

## The Association between GNB3 Gene Polymorphism and Endurance Sports: A Systematic Review and Meta-analysis

Masoud Rahmati<sup>1\*</sup>, Narges Faramarziyan<sup>2</sup>, Rahim Mirnasouri<sup>1</sup>, Mostafa Bahrami<sup>3</sup>

- 1- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khoramabad, Iran
- 2- M.Sc., Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khoramabad, Iran
- 3- Ph.D., Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khoramabad, Iran

\*Corresponding Address: Postal Code: 3715873514. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khoramabad, Iran  
Email: Rahmati.mas@lu.ac.ir

Received: 15/Aug/2015, Accepted: 06/Oct/2015

### Abstract

**Objectives:** Although several studies have examined the association between gene polymorphism GNB3 and endurance exercise, the results are inconsistent. This systematic review and meta-analysis aims to summarize the relationship between GNB3 C825T polymorphism and endurance exercise performance.

**Methods:** We searched all studies published until January 31, 2015 in databases PubMed, Google Scholar, Embase, Medline, Science Direct and SID. From ten studies of gene polymorphisms GNB3 and endurance exercise, we selected three studies for the meta-analysis.

**Results:** No significant association existed between GNB3 polymorphism and endurance exercise in the T versus C allelic model (OR: 1.127; 95% CI: 0.877, 1.448; P=0.349), TT versus CC additive model (OR: 1.316; 95% CI: 0.900, 1.924; P=0.157), TT + CT versus CC dominant model (OR: 1.098; 95% CI: 0.856, 1.408; P=0.464), and the TT versus CT + CC recessive model (OR: 0.520; 95% CI: 0.520, 1.111; P=0.157).

**Conclusion:** The results showed that the GNB3 gene polymorphism was not associated with improving the performance of elite athletes in endurance sports. However, further studies would be needed in different ethnicities.

**Keywords:** GNB3, Endurance sport, Meta-analysis, Polymorphism

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol. 18 (2015-2016), No.3, Pages: 1-13

# ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی: یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز

مسعود رحمتی<sup>۱\*</sup>، نرگس فرامرزیان<sup>۲</sup>، رحیم میرنصوری<sup>۱</sup>، مصطفی بهرامی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
 ۲- دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران  
 ۳- دانش آموخته دکتری تخصصی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران

\*آدرس نویسنده مسئول: ایران، خرم آباد، کد پستی: ۴۷۱۵۸۷۳۵۱۴، دانشگاه لرستان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی  
 Email: Rahmati.mas@lu.ac.ir

پذیرش مقاله: ۹۴/۰۷/۱۴

دریافت مقاله: ۹۴/۰۵/۲۴

## چکیده

**هدف:** اگر چه چندین مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی را بررسی کرده‌اند، اما نتایج به دست آمده از این مطالعات ضد و نقیض است. این مرور سیستماتیک و متاآنالیز با هدف جمع‌بندی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن C825TGNB3 و ورزش استقامتی انجام شد. **مواد و روش‌ها:** تمام مطالعات منتشر شده تا تاریخ ۳۱ فوریه ۲۰۱۵ با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar، Science direct، Medline، Embase، SID و جستجو شد. از میان ۱۰ مطالعه‌ای که ارتباط پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی را گزارش کرده بودند، ۳ مطالعه برای متاآنالیز انتخاب شد. **نتایج:** تجزیه و تحلیل آماری هیچ ارتباط معنی داری را بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در مدل آلی T vs C ( $OR=1/11$ ،  $CI=0/863$ ،  $P=0/428$ )، مدل جمعی TT vs CC ( $OR=1/316$ ،  $CI=0/900$ ،  $P=0/14$ )، مدل غالب TT+CT vs CC ( $OR=1/098$ ،  $CI=0/856$ ،  $P=0/464$ ) و مدل مغلوب TT vs CT+CC ( $OR=0/760$ ،  $CI=0/520$ ،  $P=0/111$ )،  $P=0/157$ ) نشان نداد. **نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که پلی مورفیسم ژن GNB3 با بهبود عملکرد ورزشکاران نخبه استقامتی در ارتباط نیست. با این حال به مطالعات بیشتری در نژادهای مختلف نیاز است.

کلیدواژگان: پلی مورفیسم، ورزش استقامتی، ژن GNB3، متاآنالیز

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۸، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۴، صفحات: ۱-۱۳

## مقدمه

ژنتیک ورزشی شاخه نسبتاً جدیدی از علم است که به طور رسمی در سال ۱۹۸۰ ظاهر شد [۱]. این شاخه با فیزیولوژی انسان و بیوشیمی در ارتباط است و در حال حاضر آزمون‌های ژنتیک مولکولی بر اساس تکنولوژی DNA به طور فعال در حوزه ژنتیک ورزشی برای ارزیابی استعداد انسان به

ویژگی‌های بدنی مختلف استفاده می‌شود. برای مثال مشخص شده که تعدادی از ژن‌ها با ویژگی‌های سرعت، توان و عملکرد استقامتی در ارتباط است [۲، ۳]. ورزشکاران ممکن است به طور ذاتی نسبت به عملکرد اختصاصی استعداد داشته باشند [۴]. مطالعات نشان می‌دهد توانایی ورزشکار توسط هر دو

