμών του συνδετικού ιστού. Για παράδειγμα, η παραλλαγή στο COL5A1 σχετίζεται με την τενοντοπάθεια του αχιλλείου (September et al., 2009). Το γονίδιο α 1 τύπου V κολλαγόνου (COL5A1) κωδικοποιεί την αλυσίδα pro-α1 (V), ένα συστατικό του κολλαγόνου V, το οποίο είναι ένα δομικό στοιχείο του συνδετικού ιστού (September et al., 2009). Αυτό αποτελεί ένα από τα πολλά γονίδια, που εμπλέκονται στον σχηματισμό του κολλαγόνου. Παραλλαγές στο COL5A1 και σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με κολλαγόνο, μαζί με διακύμανση στο GSTT1 και σε άλλα γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της βιταμίνης C, πιθανώς να επηρεάζουν τον σχηματισμό και την δομή του κολλαγόνου και, στη συνέχεια, τα αποτελέσματα των συμπληρωμάτων βιταμίνης C - κολλαγόνου σε συγκεκριμένα άτομα. Απαιτείται περισσότερη έρευνα, ώστε να γίνει περισσότερο κατανοητό πως οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τις αποκρίσεις των αθλητών σε αυτά τα συμπληρώματα, με στόχο την ανάπτυξη στοχευμένων «στρατηγικών» συμπληρωμάτων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου τραυματισμού και την βελτίωση της απόδοσης.

## **Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup>: Εφαρμοσμένη Διατροφογενετική - διατροφικές παρεμβάσεις**

### **7.1 Εισαγωγή**

Καθώς παρατείνεται η ένταση και η διάρκεια της άσκησης παρατηρούνται μία σειρά αλλαγών στο ανθρώπινο σώμα, όπως:

- Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος
- Μεταβολική φθορά ( οξειδωτικό stress)
- Μείωση ολικού σωματικού νερού
- Μείωση μυϊκών και ηπατικών αποθεμάτων γλυκογόνου
- Μείωση λίπους του σώματος

Η αθλητική απόδοση, επίδοση και η ανάνηψη μετά από την άσκηση βελτιώνονται με την βέλτιστη διατροφική υποστήριξη. Οπότε η κατάλληλη επιλογή τροφίμων και υγρών κρίνεται απαραίτητη για την επίτευξη υψηλών επιπέδων απόδοσης και υγείας. Εξετάζοντας τις ενεργειακές ανάγκες που έχει ένας αθλητής σε συνδυασμό με το γονιδιακό του προφίλ, μπορούμε να δώσουμε ωφέλιμες διατροφικές συστάσεις.

### **7.2 Αθλητές Αντοχής**

Οι αθλητές αντοχής έχουν υψηλές απαιτήσεις σε υδατάνθρακες. Η κοινή θέση της Ακαδημίας Διατροφής και Διαιτολογίας (AND), των Διαιτολόγων του Καναδά (DC) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητικής Ιατρικής (ACSM) συνιστά ότι μία άσκηση μέτριας έντασης (1 ώρα /ημέρα) απαιτεί 5– 7g /kg σ.β /ημέρα υδατανθράκων, ενώ άσκηση μέτριας έως υψηλής έντασης (1-3 ώρες /ημέρα) απαιτεί 6-10 g /kg σ.β / ημέρα. Οι αθλητές αντοχής υψηλού επιπέδου με ακραία επίπεδα καθημερινής δραστηριότητας (4–5 ώρες άσκησης μέτριας έως υψηλής έντασης κάθε ημέρα) μπορεί να χρειάζονται έως και 8–12 g /kg σ.β /ημέρα (Jäger R et al 2017).

Συνήθως, οι αθλητές αντοχής δίνουν λιγότερη προτεραιότητα στην πρωτεΐνη σε σύγκριση με τους υδατάνθρακες. Ωστόσο, η επαρκής πρόσληψη πρωτεΐνης και ο χρόνος πρόσληψης είναι ζωτικής σημασίας για κάθε αθλητή, είτε αντοχής είτε δύναμης. Στα αθλήματα υψηλής έντασης και μεγάλης διάρκειας, οι απαιτήσεις σε πρωτεΐνες ιδιαίτερα στο στάδιο της ανάνηψης είναι ιδιαίτερα αυξημένες 1,2 – 1,4 g /kg /μέρα σε σχέση με τις ανάγκες του γενικού πληθυσμού (0.8-1 g /kg σ.β. /μέρα).

Το λίπος, από την άλλη, χρησιμοποιείται λιγότερο από τους αθλητές αντοχής, σε σύγκριση με τους υδατάνθρακες, αλλά αποτελεί μια αξιόλογη πηγή καυσίμου. Συνήθως, ο αθλητής αντοχής προτιμά μια δίαιτα, με βάση τους υδατάνθρακες λόγω των πλεονεκτημάτων σε σχέση με το λίπος, ενώ ορισμένοι ελίτ αθλητές αντοχής έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους στην κετογονική δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (Volek JS et al 2015). Κατά την διάρκεια υψηλού επιπέδου αγώνων αντοχής 6-10 ωρών, το λίπος μπορεί να συνεισφέρει 60-70% των ενεργειακών απαιτήσεων του αθλητή. Συγκεκριμένα, τα λίπη είναι θεμελιώδη συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, διότι παίζουν ρόλο στην σηματοδότηση και μεταφορά, την λειτουργία των νεύρων, την παροχή μόνωσης και ζωτικής προστασίας των οργάνων και αποτελούν την πηγή βασικών διατροφικών λιπαρών οξέων (Trumbo P et al 2002). Οι αθλητές που περιορίζουν χρονικά το λίπος σε < 20% της συνολικής ενέργειάς του, διατρέχουν κίνδυνο χαμηλής πρόσληψης λιποδιαλυτών βιταμινών και καροτενοειδών, βασικών λιπαρών οξέων (λιπαρών οξέων ω-3) (Jäger R et al 2017, Trumbo P et al 2002) και πιθανώς συζευγμένων λινελαϊκών οξέων (CLA).

Η κατανάλωση καφεΐνης είναι ευρέως διαδεδομένη σε όλο τον κόσμο και στους αθλητές όλων των αθλημάτων, λόγω των εργογόνων επιδράσεών της. Η καφεΐνη αυξάνει την ενεργοποίηση των κινητήριων μονάδων (Glaister M et al 2018) και βοηθά στην κινητοποίηση ασβεστίου για την αύξηση της μυϊκής συστολής (Goldstein ER et al 2010). Συστηματικά, η καφεΐνη βοηθά στην οξείδωση των λιπαρών οξέων για παραγωγή ενέργειας (μειώνοντας την εξάρτηση από το γλυκογόνο) και αυξάνει την θερμογένεση (Goldstein ER et al 2010). Όλες οι μετα-αναλύσεις και κριτικές (Glaister M et al 2018, Goldstein ER et al 2010) συνιστούν μια μέτρια δόση καφεΐνης 3-6 mg / kg 30 - 60 λεπτά πριν από την άσκηση για μεγιστοποίηση των επιδράσεων. Αυτή η δοσολογία μπορεί να βελτιώσει την επίδοση της μέγιστης αντοχής και την επαγρύπνηση κατά την διάρκεια αγώνων αντοχής (Goldstein ER et al 2010).

Όσον αφορά τις αντιοξειδωτικές ουσίες (Βιταμίνη C, Βιταμίνη E, β καροτένιο, σελήνιο) παραμένει αμφιλεγόμενο, για το αν η άσκηση αυξάνει τις ανάγκες των αθλητών σε αυτές ή αν η χορήγηση τους αυξάνει την αθλητική απόδοση. Ωστόσο, μια υγιεινή διατροφή για αθλητές, θα πρέπει να περιλαμβάνει ποικιλία αντιοξειδωτικών, ενώ οι υπερφυσιολογικές δόσεις μεμονωμένων αντιοξειδωτικών μπορεί να βλάψουν ή να αποτρέψουν τις προσαρμογές της προπόνησης σε αθλητές αντοχής. Επιπλέον, όταν

έναν αθλητή αντοχής έχει κορύφωση στην απόδοσή του και κύριος στόχος είναι η έγκαιρη ανάρρωση, τότε ένα τρόφιμο ή συμπλήρωμα που περιέχει μια ποικιλία αντιοξειδωτικών (σκούρα μούρα, σκούρα πράσινα φύλλα) μπορεί να βοηθήσει στην επιτάχυνση της ανάκαμψης και την επιστροφή στον ανταγωνισμό (Vitale KC et al 2017). Σε μια έρευνα, ο χυμός κερασιού στα 8–12 oz, δύο φορές την ημέρα (ή 1 oz εάν συμπυκνωθεί), που λαμβάνεται 4-5 ημέρες πριν και 2-3 ημέρες μετά από έναν αγώνα, μπορεί να συμβάλει στην ανάκαμψη (Vitale KC et al 2017).

### **7.3 Αθλητές δύναμης**

Οι αθλητές δύναμης και ισχύος ενδιαφέρονται κυρίως για την αύξηση της δύναμης σε σχέση με το σωματικό βάρος, μέσω κάποιας μορφής προπόνησης αντίστασης. Η βελτιστοποίηση της διατροφικής πρόσληψης για την επίτευξη στόχων εξασφαλίζεται από την ορθολογική κατανομή των θρεπτικών ουσιών, ειδικότερα της πρόσληψης πριν, κατά την διάρκεια και μετά την άσκηση.

Μια μεμονωμένη προπόνηση αντίστασης μπορεί να οδηγήσει σε μειώσεις στα αποθέματα γλυκογόνου μυών έως και 24 - 40% (Koopman et al., 2006; MacDougall et al., 1999; Pascoe, Costill, Fink, Robergs & Zachwieja, 1993; Tesch et al., 1986). Κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν μια πρόσληψη υδατανθράκων εντός του εύρους των 6 g/ kg σ.β. για άνδρες αθλητές δύναμης (Lambert & Flynn, 2002) και πιθανόν λιγότερες για τις γυναίκες (Volek, Forsythe, & Kraemer, 2006). Οι στρατηγικές αποκατάστασης στοχεύουν στην αποκατάσταση των αποθηκών γλυκογόνου των μυών. Γενικές οδηγίες για την αθλητική διατροφή υποστηρίζουν την πρόσληψη υδατανθράκων με ρυθμό 1,0-1,2 g/ kg σ.β. στην άμεση περίοδο μετά την άσκηση (Burke, Kiens, & Ivy, 2004).

Οι γενικές οδηγίες, όσον αφορά την πρόσληψη πρωτεϊνών, προτείνουν στους αθλητές δύναμης να λαμβάνουν περίπου διπλάσιες ποσότητες σε πρωτεΐνη έναντι των καθιστικών ατόμων ή έως 1,6-1,7 g πρωτεΐνης/ kg σ.β./ ημέρα (Phillips, 2004). Η υπέρβαση του ανώτερου εύρους πρόσληψης πρωτεϊνών δεν προσφέρει περαιτέρω όφελος και απλώς προάγει τον αυξημένο καταβολισμό αμινοξέων και την οξείδωση των πρωτεϊνών (Moore et al., 2009). Η πρόσληψη διατροφικής πρωτεΐνης μετά την άσκηση οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης μυϊκών πρωτεϊνών με ταυτόχρονη καταστολή της διάσπασης τους, με αποτέλεσμα μια θετική ισορροπία καθαρής πρωτεΐνης (Phillips, Tang, & Moore, 2009). Η κατάποση ~20 g υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνης μετά την άσκηση αντίστασης φαίνεται να επαρκεί για την μέγιστη διέγερση της σύνθεσης

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
μυϊκής πρωτεΐνης, ενώ ποσότητες που υπερβαίνουν αυτήν την σύσταση οδηγούν στην  
προαγωγή της οξειδωσης των πρωτεϊνών (Moore et al., 2009)

Η συνδυασμένη κατάποση υδατανθράκων και πρωτεϊνών μετά από προπόνηση  
αντίστασης οδηγεί σε πιο ευνοϊκά αποτελέσματα ανάκαμψης, όπως αποκατάσταση των  
αποθηκών μυϊκού γλυκογόνου και του μεταβολισμού των μυϊκών πρωτεϊνών (Miller,  
Tipton, Chinkes, Wolf, & Wolfe, 2003).

Η διατροφική πρόσληψη λίπους αθλητών δύναμης είναι γενικά υψηλότερη από αυτήν  
που συνιστάται για υγιή άτομα (Zello, 2006) και συχνά προέρχεται από πηγές πλούσιες  
σε κορεσμένα λιπαρά (Chen et al., 1989; Faber, Benade, & van Eck, 1986; Faber,  
Spinnler-Benade, & Daubitzer, 1990; Giada et al., 1996), δηλαδή χαρακτηρίζεται  
πιθανώς από μια έμφαση στις ζωικές τροφές κατά την επιδίωξη υψηλότερης  
πρόσληψης πρωτεΐνης (Chen et al., 1989). Αντίθετα, μπορεί να υπάρχουν καταστάσεις,  
στις οποίες μπορεί να υποστηριχθεί υψηλότερη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε  
ακόρεστα λιπαρά για αθλητές δύναμης, οι οποίοι προσπαθούν να επιτύχουν  
ενεργειακές ανάγκες, με έμφαση στην επιλογή τροφίμων χαμηλότερης ενεργειακής  
πυκνότητας στο πλάνο γευμάτων.

Ενώ τα συμπληρώματα πολλαπλών βιταμινών και ανόργανων συστατικών είναι πολύ  
δημοφιλή στους αθλητές, άλλα προϊόντα, όπως σκόνες πρωτεΐνης και ειδικά  
συμπληρώματα αμινοξέων, καφεΐνη και μονοένυδρη κρεατίνη χρησιμοποιούνται  
επίσης συχνά από αθλητές δύναμης (Brill & Keane, 1994; Goston & Correia), 2010;  
Morrison et al., 2004; Nieper, 2005; Sheppard et al., 2000).