### پلی مورفیسم GNB3 و ورزش استقامتی

اگزون ۱۰ نوکلئوتید گوانین متصل به پروتئین  $\beta$  که زیر واحد G $\beta$ 3 از G پروتئین‌ها را رمزگذاری می‌کند، توسط سیفرت (Siffert) و همکاران در سال ۱۹۹۸ توصیف شد [۲۰]. آلل 825T با جایگزینی اتصال ژن و تشکیل یک شکل کوتاه شده اما فعال زیر واحد  $\beta$ 3 و با افزایش فعالیت پروتئین G در ارتباط است. این پلی مورفیسم منجر به یک اتصال کوتاه شده (G $\beta$ 3) می‌شود که در آن نوکلئوتیدهای ۴۹۸-۶۲۰ از اگزون ۹ حذف می‌شود. محصول C825T GNB3، ۴۱ اسید آمینه کوچک‌تر از نوع آلل وحشی 825C را تولید می‌کند [۲۰]. این پلی مورفیسم با اختلالات چند ژنی از جمله فشار خون در ارتباط است و به نظر می‌رسد که یک پیشنهاد برای توضیح تنوع انسان در فنوتیپ‌های ورزشی باشد [۲۱، ۲۲]. پلی مورفیسم C825T GNB3 یک نقش جزئی در ضربان قلب و تنظیم چاقی بدن در سیاه پوستان، به علاوه در پاسخ فشار خون استراحتی به تمرین استقامتی در زنان سیاه پوست را بازی می‌کند [۲۳] و با  $VO_{2max}$  در غیر ورزشکاران در ارتباط است [۲۴]. اخیراً فراوانی بالاتری از ژنوتیپ TT در ورزشکاران نخبه استقامتی اسرائیلی نسبت به دوندگان سرعت گزارش شده است [۲۵]. در حالی که در مطالعه‌ای دیگر، هیچ اختلافی در فراوانی ژنوتیپ و آلل در کشورهای اسرائیل و اسپانیا وجود نداشت [۲۶]. علاوه بر این؛ گزارش‌ها در خصوص اثر متقابل بین پلی مورفیسم C825TGNB3 و ورزش هوازی متناقض است [۲۳، ۲۷، ۲۸]. همچنین هیچ ارتباطی بین جایگاه پلی مورفیسم C825TGNB3 در ورزشکاران نخبه لهستانی وجود نداشت [۲۹]. به طور کلی، نتایج مطالعات بالا نشان می‌دهد که در برخی مطالعات وجود پلی مورفیسم GNB3 C825T با استقامت بدنی ورزشکاران همراه است و در برخی از مطالعات نیز نتایج متناقضی گزارش شده است. با توجه به این نتایج متناقض، در پژوهش حاضر با استفاده از روش متآنالیز، ژنی که بر عملکرد استقامتی تأثیر می‌گذارد و احتمال تبدیل شدن فرد به یک ورزشکار نخبه را افزایش می‌دهد بررسی شد.

عوامل ژنتیکی و محیطی تعیین می‌شود [۵]. این موضوع محققین را بر آن داشته است تا به مطالعه عمیق نشانه‌ها و جایگاه‌های ژنتیکی مختلف در رابطه با عملکرد بدنی یا فنوتیپ‌های وابسته به سلامت بپردازند. سرانجام نتایج مطالعات انجام شده نشان‌دهنده آن بود که وراثت می‌تواند به میزان تقریباً ۶۶ درصد موفقیت ورزشکار را پیش‌بینی کند [۶، ۷]. کارآیی دویدن،  $VO_{2max}$  (Maximal Oxygen Consumption) و آستانه لاکتات (Lactate Threshold)، از اجزا کلیدی تعیین‌کننده عملکرد استقامتی به شمار می‌روند [۸]. عملکرد ورزشکار در ورزش‌های استقامتی تحت تأثیر عوامل متعددی نظیر تن سنجی، بیومکانیکی، فیزیولوژیکی، متابولیکی، رفتاری، روانی و اجتماعی قرار می‌گیرد. تأثیر عوامل محیطی بر عملکرد استقامتی به درستی به اثبات رسیده است [۹]. به علاوه؛ مطالعات قبلی محققان حاضر نیز نشان داده است که ورزش و فعالیت بدنی قادر به تغییر در سطح بیان ژن‌های فرد نیز هست. برای مثال ژن‌هایی نظیر KIF5B [۱۰]، CDK5 (Cyclin-Dependent Kinase5) GSK3B، Kinase-3 Beta [۱۱، ۱۲]، داینکین (Dynactin) [۱۳] و KIF1B [۱۴] به سطوح مختلف فعالیت بدنی پاسخ داده‌اند. این در حالی است که مطالعات انجام شده در این خصوص نشانگر اثر ژنتیکی در دامنه بین ۲۵ درصد تا ۴۵ درصد برای پیش‌بینی  $VO_{2max}$  و ترکیب بدن بوده است [۱۵-۱۷]. اما با توجه به ماهیت پلی ژنیک فنوتیپ‌های عملکرد استقامتی، تبیین جزء ژنتیکی این ویژگی‌ها توسط تنوع توالی DNA در تنها چند ژن غیر ممکن است. بنابراین این موضوع محققین را بر آن داشته است تا به شناسایی جایگاه‌های ژنتیکی متعدد و مرتبط با عملکرد استقامتی بپردازند [۱۸]. یک ژن کاندید، ژن Guanine Nucleotide Binding Protein Beta (GNB3 Polypeptide 3) است. ژن GNB3 یکی از ۵ ژن رمزگذاری شده برای زیر واحد بتا از پروتئین G است که در ژنوم انسان شناسایی شده است [۱۹]. عملکرد پلی مورفیسم C825T [rs 5443] در