Η κρεατίνη (Cr) είναι ένα από τα ευρέως χρησιμοποιούμενα εργογενικά διατροφικά  
βοηθήματα. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα συμπληρώματα κρεατίνης αυξάνουν την  
συγκέντρωση ενδομυϊκής κρεατίνης, ευνοώντας το ενεργειακό σύστημα των  
φωσφαγόνων (ATP-PC), το οποίο μπορεί να εξηγήσει τις παρατηρούμενες βελτιώσεις  
στην απόδοση υψηλής έντασης, που με την σειρά τους οδηγούν σε μεγαλύτερες  
προσαρμογές προπόνησης (Burke, D.G et al 2003, Green, A.L et al 1996). Έχει βρεθεί  
ότι η αποτελεσματική δόση συμπληρώματος Cr είναι 0,3 g /kg σ.β. /ημέρα για 5-7  
ημέρες, ακολουθούμενη από συντηρητική δόση, κατά την περίοδο της προπόνησης,  
0,03 g /kg /ημέρα (συνηθέστερα για 4-6 εβδομάδες) (Hall, M et al 2013), αυξάνει την  
συγκέντρωση ενδομυϊκής φωσφοκρεατίνης (PCr), ευνοώντας τον μεταβολισμό  
φωσφαγόνου (Baker, J.S et al 2010). Ομοίως, το συμπλήρωμα Cr έχει αποδειχθεί ότι



αυξάνει τον ρυθμό αναπλήρωσης γλυκογόνου, το οποίο βοηθάει τους αθλητές που εκτελούν ασκήσεις με παρατεταμένη υπομέγιστη προσπάθεια (65-75% VO<sub>2</sub>max) (Van Loon et al 2004) ή συμμετέχουν σε επαναλαμβανόμενες ασκήσεις υψηλής έντασης (Bemben, M.G et al 2001, Yanez-Silva et al 2017), σε σχέση στον αερόβιο και αναερόβιο μεταβολισμό, αντίστοιχα.

#### **7.4 Εμπλεκόμενα γονίδια στις διατροφικές συστάσεις αθλητών αντοχής - δύναμης**

Πολλά γονίδια που εμπλέκονται στον ενεργειακό μεταβολισμό επηρεάζουν τον τρόπο που ο οργανισμός αντιδρά σε διαφορετικά είδη και διαφορετικές ποσότητες υδατανθράκων. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις του γονιδίου ApoE καθορίζουν, εάν οι περισσότεροι ή οι λιγότεροι υδατάνθρακες στη διατροφή μας είναι καλύτεροι για τα επίπεδα της χοληστερόλης μας. Η μετάλλαξη ApoE4 συνδέεται με τον υψηλότερο ρυθμό σχηματισμού των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας “κακής χοληστερόλης” (LDL), οπότε και οι φορείς της είναι επιρρεπείς σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης LDL. Σε αντίθεση, η μετάλλαξη ApoE2 συνδέεται με τον χαμηλότερο ρυθμό σχηματισμού της LDL και οι φορείς της συνήθως έχουν χαμηλότερα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Λόγω της διαφοράς στην ταχύτητα σχηματισμού της LDL, οι φορείς της ApoE4 είναι καλύτερα προσαρμοσμένοι στην διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ενώ οι φορείς της ApoE2 είναι καλύτερα προσαρμοσμένοι σε διατροφή χαμηλή σε υδατάνθρακες και υψηλή σε λιπαρά. Έχει επίσης ανακαλυφθεί σε επίπεδο γονιδίου, ότι οι AGP (rs699) και IRS2 (rs1805097) SNP δείχνουν σημαντική σχέση με υπέρβαρα άτομα. Οι παραλλαγές rs699, rs1805097 και rs17817449 συσχετίστηκαν σημαντικά με τον Δ.Μ.Σ. και η παραλλαγή του UCP3 rs1800849 με περιφέρεια μέσης. Είναι επομένως σημαντικό στους αθλητές να παρακολουθούνται αυτά τα SNPs, ώστε να μην υπερβαίνουν σε ένα γεύμα τις θερμίδες. Σε αθλητές που κατέχουν τον γονότυπο AA του γονιδίου FTO στο rs1558902, συστήνεται περισσότερο μια δίαιτα που χαρακτηρίζεται από κατανάλωση μέτρια έως υψηλής ποσότητας πρωτεΐνης.

Άτομα που κατέχουν τον γονότυπο TT του TCF7L2 φαίνεται να επωφελούνται από μία διατροφή, που χαρακτηρίζεται από χαμηλό ποσοστό λίπους (20-25%) (Grau K et al 2010), ενώ άτομα με γονότυπο CC πρέπει να αποφεύγουν δίαιτες χαμηλού λίπους (Mattei J et al 2012), προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η σύνθεση του σώματος για βέλτιστη αθλητική απόδοση.

Ωστόσο, ο καθένας μας αντιδρά διαφορετικά στην καφεΐνη και αυτό βασίζεται στο γενετικό μας προφίλ. Το γονίδιο που εμπλέκεται με την κατανάλωση καφεΐνης, κυρίως, είναι το CYP1A2, που κωδικοποιεί ένα ηπατικό ένζυμο κρίσιμο για τον μεταβολισμό της. Μια μετάλλαξη του γονιδίου αυτού, προκαλεί το συγκεκριμένο ένζυμο του ήπατος να μεταβολίζει την καφεΐνη πιο αποτελεσματικά. Περίπου το 10% του γενικού πληθυσμού φέρει το γονίδιο με αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου. Έτσι, αυτοί οι αθλητές που έχουν «ταχύ» μεταβολισμό της καφεΐνης (με AA γονότυπο), μπορούν να καταναλώνουν καφεΐνη ημερησίως και να απολαμβάνουν τα οφέλη της, ενώ οι αθλητές που φέρουν το γονίδιο με CC γονότυπο έχουν «αργό» μεταβολισμό της καφεΐνης και θα πρέπει να καταναλώνουν λιγότερη καφεΐνη ή καθόλου.

Επιπροσθέτως, ανάλογα με τις γονιδιακές μεταλλάξεις μεταβάλλονται και οι ανάγκες των αθλητών στα αντιοξειδωτικά. Μια μετάλλαξη του γονιδίου SOD, καθιστά τους φορείς της σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων, σχετικών με την χαμηλή αποτοξίνωση του οργανισμού. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω, όταν οι φορείς έχουν χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών και θα πρέπει να λαμβάνουν περισσότερα αντιοξειδωτικά σε σχέση με τους μη-φορείς της μετάλλαξης. Περίπου το 63% του γενικού πληθυσμού φέρει αυτή την μετάλλαξη και η αυξημένη κατανάλωση αντιοξειδωτικών στην διατροφή τους είναι απαραίτητη. Επιπλέον, μεταλλάξεις στο γονίδιο GPX1, το οποίο σχηματίζει ένα από τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά ένζυμα για τον οργανισμό, και αποτελεί, μαζί με το SOD, ασπίδα προστασίας για το DNA και τα κύτταρα έναντι των ελευθέρων ριζών, επηρεάζουν σημαντικά την διαδικασία αποτοξίνωσης του οργανισμού και λαμβάνεται υπόψιν στον εξατομικευμένο έλεγχο αναγκών σε αντιοξειδωτικά.

Επιπλέον, μια μελέτη σύγκρινε τις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις συμπληρωμάτων κρεατίνης στην απόδοση στην άσκηση σε άνδρες αθλητές ανάλογα με τους γονότυπους στο γονίδιο AMPD1. Κατά την διάρκεια της πειραματικής περιόδου, 21 ποδοσφαιριστές ανατέθηκαν τυχαία, είτε σε ομάδες συμπληρωμάτων κρεατίνης (n = 11), είτε σε δεξτρόζη (εικονικό φάρμακο) (n = 10). Η καλύτερη ανταπόκριση στην κρεατίνη παρουσιάστηκε από τα άτομα με γονότυπο AMPD1 CC. Οι αυξήσεις στις σχετικές τιμές VO<sub>2</sub>max ήταν σημαντικά υψηλότερες (p = 0,052) στους φορείς γονότυπου AMPD1 CT (n = 3, 2,94 ± 0,59 mL/ kg σ.β /min) από τους φορείς γονότυπου AMPD1 CC ( n = 8, 0,03 ± 0,01 mL/ kg σ.β /min), ενώ ακόμα βρέθηκε μείωση της συσσώρευσης γαλακτικού στο αίμα (L (max)) στον γονότυπο AMPD1 CT κατά [0,84

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφολογική και Διατροφολογική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση  
 $\pm 0,05 \text{ mmol x L (-1)}$ ] και αύξηση κατά  $[0,63 \pm 0,17 \text{ mmol x L (-1)}$ ] ( $p = 0,034$ ) στον  
γονότυπο AMPD1 CC .

## 7.5 Διατροφικές παρεμβάσεις για αποκατάσταση τραυματισμών

Υπάρχουν πολλές διατροφικές στρατηγικές, με σκοπό την βελτίωση των αρνητικών συνεπειών της ακινητοποίησης των μυών και της μειωμένης δραστηριότητας, λόγω τραύματος. Ο σημαντικότερος παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται, κατά την διάρκεια της ακινητοποίησης του μυός, είναι η αποφυγή διατροφικών ανεπαρειών. Πιθανές ανεπάρκειες σε ενέργεια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία θα επηρεάσουν αρνητικά κατά σειρά την διαδικασία ίασης της πληγής, την δύναμη των τενόντων, την επιβάρυνση της σωματικής κατάστασης του αθλητή, με αποτέλεσμα την απώλεια του μυϊκού ιστού. Κατά την ανάρρωση θα πρέπει να είναι πρωταρχικός στόχος η επίτευξη της καλύτερης κατάστασης του αθλητή προς επιστροφή στην προπόνηση. Ωστόσο, κατά την διάρκεια της διαδικασίας ίασης, η ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται (τάξεως 15-50%), σε περίπτωση που το τραύμα είναι σοβαρό. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η συνολική αύξηση των ενεργειακών αναγκών, λόγω φλεγμονής του τραυματισμένου άκρου.

Καθώς μια υπέρμετρη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης θα επηρεάσει αρνητικά την διαδικασία ίασης, απαιτείται η διατήρηση ενεργειακού ισοζυγίου. Πιο συγκεκριμένα, απαιτούνται αυξημένες πρωτεϊνικές ανάγκες επειδή:

- Μειωμένη μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση οδηγεί σε μείωση της μυϊκής μάζας.
- Η σύνθεση κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών επηρεάζει τις διαδικασίες επούλωσης.
- Εάν η πρόσληψη πρωτεΐνης βασιστεί σε ποσοστιαίο υπολογισμό, λόγω πιθανής μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, τότε θα καταλήξουμε σε μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης κατά απόλυτη τιμή.

Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες παρατηρείται :

1. Αρνητική επίδραση στον μυϊκό μεταβολισμό από την μείωση της πρωτεϊνικής πρόσληψης σε σχέση με τη συνήθη υψηλή (από  $>1,5\text{g/kg ΣΒ}$  σε  $0,8\text{g/kg ΣΒ}$ ).
2. Δραστηκή μείωση στην πρόσληψη πρωτεΐνης φαίνεται να οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

Υπό αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, αυτή η απώλεια αζώτου αφορά σχεδόν εξολοκλήρου τους μύες.

3. Πρόσληψη ~2,3g πρωτεΐνης /ημέρα /kg ΣΒ φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της μυϊκής απώλειας συγκριτικά με ~1g πρωτεΐνης /ημέρα /kg ΣΒ.
4. Σε ακινητοποίηση, η αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης από 1g στα 1,6g /kg ΣΒ δεν μείωσε την μυϊκή απώλεια.

Επιπλέον, παρακάτω παρατίθενται ένα μοτίβο της πρόσληψης πρωτεϊνών, όπου:

- Σε υγιείς χωρίς τραυματισμό μύες ~20-25g πρωτεΐνης ανά γεύμα μεγιστοποιεί την μυϊκή πρωτεϊνική σύνθεση σε κατάσταση ηρεμίας και άσκησης.
- Υπό τραυματισμό, η αντίσταση στις αναβολικές διεργασίες λόγω ακινητοποίησης και μειωμένης σωματικής δραστηριότητας, πιθανόν αυξάνει τις πρωτεϊνικές ανάγκες για μεγιστοποίηση της πρωτεϊνοσύνθεσης (30-45g πρωτεΐνης ανά γεύμα).
- Φαίνεται πως η συνολική μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση κατά την διάρκεια της ημέρας βελτιστοποιείται, όταν η ποσότητα της πρωτεΐνης είναι ισοδύναμα κατανεμημένη.

### 7.5.1 Διατροφικές παρεμβάσεις βάση γονιδίων

Ένα άλλο εξίσου σημαντικό μακροθρεπτικό συστατικό, το οποίο συμβάλλει στην αποκατάσταση των αθλητών μετά από τραυματισμό είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα. Η έλλειψη σε αυτό διαταράσσει την επούλωση του τραύματος και καθυστερεί την αποκατάσταση. Για τον λόγο αυτό, διακρίνεται για τις αντιφλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, την αυξημένη απόκριση στην μυϊκή πρωτεϊνοσύνθεση λόγω αλλαγών στην λιπιδική σύσταση της μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων με επακόλουθο την διαφορετική αναβολική σηματοδότηση, ενώ ακόμα πολλά τρόφιμα (πχ σκουμπρί, σολομός κλπ) έχουν υψηλά επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων. Επίσης, η χρήση συμπληρώματος ιχθυελαίου ως μέσο μείωσης της φλεγμονής κρίνεται σημαντική, αλλά με προσοχή εξαιτίας μίας αρνητικής επίδρασης της υψηλής πρόσληψης ιχθυελαίων κατά την φάση της αποκατάστασης. Συμπερασματικά, αποδεικνύεται ως μη καληκτική σύσταση όσον αφορά την δόση σε τραυματισμένους αθλητές, ενώ επίσης η συμπληρωματική πρόσληψη ιχθυελαίων οδηγεί σε όφελος ως

προς την μυϊκή απώλεια κατά την καταβολική φάση, αν και δεν φαίνεται να συμβάλει στην μυϊκή υπερτροφία κατά τη φάση της αποκατάστασης.