## مواد و روش‌ها

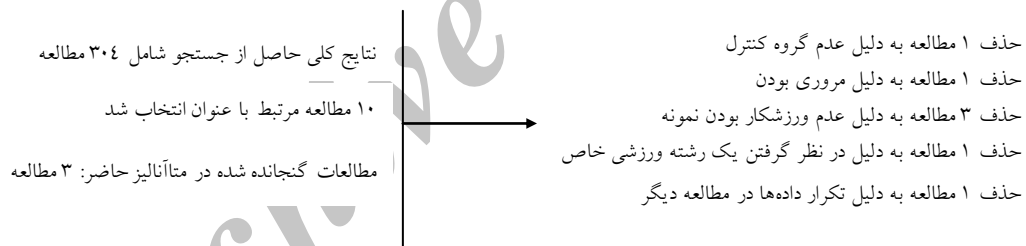
## روش جستجوی مقالات

در این بررسی جستجو در پایگاه‌های داده‌های Embase، Google Scholar، Science direct، PubMed، Medline با هدف یافتن منابع مرتبط انجام شد. برای یافتن مقالات منتشر شده در مجلات پژوهشی کشور، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (Scientific Information Database: SID) بررسی شد. فهرست منابع مورد استفاده در تمامی مقالات و گزارش‌های مرتبطی که در جستجوی الکترونیک فوق یافت شد، به شکل دستی ارزیابی شد تا سایر منابع احتمالی نیز پیدا شود. کلید واژه‌های مورد استفاده برای جستجوی منابع از پایگاه عناوین موضوعی پزشکی MESH انتخاب شد و عبارت بود از: GNB3 در ترکیب با "polymorphism" یا "mutation" یا "variant" و در ترکیب با "endurance sport". از جستجو در

پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی کشور مطالعه‌ای یافت نشد. به همین دلیل کلیه مطالعات انجام شده به زبان انگلیسی که تا تاریخ ۳۱ فوریه ۲۰۱۵ به چاپ رسیده بود، بررسی شد.

## معیار انتخاب مقالات

مقالات با ویژگی‌های زیر برای انجام متاآنالیز انتخاب شد: (۱) مقالات اصیل پژوهشی، (۲) مطالعاتی که ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی را در جمعیت بزرگسالان بررسی کرده بود؛ (۳) مطالعاتی که فراوانی آلل و ژنوتیپ را به طور مجزا برای افراد ورزشکار و گروه کنترل گزارش کرده بود و (۴) مطالعاتی که پلی‌مورفیسم ژن GNB3 را به عنوان متغیر مستقل اصلی در نظر گرفته بود. از بین ۳۰۴ مقاله حاصل از جستجو، ۱۰ مطالعه مرتبط با عنوان برای ورود به مطالعه حاضر انتخاب شد.



شکل ۱ دیاگرام چگونگی انتخاب مقالات

برای انجام متاآنالیز در بخش ورزشی انتخاب شد (شکل ۱).

## استخراج داده‌ها

اطلاعات مربوط به نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار، کشور محل اجرای مطالعه، حجم نمونه، سن، جنس شرکت‌کنندگان، روش نمونه‌گیری، فراوانی آلل و ژنوتیپ از گروه‌های کنترل و نمونه، روش اندازه‌گیری پلی‌مورفیسم ژن GNB3 از مقالات استخراج شد (جدول ۱ و ۲). مقالات به چاپ رسیده از اینون

## معیار خروج مقالات

مطالعات انتخاب شده به صورت دقیق‌تر بررسی شد. مطالعاتی که به صورت مروری انجام شده بود [۳۰] یا نمونه آن‌ها از بین ورزشکاران انتخاب نشده بود [۲۳، ۲۴، ۲۷] یا این که نمونه آن‌ها از بین یک ورزش خاص انتخاب شده بود [۳۱] و همچنین تکرار مطالعاتی که با داده‌های قبلی صورت گرفته بود [۳۲] از متاآنالیز حذف شد. در نهایت ۳ مطالعه که نمونه آن‌ها از ورزشکاران نخبه استقامتی استفاده شده بود [۲۵، ۲۶، ۲۹]،

### پلی مورفیسیم GNB3 و ورزش استقامتی

فراوانی آلل و ژنوتیپ را به صورت کلی گزارش شده است. به همین دلیل در این مطالعه فراوانی آلل و ژنوتیپ به طور کلی برای هر دو جنس در نظر گرفته شد.

(Eynon) و همکاران [۲۵] و سوزاک (Sawczuk) و همکاران [۲۹] فراوانی آلل و ژنوتیپ را به صورت مجزا برای زنان و مردان بررسی کرده‌اند. اما در مطالعه رویز (Ruiz) و همکاران [۲۶]

جدول ۱ اطلاعات استخراج شده از مطالعات

| شماره | نویسنده اول مقاله | سال  | نوع مطالعه                   | حجم نمونه                          | سن                                      | کشور مورد مطالعه | جمعیت مورد مطالعه | نمونه مورد آزمایش | روش اندازه‌گیری |
|-------|-------------------|------|------------------------------|------------------------------------|---|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| ۱     | اینون [۲۵]        | ۲۰۰۹ | هم‌گروهی (Cohort)            | ورزشکار استقامتی: ۷۴ و کنترل: ۲۳۴  | ۳۵/۹±۱۲/۲                               | اسرائیل          | اسرائیل           | سرم               | PCR-RFLP        |
| ۲     | رویز [۲۶]         | ۲۰۱۱ | هم‌گروهی                     | ورزشکار استقامتی: ۱۷۴ و کنترل: ۳۴۰ | ورزشکاران استقامتی: ۲۰-۳۹، کنترل: ۱۹-۳۲ | اسرائیل          | اسپانیا           | سرم               | PCR-RLFP        |
| ۳     | سوزاک [۲۹]        | ۲۰۱۴ | موردی - شاهدی (Case control) | ورزشکار استقامتی: ۱۲۳ و کنترل: ۳۵۴ | ورزشکاران: ۱۹-۴۱، کنترل: ۱۹-۲۳          | لهستان           | لهستان            | سرم               | PCR             |