Οι αθλητές με τον γονότυπο GG ή GC του γονιδίου PPAR $\gamma$ 2 στο rs1801282 έχει αποδειχθεί ότι επιδεικνύουν αυξημένη απόκριση απώλειας βάρους, όταν καταναλώνουν > 56% του συνολικού λίπους από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs), σε σύγκριση με άτομα με γονότυπο GG ή GC που καταναλώνουν < 56% του συνολικού λίπους από MUFAs. Επίσης, φορείς του αλληλομόρφου A με κατανάλωση <~ 15% της ενέργειας από SFA είχαν υψηλότερη διατροφική αναλογία PUFA: SFA, χωρίς σημαντικές διαφορές στην WC και στον ΔΜΣ, μεταξύ αυτών και των φορέων με τον γονότυπο TT του rs9939609 (Phillips CM et al 2012). Έτσι, εξάγονται συμπεράσματα στην διατροφική συμβουλευτική, που επηρεάζει την σύνθεση του σώματος (ειδικά το κοιλιακό λίπος) και τον ΔΜΣ. Οι αθλητές με τον γονότυπο TA ή AA του FTO μπορεί να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συσσώρευσης υπερβολικού κοιλιακού λίπους. Όμως, ένας αθλητής μπορεί να μετριάσει αυτόν τον κίνδυνο, στοχεύοντας να καταναλώσει < 10% ενέργειας από SFA και > 4% ενέργειας από PUFAs, με αποτέλεσμα την αναλογία PUFA: SFA τουλάχιστον 0,4 (Phillips CM et al 2012). Αυτό είναι πολύ σημαντικό για αθλητές αντοχής, που προσπαθούν να διατηρήσουν την μάζας σώματος και το σωματικό λίπος σε χαμηλά επίπεδα (O'Connor H et al 2011). Οι δρομείς και οι ποδηλάτες απόστασης επωφελούνται από ένα χαμηλό ενεργειακό κόστος κίνησης και μια ευνοϊκή αναλογία βάρους προς επιφάνεια για την απαγωγή θερμότητας.

Όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά (μέταλλα, ιχνοστοιχεία) είναι απαραίτητα για την αθλητική απόδοση και θα πρέπει να λαμβάνονται σύμφωνα με τα RDAs. Πιο αναλυτικά, συμμετέχουν στην μεταβολική παραγωγή ενέργειας, σύνθεση αιμοσφαιρίνης, διατήρηση της οστικής υγείας, ενίσχυση της άμυνας και στην αντιοξειδωτική προστασία. Η διατροφή των αθλητών είναι συχνά «φτωχή» σε ασβέστιο, βιταμίνη D, βιταμίνη A, κτλ.

Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν τις σημαντικότερες διαιτητικές πηγές ασβεστίου με τα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά να συμμετέχουν σε μικρότερο ποσοστό. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για ενήλικες είναι 800 mg/ημέρα και μπορεί να καλυφθεί με: 1 ποτήρι γάλα/30 γρ γραβιέρα/30 γρ σαρδέλες.

Άτομα που ήταν ομόζυγα για το αλληλόμορφο G του GC (rs7041) και το αλληλόμορφο C του GC (rs4588) παρουσίασαν μικρό αυξημένο κίνδυνο κατάγματος οστού. Ωστόσο, σε συμμετέχοντες με χαμηλή διατροφική πρόσληψη ασβεστίου (<1,09 g / ημέρα) και που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο G του rs7041 και το αλληλόμορφο C του rs4588, υπήρχε 42% αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε σύγκριση με άλλους γονότυπους. Αντίστοιχα, ο σολομός, τα λευκά ψάρια, η πέστροφα, η ιππόγλωσσα και το γάλα αποτελούν διατροφικές πηγές της βιταμίνης D, με την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για ενήλικες να κυμαίνεται στα 15μg/ημέρα. Οι γονότυποι GG ή GA του CYP2R1 (rs10741657) και GC (rs2282679) συσχετίστηκαν σημαντικά με την κατάσταση της βιταμίνης D. Φορείς με τον γονότυπο GG ή GA του CYP2R1 (rs10741657) είχαν σχεδόν τέσσερις φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D, ενώ με τον γονότυπο GG του γονιδίου GC (rs2282679) είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D σε σύγκριση με αυτούς με τον γονότυπο TT (Slater NA et al 2017). Τέλος, ο ερυθρός τόνος, το σκληρό κατσικίσιο τυρί, τα αυγά, το σκουμπρί, τα καρότα και η γλυκοπατάτα είναι οι κυριότερες πηγές της βιταμίνης A με 800μg/ ημέρα, την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη. Η παραλλαγή rs11645428 στο γονίδιο BCMO1 επηρεάζει τα επίπεδα καροτενοειδών στο κυκλοφορούν πλάσμα, επηρεάζοντας την μετατροπή των διατροφικών προβιταμινών A σε δραστικές μορφές βιταμίνης A στο λεπτό έντερο (Ferrucci L et al 2009). Τα άτομα με τον γονότυπο GG είναι αναποτελεσματικά σε αυτήν την μετατροπή και πιθανόν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης A (Lietz G et al 2012). Έτσι, αυτά τα άτομα θεωρούνται ελαχίστως ανταποκρινόμενα στην διατροφική β-καροτίνη.

## **Συμπεράσματα**

Ολοκληρώνοντας την παρούσα ανασκόπηση θεωρείται αξιοσημείωτη η σημαντικότητα της χρήσης των γενετικών πληροφοριών, ώστε να ανακαλυφθεί πως τα διάφορα θρεπτικά συστατικά αλληλεπιδρούν με τα γονίδια και παράλληλα πως επηρεάζουν την υγεία και την αθλητική απόδοση.

Ανάλογα με τον τρόπο ζωής και τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα είναι εφικτή είτε η ενεργοποίηση είτε η απενεργοποίηση των γονιδίων οδηγώντας σε επιγενετικές αλλαγές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός τέτοιου είδους ερεθίσματος αποτελεί η άσκηση. Η μεθυλίωση του DNA και η μετα-μεταφραστική τροποποίηση των ιστονών είναι οι κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί ελέγχου που έχουν χαρακτηριστεί μέχρι σήμερα υπό πειραματικές συνθήκες. Οι πρώτες μελέτες έχουν καθορίσει ρόλους για οξείες μειώσεις στη μεθυλίωση του DNA και αυξήσεις στην ακετυλίωση της ιστόνης ως συντελεστές της απόκρισης στην άσκηση. Επιπλέον, πρόσθετες μελέτες αναφέρουν ότι η ρύθμιση των κατηγοριών IIa HDACs είναι σημαντική στις προσαρμογές στην άσκηση. Επιπροσθέτως, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάζουν συστηματικά τις επιδράσεις του τρόπου άσκησης, της έντασης και της διάρκειας κατά την εξέταση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ επιγενετικών μηχανισμών για την παροχή κατευθυντήριων γραμμών συσχέτισης άσκησης-επιγενετικής.

Πιο συγκεκριμένα, στα προαναφερθέντα δεδομένα παρέχονται στοιχεία που υποστηρίζουν την ιδέα ότι η φυσική απόδοση του ανθρώπου μπορεί να επηρεαστεί από γενετικά προφίλ, ειδικά στα σπορ ισχύος/δύναμης και αντοχής. Συχνά η εκτίμηση των ατομικών χαρακτηριστικών με βάση μόνο τις μετρήσεις των δεικτών φυσικής αντοχής και δύναμης είναι αδύνατη. Οι γενετικές πληροφορίες είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την επίδειξη των χαρακτηριστικών ενός ατόμου. Ωστόσο, απαιτείται μεγάλη προσοχή, ώστε αυτές οι πληροφορίες να ερμηνευθούν κατάλληλα, με σκοπό την πιο εξειδικευμένη προσέγγιση των προπονητών κατά την διάρκεια της προπόνησης βάσει των γενετικών πληροφοριών, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού του περιεχομένου, του όγκου και έντασης της προπόνησης αναλόγως το άτομο και κατά συνέπεια την πρόβλεψη του προπονητικού αποτελέσματος. Επομένως, τα δεδομένα αυτά έχουν σαν στόχο την συνολική αύξηση της αθλητικής απόδοσης ως απόρροια της βελτίωσης ατομικών χαρακτηριστικών όπως αντοχής και δύναμης.

Στην συνέχεια, αξίζει να τονιστεί ένα πολύ σύνθημα φαινόμενο στον αθλητισμό, που αφορά τους τραυματισμούς, καθώς εύκολα μπορεί να οδηγήσουν σε παραγκωνισμό ενός καλού αθλητή. Η σύνδεση της αθλητικής γενετικής με την διατροφογενετική θα μπορέσει να δώσει στοιχεία που στο μέλλον θα χρησιμοποιηθούν από γιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας για την ανάπτυξη εξατομικευμένων προγραμμάτων προπόνησης και παράλληλα την μείωση του κινδύνου τραυματισμού, αλλά ακόμη και θεραπευτικές αγωγές για πιο επιτυχημένη και γρηγορότερη αποκατάσταση. Για παράδειγμα μελέτες γενετικής συσχέτισης αποδεικνύουν ότι οι αλλαγές αλληλουχίας εντός των τριών γονιδίων (TNC, COL5A1 και MMP3) οδηγούν σε χρόνια τενοντοπάθεια αχίλλειου και εντοπίζουν γενετικές παραλλαγές στα άτομα που έχουν την προδιάθεση για συγκεκριμένους τραυματισμούς μυοσκελετικών μαλακών μορίων είτε οξείες είτε υπέρχρησης. Επίσης, η παραλλαγή εντός του γονιδίου TNC σχετίζεται με ρήξεις αχίλλειου τένοντα, ενώ παραλλαγές αλληλουχίας στα γονίδια COL1A1, COL5A1 και COL12A1 έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με ρήξεις του χιαστού συνδέσμου και εξάρσεις ώμων. Επιπλέον, όλα τα γονίδια που περιέχουν παραλλαγές αλληλουχίας και κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται άμεσα σε βιολογικές διεργασίες εντός τενόντων και συνδέσμων, σχετίζονται με τραυματισμούς στον μαλακό ιστό.

Όσον αφορά τους επιπρόσθετους μοριακούς μηχανισμούς που ενδέχεται να προδιαθέτουν σε μυοσκελετικούς τραυματισμούς μαλακού ιστού, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι ορισμένες θέσεις CpG εντός προαγωγέων των γονιδίων MMP3, MMP13 και ADAM4TS αυξάνουν την λειτουργία τους και την έκφραση αυτών των πρωτεϊνών μετά την υπομεθυλίωση DNA σε οστεοαρθρικά χονδροκύτταρα.

Από την άλλη πλευρά έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη C βοηθά στην θεραπεία των τραυματισμών του συνδετικού ιστού. Παράλληλα τα οφέλη της δράσης της βιταμίνης C αυξάνονται, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με συμπληρώματα κολλαγόνου, σχετικά με την πρόληψη και επιδιόρθωση τραυματισμού του συνδετικού ιστού, καθώς ακόμη την βελτιστοποίηση της μηχανικής αντοχής αυτού. Ωστόσο παραλλαγές στο COL5A1 και σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με κολλαγόνο, αλλά και παραλλαγές στο γονίδιο GSTT1 και σε άλλα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της βιταμίνης C, πιθανόν να επηρεάσουν τον σχηματισμό και την δομή του κολλαγόνου και κατ' επέκταση την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης C-κολλαγόνου.



Προς το παρόν, υπάρχουν λίγες μελέτες συσχέτισης γονιδίων-διατροφής που έχουν διεξαχθεί σε υψηλού επιπέδου αθλητές. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα στον ορό και οι διατροφικές προσλήψεις πολλών θρεπτικών ουσιών και βιοδραστικών τροφίμων μπορούν να επηρεάσουν την συνολική υγεία, την σύνθεση του σώματος, οδηγώντας σε σημαντικά τροποποιητικά αποτελέσματα στην αθλητική απόδοση. Πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι η καφεΐνη συμβάλλει στην αύξηση στην αντοχή, μέσω δοκιμών που δείχνουν τις τροποποιητικές επιδράσεις των γενετικών παραλλαγών με τα αποτελέσματα της αθλητικής απόδοσης. Έτσι λοιπόν, είναι πιο εφικτός ο σχεδιασμός προσαρμοσμένων διατροφικών συστάσεων για την βελτίωση άμεσων και έμμεσων παραγόντων που επηρεάζουν την αθλητική απόδοση.

Μελλοντικές έρευνες συμπεριλαμβανομένων των μελετών συσχέτισης αλληλουχιών ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) σε μεγάλες ομάδες αθλητών με περαιτέρω επανάληψη θα συμβάλει ουσιαστικά στην ανακάλυψη μεγάλου αριθμού των αιτιωδών γενετικών παραλλαγών, που θα εξηγήσουν την απόκριση του αθλητή στην διατροφή και την άσκηση.

## **Βιβλιογραφία-Αναφορές**

### **Επιστημονικές δημοσιεύσεις**

1. Jan Weyerstraγγ, Kelly Stewart, Anke Wesselius, Maurice Zeegers,  
Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status - A Meta-Analysis,  
Journal of Science and Medicine in Sport, Volume 21, Issue 2, 2018, Pages 213-220,  
ISSN 1440-2440,

<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.06.012>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1440244017304760>

2. Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohemy A. Sport Nutrigenomics:  
Personalized Nutrition for Athletic Performance. Front Nutr. 2019;6:8. Published  
2019 Feb 19. doi:10.3389/fnut.2019.00008

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389634/#B1>

3. Hans Hoppeler, Deciphering  $\dot{V}O_{2,max}$ : limits of the genetic approach, Journal of  
Experimental Biology 2018 221: jeb164327 doi: 10.1242/jeb.164327 Published 31  
October 2018

<https://jeb.biologists.org/content/221/21/jeb164327.long>

4. Żychowska M, Kochanowicz A, Kochanowicz K, Mieszkowski J, Niespodziński B,  
Sawczyn S. Effect of Lower and Upper Body High Intensity Training on Genes  
Associated with Cellular Stress Response. Biomed Res Int. 2017;2017:2768546.  
doi:10.1155/2017/2768546

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447314/>

5. McGee SL, Walder KR. Exercise and the Skeletal Muscle Epigenome. Cold Spring  
Harb Perspect Med. 2017;7(9):a029876. Published 2017 Sep 1.  
doi:10.1101/cshperspect.a029876

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580508/?fbclid=IwAR0Hg4dFmp21Kmb8GslmEzko4\\_d23Ir79BpCUaXNVI0yARiWh5oqGlvrmHU](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580508/?fbclid=IwAR0Hg4dFmp21Kmb8GslmEzko4_d23Ir79BpCUaXNVI0yARiWh5oqGlvrmHU)

6. Rezapour, S., Shiravand, M. and Mardani, M. (2018), Epigenetic changes due to physical activity. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, Volume 65, Issue 6, Pages 761-767.