جدول ۲ فراوانی ژنوتیپ و آلل در ورزشکاران و گروه کنترل

| نویسنده اول مقاله | فراوانی ژنوتیپ ورزشکاران |    |    | فراوانی ژنوتیپ گروه کنترل |     |     |
|-------------------|--------------------------|----|----|---------------------------|-----|-----|
|                   | TT                       | CT | CC | TT                        | CT  | CC  |
| اینون [۲۵]        | ۱۴                       | ۳۵ | ۲۵ | ۲۰                        | ۱۲۴ | ۹۰  |
| رویز [۲۶]         | ۲۳                       | ۹۴ | ۵۷ | ۳۹                        | ۱۶۹ | ۱۳۲ |
| سوزاک [۲۹]        | ۹                        | ۵۵ | ۵۹ | ۲۹                        | ۱۷۰ | ۱۵۵ |

ثابت (Fixed-effects model) استفاده شد [۳۳]. سوگیری در چاپ مقالات (Publication bias) با استفاده از ارزیابی چگونگی نمودارهای قیفی (Funnel plot) رسم شده بررسی شد. ارزیابی‌های نمودارهای قیفی نامتقارن به وسیله آزمون رگرسیون نامتقارن Egger's و آزمون Begg's انجام شد [۳۴]. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری STATA (نسخه ۱۲) صورت گرفت. سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

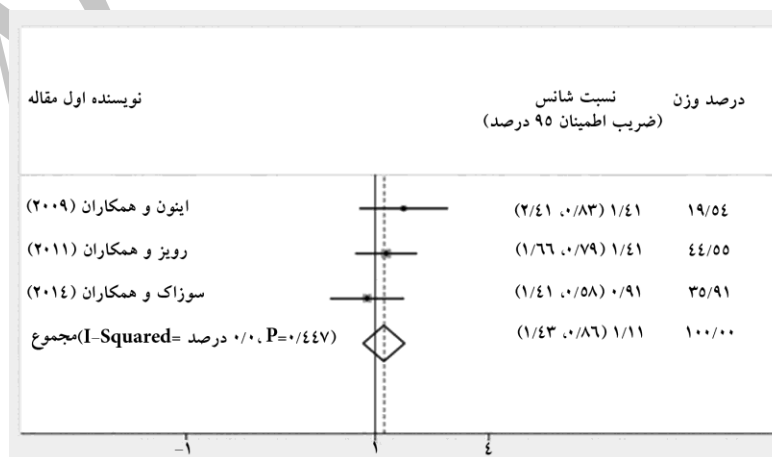
در مجموع ۳۰۴ مقاله با استفاده از ترکیب متفاوت کلید واژه‌ها از جستجو در پایگاه داده‌های Medline, Embase

### تجزیه و تحلیل آماری

در این متاآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن GNB3 و ورزش استقامتی با استفاده از مدل آللی (T vs C)، مدل جمعی (TT vs CC)، مدل غالب (TT+CT vs CC) و مدل مغلوب (TT vs CT+CC) بررسی شد [۳۳]. آلل‌ها و ژنوتیپ‌های بین افراد ورزشکار و گروه کنترل با استفاده از نسبت شانس (Odd Ratio) با ضریب اطمینان (Confidence Interval) ۹۵ درصد بررسی شد. برای تعیین هتروژنیته (Heterogeneity) مطالعات از آزمون‌های chi-square و I square استفاده شد. (شواهد برای هتروژنیته  $P < 0.05$ ، ۵۰ درصد  $I^2 >$ ). بین مطالعات در هر چهار مدل ژنتیکی ناهمگنی مشاهده نشد، در این صورت از مدل آثار

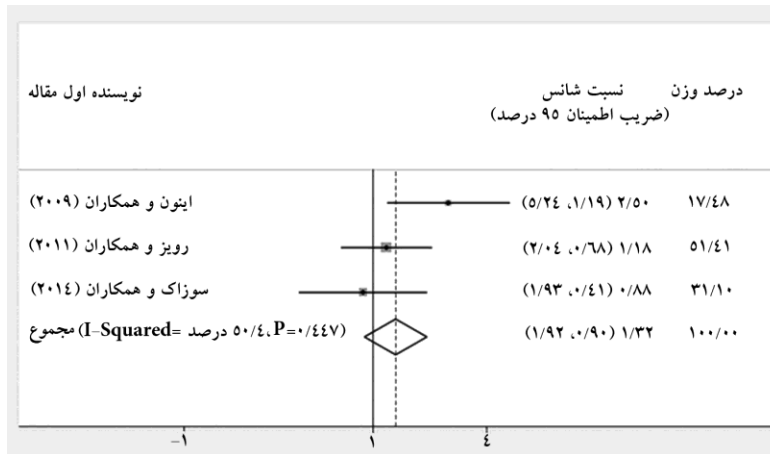
استقامتی ( $OR= 1/0.98$  و  $CI= 0.856, 1/1.408$ ) درصد و  $P= 0.464$  ارتباط معنی داری وجود نداشت. البته با توجه به نمودار که فاصله اطمینان برای نسبت شانس یک را در بر می گیرد، می توان نتیجه گرفت که حامل های ژنوتیپ  $TT+CT$  در ژن  $GNB3$  با عملکرد ورزشکاران استقامتی در ارتباط نیست. هتروژنتی بین مطالعات معنی دار نبود ( $I^2= 19$  درصد و  $P= 0.291$ ). همچنین شکل ۵ ارتباط بین پلی مورفیسم ژن  $GNB3$  و ورزش استقامتی را در مدل مغلوب نشان می دهد. با توجه به مدل آثار ثابت در مدل مغلوب  $TT vs CT+CC$  ( $OR= 0.760$  و  $CI= 0.520, 1/1.11$ ، درصد و  $P= 0.157$ ) هم رابطه معنی داری وجود نداشت. هتروژنتی بین مطالعات نیز معنی دار نبود ( $I^2= 50.4$  درصد و  $P= 0.133$ ). هیچ مدرکی مبنی بر وجود سوگرایی مربوط به چاپ مقالات برای مطالعاتی که ارتباط بین پلی مورفیسم ژن  $GNB3$  و ورزش استقامتی را بررسی کرده بود، به دست نیامد. از طرح کیف های  $Begg$  و آزمون  $Egger$  برای ارزیابی تورش چاپ مقاله استفاده شد. نتایج آزمون  $Begg$  نیز در هر چهار مدل ژنتیکی معنی دار نبود (مدل آلی  $P= 0.813$ ، مدل جمعی  $P= 0.943$ ، مدل غالب  $P= 0.982$  و مدل مغلوب  $P= 0.943$ ) (شکل های ۶ تا ۹). نبود سوگیری انتشار در هر چهار مدل ژنتیکی (مدل آلی  $P= 0.754$ ، مدل جمعی  $P= 0.867$ ، مدل غالب  $P= 0.939$  و مدل مغلوب  $P= 0.867$ ) در این متاآنالیز با استفاده از آزمون  $Egger$  تأیید شد.