<https://doi.org/10.1002/bab.1689>

[https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bab.1689?saml\\_referrer](https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bab.1689?saml_referrer)

7. Haas JD, Brownlie TIV. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *The Journal of Nutrition*, Volume 131, Issue 2, February 2001, Pages 676S–690S, Published: 01 February 2001

<https://doi.org/10.1093/jn/131.2.676S>

<https://academic.oup.com/jn/article/131/2/676S/4686866>

8. Clenin G, Cordes M, Huber A, Schumacher YO, Noack P, Scales J, et al. . Iron deficiency in sports—definition, influence on performance and therapy. *Swiss Med Wkly*. (2015) 145:w14196. Published: 19.10.2015

<https://doi.org/10.4414/smw.2015.14196>

<https://smw.ch/article/doi/smw.2015.14196>

9. Palatini P, Ceolotto G, Ragazzo F, Dorigatti F, Saladini F, Papparella I, et al. . CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *Journal of Hypertension*: August 2009 - Volume 27 - Issue 8 - p 1594-1601

[https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2009/08000/CYP1A2\\_genotype\\_modifies\\_the\\_association\\_between.14.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2009/08000/CYP1A2_genotype_modifies_the_association_between.14.aspx)

10. Soares RN, Schneider A, Valle SC, Schenkel PC. The influence of CYP1A2 genotype in the blood pressure response to caffeine ingestion is affected by physical activity status and caffeine consumption level. *Vascular Pharmacology* Volume 106, July 2018, Pages 67-73

<https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.03.002>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189117301350?via%3Dihub>

11. Hunter AM, St Clair Gibson A, Collins M, Lambert M, Noakes TD. Caffeine ingestion does not alter performance during a 100-km cycling time-trial performance. in *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, Volume 12: Issue 4 Pages: 438–452

<https://doi.org/10.1123/ijsnem.12.4.438>

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

12. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Aug; 211(3): 245–257. Published: 2010 Jun 9

[10.1007/s00213-010-1900-1](https://doi.org/10.1007/s00213-010-1900-1)

13. Begas E, Kouvaras E, Tsakalof A, Papakosta S, Asproдини EK. *In vivo* evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomedical Chromatography* published: 15 January 2007

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bmc.736>

14. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *European Journal of Clinical Pharmacology* volume 63, pages537–546(2007) Published: 17 March 2007

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-007-0288-2>

15. Czarnewski P, Das S, Parigi SM, Villablanca EJ. Retinoic acid and its role in modulating intestinal innate immunity. *Nutrients* 2017 Jan; 9(1): 68. Published: 2017 Jan 13

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295112/>

16. Palidis DJ, Wyder-Hodge PA, Fookan J, Spering M. Distinct eye movement patterns enhance dynamic visual acuity. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0172061. Published: 2017 Feb 10

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302791/>

17. Lietz G, Lange J, Rimbach G. Molecular and dietary regulation of beta,beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 (BCMO1). *Archives of Biochemistry and Biophysics* Volume 502, Issue 1, 1 October 2010, Pages 8-16

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003986110002602?via%3Dihub>

18. Ferrucci L, Perry JR, Matteini A, Perola M, Tanaka T, Silander K, et al. . Common variation in the beta-carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet*. Published: 2009 Feb 13

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668002/>

19. Lietz G, Oxley A, Leung W, Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the beta-carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A

Πτυχιική Εργασία Γιάννης Μωραίτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

conversion efficiency in female volunteers. *The Journal of Nutrition*, Volume 142, Issue 1, January 2012, Pages 161S–165S, Published: 23 November 2011

<https://academic.oup.com/jn/article/142/1/161S/4743467>

20. Garvican LA, Saunders PU, Cardoso T, Macdougall IC, Lobigs LM, Fazakerley R, et al. . Intravenous iron supplementation in distance runners with low or suboptimal ferritin. *Medicine & Science in Sports & Exercise*: February 2014 - Volume 46 - Issue 2 - p 376-385

[https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2014/02000/Intravenous\\_Iron\\_Supplementation\\_in\\_Distance.21.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2014/02000/Intravenous_Iron_Supplementation_in_Distance.21.aspx)

21. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet.* (1994) Aug;7(4):551.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7951330/>

22. Curro M, Di Mauro D, Bruschetta D, D'Amico F, Vecchio M, Trimarchi F, et al. Influence of MTHFR polymorphisms on cardiovascular risk markers in elite athletes. *Clinical Biochemistry* Volume 49, Issues 1–2, January 2016, Pages 183-185

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000991201500394X?via%3Dihub>

23. Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, Hata H, Urrutia TF, Alamilla A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *The Journal of Nutrition*, Volume 133, Issue 5, May 2003, Pages 1272–1280, Published: 01 May 2003

<https://academic.oup.com/jn/article/133/5/1272/4616755>

24. Dinc N, Yucel SB, Taneli F, Sayin MV. The effect of the MTHFR C677T mutation on athletic performance and the homocysteine level of soccer players and sedentary individuals. *J Hum Kinet.* Published: 2016 Jun 1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260551/>

25. Marjot T CJ, Ryan JD. What is HFE haemochromatosis?. *British Journal of Hospital Medicine* Vol. 77, No. 6 Published Online:7 Jun 2016

[https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2016.77.6.C91?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2016.77.6.C91?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)

26. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry.* 2012 Jul 24; 51(29): 5705–5724. Published online 2012 Jul 9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572738/>

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

27. Recalcati S, Minotti G, Cairo G. Iron regulatory proteins: from molecular mechanisms to drug development. *Antioxidants & Redox Signaling* Vol. 13, No. 10  
Published Online:6 Oct 2010

[https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2009.2983?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2009.2983?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

28. Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB, Taft TN, Anderson JJ. Athletic performance and vitamin D. *Medicine & Science in Sports & Exercise*: May 2009 - Volume 41 - Issue 5 - p 1102-1110

[https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2009/05000/Athletic\\_Performance\\_and\\_Vitamin\\_D.17.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2009/05000/Athletic_Performance_and_Vitamin_D.17.aspx)