پس از حذف مطالعاتی که با موضوع مرتبط نبود، ۱۰ مطالعه در رابطه با عملکرد ورزشی و پلی مورفیسم ژن  $GNB3$  برای گام بعدی بازبینی شد که ۳ مقاله اطلاعات لازم برای انجام متاآنالیز را دارا بود. همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، ارتباط معنی داری بین آلل  $T$  و عملکرد استقامتی در مدل آلی  $T vs C$  ( $OR= 1/1.1$  و  $CI= 0.873, 1/1.428$ ، درصد و  $P= 0.414$ ) وجود نداشت. نظر به این که فاصله اطمینان برای نسبت شانس کلی یک را در بر می گیرد، آلل  $T$  با بهبود عملکرد ورزشکاران استقامتی در ارتباط نیست. با توجه به شاخص  $chi-square$  و  $I$  square ناهمگنی بین مطالعات معنی دار نبود ( $I^2= 0.0$  درصد و  $P= 0.447$ ). با توجه به همگن بودن مطالعات از مدل آثار ثابت استفاده شد. علاوه بر این؛ شکل ۳ ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ  $TT$  در مدل جمعی  $TT vs CC$  و عملکرد استقامتی ( $OR= 1/3.16$  و  $CI= 0.900, 1/9.24$ ، درصد و  $P= 0.157$ ) را نشان می دهد. با توجه به شاخص  $chi square$  و  $square$  هتروژنتی معنی دار نبود ( $I^2= 50.4$  درصد و  $P= 0.133$ ) به دلیل همگنی مطالعات از مدل آثار ثابت استفاده شد که این مدل هم تفاوت معنی داری را نشان نداد. شکل ۴ ارتباط بین پلی مورفیسم ژن  $GNB3$  و ورزش استقامتی را در مدل غالب نشان می دهد. در مدل غالب  $TT+CT vs CC$  بین حامل های ژنوتیپ  $TT+CT$  و عملکرد

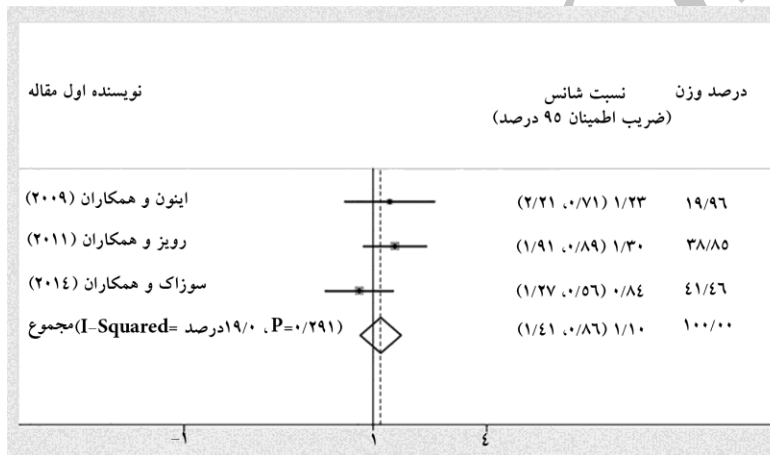


شکل ۲ نمودار جنگلی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن  $GNB3$  و عملکرد استقامتی در مدل آلی  $T vs C$

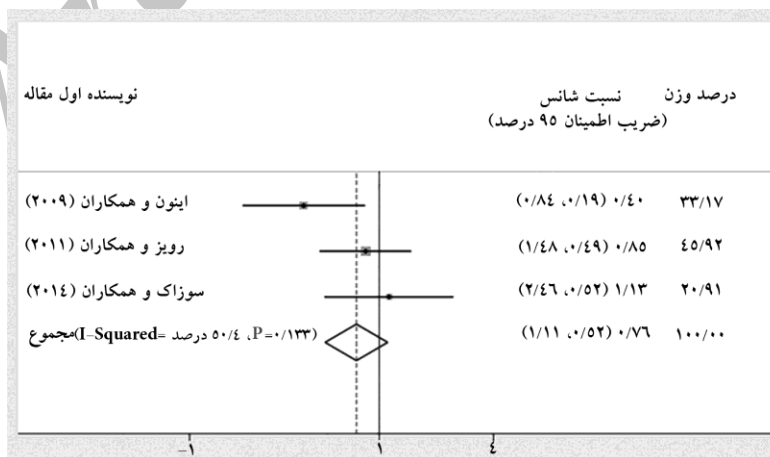
پلی مورفیسیم GNB3 و ورزش استقامتی



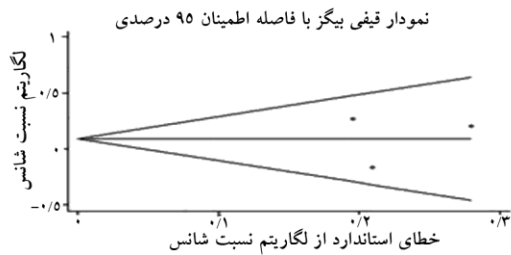
شکل ۳ نمودار جنگلی ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن GNB3 و عملکرد استقامتی در مدل جمعی TT vs CC



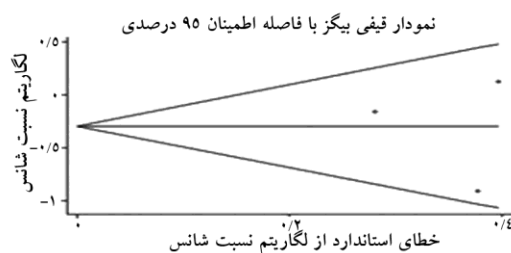
شکل ۴ نمودار جنگلی ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن GNB3 و عملکرد استقامتی در مدل غالب TT + CT vs CC



شکل ۵ نمودار جنگلی ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن GNB3 و عملکرد استقامتی در مدل مغلوب TT vs CT + CC



شکل ۸ نمودار قیفی بیگز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در مدل غالب TT+CT vs CC



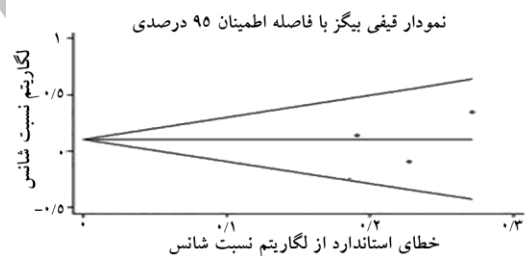
شکل ۹ نمودار قیفی بیگز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در مدل مغلوب TT vs CT+CC

### بحث

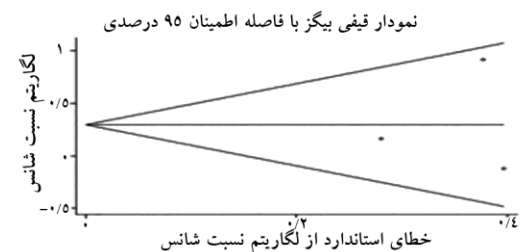
مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر نشان داد که بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و عملکرد بهتر ورزشکاران استقامتی نخبه در جمعیت کلی ارتباط معنی داری وجود ندارد که با نتایج مطالعات حاضر در این پژوهش سازگار است [۲۶، ۲۹]. متاآنالیز حاضر که به طور کلی ۳۷۱ نفر ورزشکار استقامتی نخبه و ۹۲۸ نفر به عنوان گروه کنترل از جمعیت های اسپانیا، اسرائیل و لهستان را در بر می گیرد [۲۵، ۲۶، ۲۹]، شواهد بیشتری را در خصوص ارتباط پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی نشان می دهد. برای بررسی نقش پلی مورفیسم ژن GNB3 در ورزش استقامتی، در این مطالعه از اثر مدل های ژنتیکی مختلف شامل T vs C، TT vs CC، TT vs CT و TT vs CC استفاده شد. پژوهش ها نشان می دهد که آرایش وسیعی از فنوتیپ های انسان به تأثیر عملکردهای ورزشی از

نمودارهای جنگلی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در هر چهار مدل ژنتیکی و فاصله اطمینان ۹۵ درصد بر اساس مدل آثار ثابت را نشان می دهد. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان شیوع و طول پاره خط فاصله اطمینان ۹۵ درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی نشان دهنده فاصله اطمینان برای مجموع مطالعات است. با توجه به این که لوزی خط یک را قطع می کند، می توان نتیجه گرفت که بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در هر چهار مدل ژنتیکی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

نمودارهای بیگز (Begg's) برای شناسایی سوگیری انتشار رسم شده است و نشان می دهد که سوگیری انتشار در نتایج به دست آمده در هر چهار مدل ژنتیکی بخش ورزشی تأثیری نداشته است که به صورت تقارن در نمودارهای قیفی نشان داده شده است.