29. Garcia M, Martinez-Moreno JM, Reyes-Ortiz A, Suarez Moreno-Arrones L, Garcia AA, Garciacaballero M. Changes in body composition of high competition rugby players during the phases of a regular season; influence of diet and exercise load. *Nutricion Hospitalaria* 2014;29(4):913-921

<http://www.aulamedica.es/nh/pdf/7227.pdf>

30. Vidoni ML, Pettee Gabriel K, Luo ST, Simonsick EM, Day RS. Relationship between homocysteine and muscle strength decline: the baltimore longitudinal study of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Mar; 73(4): 546–551. Published online 2017 Aug 22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861846/>

31. Benyamin B, Ferreira MA, Willemsen G, Gordon S, Middelberg RP, McEvoy BP, et al. . Common variants in Tmprss6 are associated with iron status and erythrocyte volume. *Nat Genet*. 2009 Nov; 41(11): 1173–1175. Published online 2009 Oct 11

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135421/>

32. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. . Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; 358:221-230 Published: January 17, 2008

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073286?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa073286?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

33. Soranzo N, Spector TD, Mangino M, Kuhnel B, Rendon A, Teumer A, et al. . A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. *Nat Genet*. 2009 Nov; 41(11): 1182–1190. Published online 2009 Oct 11.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108459/>

34. Reardon TF, Allen DG. Iron injections in mice increase skeletal muscle iron content, induce oxidative stress and reduce exercise performance. *Experimental Physiology* Volume94, Issue6 June 2009 Pages 720-730 First published: 14 May 2009

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/expphysiol.2008.046045>

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

35. Braakhuis AJ. Effect of vitamin C supplements on physical performance. *Current Sports Medicine Reports*. 11(4):180–184, JULY/AUGUST 2012

<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=22777327>

36. Shaw G, Lee-Barthel A, Ross ML, Wang B, Baar K. Vitamin C-enriched gelatin supplementation before intermittent activity augments collagen synthesis. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jan; 105(1): 136–143. Published online 2016 Nov 16.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5183725/>

37. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American college of sports medicine joint position statement. nutrition and athletic performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*: March 2016 - Volume 48 - Issue 3 - p 543-568

[https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2016/03000/Nutrition\\_and\\_Athletic\\_Performance.25.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2016/03000/Nutrition_and_Athletic_Performance.25.aspx)

38. Larson-Meyer DE, Willis KS. Vitamin D and athletes. *Current Sports Medicine Reports*. 9(4):220-226, JULY-AUGUST 2010

<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=20622540>

39. Barker T, Schneider ED, Dixon BM, Henriksen VT, Weaver LK. Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. *Nutr Metab (Lond)*. 2013; 10: 69. Published online 2013 Dec 6

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029611/>

40. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17; 376(9736): 180–188. Published online 2010 Jun 10

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086761/>

41. Yucha C, Guthrie D. Renal homeostasis of calcium. *Nephrol Nurs J*. (2003) 30:621–6; quiz 627–8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730782/>

42. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26: 229–250.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441939/>

43. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, et al. . Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991 Apr;5(7):2093-8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010061/>

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

44. Elsayy G, Abdelrahman O, Hamza A. Effect of choline supplementation on rapid weight loss and biochemical variables among female taekwondo and judo athletes. *J Hum Kinet.* 2014 Mar 27; 40: 77–82. Published online 2014 Apr 9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4096089/>

45. Kohlmeier M, da Costa KA, Fischer LM, Zeisel SH. Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 1; 102(44): 16025–16030. Published online 2005 Oct 18.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1276051/>

46. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 83, Issue 2, February 2006, Pages 260–274, Published: 01 February 2006

<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/2/260/4649901>

47. Knapik JJ. The importance of physical fitness for injury prevention: part 2. *J Spec Oper Med.* (2015) 15:112–5.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125174/>

48. Nascimento M, Silva D, Ribeiro S, Nunes M, Almeida M, Mendes-Netto R. Effect of a nutritional intervention in Athlete's body composition, eating behaviour and nutritional knowledge: a comparison between adults and adolescents. *Nutrients.* 2016 Sep; 8(9): 535. Published online 2016 Sep 7

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037522/>

49. Goss AM, Goree LL, Ellis AC, Chandler-Laney PC, Casazza K, Lockhart ME, et al. . Effects of diet macronutrient composition on body composition and fat distribution during weight maintenance and weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jun; 21(6): 1139–1142. Published online 2013 May 13

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3735822/>

50. Merritt DC, Jamnik J, El-Sohemy A. FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. *Genes Nutr.* 2018; 13: 4. Published online 2018 Feb 20.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819260/>

51. D Lifanov, Effect of creatine supplementation on physical performance are related to the AMPD1 and PPARG genes polymorphisms in football players, *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2014 Jun;100(6):767-76.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25665401/>

52. Gary Slater, Stuart M. Phillips, Nutrition guidelines for strength sports: Sprinting, weightlifting, throwing events, and bodybuilding. Published online: 09 Jun 2011\



Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02640414.2011.574722>

53. Kenneth Vitale, Andrew Getzin, Nutrition and Supplement Update for the Endurance Athlete: Review and Recommendations. *Nutrients*. 2019 Jun; 11(6): 1289. Published online 2019 Jun 7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628334/>

## **Συγγράμματα-βιβλία**

7. Sports, Exercise, and Nutritional Genomics: Current Status and Future Directions  
Edited by Debmalya Barh, Ildus I. Ahmetov, Academic Press; 1st edition (September 11, 2019)

125 London Wall, London EC2Y 5AS, United Kingdom

525 B Street, Suite 1650, San Diego, CA 92101, United States

50 Hampshire Street, 5th Floor, Cambridge, MA 02139, United States

The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, United Kingdom

8. Genetics and Sports 2nd, revised and extended edition, Volume Editors: Michael Posthumus, Malcolm Collins, Cape Town (South Africa), 2016, Karger Publisher

9. Nutrigenomics and Nutrigenetics in Functional Foods and Personalized Nutrition,  
Lynnette R. Ferguson, 9 August 2013, Boca Raton, CRC Press

10. PRINCIPLES OF NUTRIGENETICS AND NUTRIGENOMICS Fundamentals  
of Individualized Nutrition, Edited by Raffaele De Caterina, J. Alfredo Martinez,  
Martin Kohlmeier, Academic Press, Published Date: 19th September 2019

125 London Wall, London EC2Y 5AS, United Kingdom

525 B Street, Suite 1650, San Diego, CA 92101, United States

50 Hampshire Street, 5th Floor, Cambridge, MA 02139, United States

The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, United Kingdom

## **ΕΤΑΙΡΙΕΣ**

1. DNANUTRICOACH by Dr. Valentini Konstantinidou

Υπηρεσίες εξατομικευμένης πρόληψης μέσω διατροφής και τρόπου ζωής

<https://www.dnanutricoach.com/el/>

Πτυχιακή Εργασία Γιάννης Μωραΐτης & Γιώργος Χρυσοβαλάντης Μαρινόπουλος  
Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική για την βέλτιστη αθλητική απόδοση

2.Sports Nutrition & Advice Μιχάλης Μακρυλλός Msc

Επιστημονική Ομάδα Λόγω διατροφής

<https://www.mmakrillos.gr/>