شکل ۶ نمودار قیفی بیگز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در مدل آلی T vs C



شکل ۷ نمودار قیفی بیگز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در مدل جمعی TT vs CC



### پلی مورفیسیم GNB3 و ورزش استقامتی

جمله قدرت عضلانی، ساختار اسکلتی، کشش تاندون، قلب و انداره ریه بستگی دارد. این فنوتیپ‌ها خود تحت تأثیر دیگر فرآیندها و مسیرهای سلولی قرار می‌گیرد که در نهایت توسط تعداد زیادی از ژن‌های فردی و مرتبط تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۴]. به علاوه؛ نتایج مطالعات نشان می‌دهد که فنوتیپ‌های عملکرد استقامتی نخبه توسط عوامل محیطی شامل تمرین و تغذیه و همچنین توسط اجزا ژنتیکی با ویژگی الیگوژنتیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۲۵]. با پیشرفت سریع تحقیقات مولکولی در ورزش، چند نشان‌گر ژنتیکی مرتبط با عملکرد بدنی کشف شده است. در این میان می‌توان نشان‌گرهای ACE (Angiotensin I-converting enzyme)، ACTN3 ( $\alpha$ -Adenosine monophosphate) AMPD1، actinin 3 ( $\beta$ -2 adrenergic receptor) ADRB2، (deaminase NOS3)، (Growth differentiation factor 8) GDF-8 (Nitric oxide synthase 3) PPARGC1A، PPARC1A، proliferator-activated receptor gamma, coactivator Peroxisome proliferator- $\alpha$  1 (Hypoxia-inducible) HIF1، (activated receptor alpha factor 1) MtdNA (Mitochondrial DNA) را نام برد [۳۶، ۳۵]. تاکنون هیچ مطالعه متآنالیز قبلی مبنی بر ارتباط این ژن با ورزش استقامتی گزارش نشده است. مقالات متآنالیز پیشین به بررسی پلی مورفیسیم این ژن با بیماری‌هایی از جمله فشار خون، سرطان، سکته و نشانگان روده تحریک‌پذیر (Irritable bowel syndrome) پرداخته بود [۲۲، ۳۴، ۳۷-۳۹]. در بعضی مطالعات بین ژن GNB3 و فشار خون ارتباط معنی‌داری وجود داشت [۲۲، ۳۷]. اما در برخی مطالعات نیز میان ژن GNB3، سکته، فشار خون و نشانگان روده تحریک‌پذیر ارتباط معنی‌داری یافت نشد [۳۹، ۳۸، ۳۴]. در متآنالیز انجام شده توسط ژانگ (Zhang) و همکاران (۲۰۱۵) نیز ارتباط معنی‌داری بین این ژن و سرطان یافت نشد [۴۰]. پروتئین G یکی از مهم‌ترین اعضای گیرنده‌های سلولی است و با رشد سلولی و میتوز مرتبط است. ژن GNB3 برای

سستز زیر واحد  $\beta$ 3، پروتئین G ضروری است [۴۰]. تنوع اتصال می‌تواند به وسیله پلی مورفیسیم C825T از ژن GNB3 القا شده باشد که می‌تواند منجر به حذف ۴۱ اسید آمینه از زیر واحد  $\beta$ 3 شود [۲۰]. شواهدی وجود دارد که این پروتئین (واقع در کروموزوم 13 (12P) [۲۶] در آدیپوژنز (Adipogenesis)، توزیع چربی و وزن بدن نقش دارد. به طور ویژه جهش 825T در آگزون ۱۰ با اضافه وزن بعد از بارداری در ارتباط است. این پروتئین در غشای پلاسمایی متمرکز می‌شود و به عنوان میانجی برای پاسخ آگونیست‌های گیرنده عمل می‌کند [۴۱]. همچنین طیف گسترده‌ای از فرآیندهای زیستی را به وسیله انتقال پیام‌ها بین گیرنده سطح سلولی و مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی کنترل می‌کند [۴۲]. ورزش هوازی تأثیر عمیقی روی متابولیسم پروتئین، یعنی روی پروتئین G دارد. از مزیت‌های ویژه آن، این است که ورزش استقامتی روی مسیرهای متابولیکی عضله اسکلتی (که حاوی ۴۰ درصد از ذخایر کلی پروتئین بدن است) تأثیر می‌گذارد [۴۳، ۴۴]. اندازه و مسیر ورزش هوازی که G پروتئین‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، توسط عوامل مختلف از جمله: عوامل رونویسی، رشد سلول، ترشح، حالت، شدت و مدت زمان ورزش انجام شده تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۴۵، ۴۶]. توضیح احتمالی نقش ژنوتیپ TTGNB3 در عملکرد استقامتی ورزشکاران نخبه، تعریف خوبی از تأثیر زیر واحد  $\beta$ 3 روی برخی از ایزوفورم‌های (Isoform) آنزیم‌های پیامبر ثانویه کلاسیک است. زیر واحد  $\beta$ 3 کیناز گیرنده  $\beta$  آدرنژیک را به سمت غشا جذب می‌کند، جایی که کیناز گیرنده‌های  $\beta$  آدرنژیک فعال را فسفریله می‌کند [۴۷]. تحریک گیرنده‌های  $\beta$  آدرنژیک از طریق مسیر cAMP، پیام‌گیرنده انسولین را افزایش می‌دهد که لیپولیز را در سلول‌های چربی فعال می‌کند [۴۸]. نقش حیاتی کاتکولامین‌ها (Catecholamine) در تنظیم به حرکت درآوردن سوبسترا منجر به این باور می‌شود که این مسیر فیزیولوژیکی ممکن است یک برتری روی عملکرد استقامتی به وسیله افزایش متابولیسم گلیکوزن و اسید چرب داشته باشد [۲۰]. از سوی دیگر؛ نتایج متناقضی بین مطالعات

جمعیت اسپانیا وجود نداشت [۲۶] که با نتایج مطالعه حاضر همسو است. اما به طور کلی، یافته‌های این متاآنالیز نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن GNB3 و ورزش استقامتی در بین ورزشکاران نخبه استقامتی وجود ندارد.

## تشکر و قدردانی

از جناب آقای روحانی دانشجوی دکتری علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای راهنمایی در انجام این مطالعه کمال تشکر را داریم.

انجام شده در خصوص پلی‌مورفیسم GNB3 و ورزش استقامتی گزارش شده است. از مطالعات قبلی محققان حاضر نمی‌توان نتیجه‌گیری روشنی داشت که آیا پلی‌مورفیسم ژن GNB3 با ورزش استقامتی در ارتباط است یا خیر. به عنوان مثال ارتباط مثبتی بین ژنوتیپ TT و احتمال یک ورزشکار استقامتی نخبه شدن در جمعیت اسرائیلی وجود داشت [۲۵] که با نتایج مطالعه حاضر متناقض بود. این در حالی بود که هیچ ارتباط معنی‌داری بین وضعیت ورزشکاران نخبه لهستانی و جایگاه پلی‌مورفیسم GNB3 C825T وجود نداشت [۲۹]. همچنین ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم این ژن و عملکرد ورزشکاران نخبه استقامتی در

## منابع

- [1] Sologub E, Taimazov V. Sportivnaya genetika (Sports Genetics). Moscow: Terra-Sport. 2000.
- [2] Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, Brull D, Vassiliou V, Jones A, Humphries S, Montgomery H. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet* 2001;108(3):230-2.
- [3] Rogozkin VA, Nazarov, I.B., and Kazakov, V.I. Genotypic Markers of Human Physical Working Capacity. *Teor Prakt Fiz Kul't*. 2000;12:33.
- [4] Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e54685.
- [5] Macarthur DG, North KN. Genes and human elite athletic performance. *Hum Genet* 2005;116(5):331-9.
- [6] De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF, Falchi M, Hottenga JJ, Boomsma DI, De Geus EJ. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2007;10(6):812-20.
- [7] Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(1):35-73.
- [8] Joyner MJ, Coyle EF. Endurance exercise performance: the physiology of champions. *J Physiol* 2008;586(1):35-44.
- [9] Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, Boulay MR. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exerc Sport Sci Rev* 1992;20:27-58.
- [10] Rahmati M, Gharakhanlou R2, Movahedin M3, Mowla SJ4, Khazani A5, Fouladvand M6, Jahani Golbar S. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Arch Iran Med* 2015;18(2):94-101.
- [11] Rahmati M, Taherabadi SJ, Mehrabi M.

- Decreased Activity in Neuropathic Pain Form and Gene Expression of Cyclin-Dependent Kinase5 and Glycogen Synthase Kinase-3 Beta in Soleus Muscle of Wistar Male Rats. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(6):e23324.
- [12] Keshavarz M, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Rahmati M, Dakhili A. The effect of endurance training on gene expression of CDK5 in sensory neurons of male wistar rats with diabetic neuropathy. *Medical Daneshvar* 2013; 21(107): 49-58.(Persian)
- [13] Kazemi A, Rahmati M, Hosseinpour M. The effects of six weeks of sciatic nerve ligation on dynactin gene expression in sciatic nerve of male wistar rats. *Urmia Medical Journal* 2015; 26(2):121-8.(Persian)
- [14] Kazemi A, Rahmati M, Nezhadzamani A. Chronic effect of decreased activity in the form of spinal nerve ligation on KIF1B gene expression in male Wistar rat sciatic nerve fiber. *SJKU* 2015; 20(3): 23-32.(Persian)
- [15] Montoye HJ, Gayle R. Familial relationships in maximal oxygen uptake. *Hum Biol* 1978; 50(3): 241-9.
- [16] Lesage R, Simoneau JA, Jobin J, Leblanc J, Bouchard C. Familial resemblance in maximal heart rate, blood lactate and aerobic power. *Hum Hered* 1985; 35(3): 182-9.
- [17] Lortie G, Bouchard C, Leblanc C, Tremblay A, Simoneau JA, Thériault G, Savoie JP. Familial similarity in aerobic power. *Hum Biol* 1982; 54(4): 801-12.
- [18] Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, Maier-Lenz D, Rauramaa R, Rivera MA, Boulay MR, Chagnon YC, Pérusse L, Keul J, Bouchard C. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 88(5): 1571-5.
- [19] Elefsinioti AL, Bagos PG, Spyropoulos IC, Hamodrakas SJ. A database for G proteins and their interaction with GPCRs. *BMC Bioinformatics* 2004; 5: 208.
- [20] Siffert W, Roszkopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. Association of a human G-protein  $\beta$ 3 subunit variant with hypertension. *Nature Genetics* 1998; 18(1): 45-8.
- [21] Weinstein LS, Chen M, Xie T, Liu J. Genetic diseases associated with heterotrimeric G proteins. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(5): 260-6.
- [22] Bagos PG, Elefsinioti AL, Nikolopoulos GK, Hamodrakas SJ. The GNB3 C825T polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls. *J Hypertens* 2007; 25(3): 487-500.
- [23] Rankinen T, Rice T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. G protein beta 3 polymorphism and hemodynamic and body composition phenotypes in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics* 2002; 8(2): 151-7.
- [24] Faruque MU, Millis RM, Dunston GM, Kwagyan J, Bond V Jr, Rotimi CN, Davis T, Christie R, Campbell AL. Association of GNB3 C825T polymorphism with peak oxygen consumption. *Int J Sports Med* 2009; 30(5): 315-9.
- [25] Eynon N, Oliveira J, Meckel Y, Sagiv M,

- Yamin C, Sagiv M, Amir R, Duarte JA. The guanine nucleotide binding protein beta polypeptide 3 gene C825T polymorphism is associated with elite endurance athletes. *Exp Physiol* 2009; 94(3): 344-9.
- [26] Ruiz JR, Eynon N, Meckel Y, Fiuza-Luces C, Santiago C, Gómez-Gallego F, Oliveira J, Lucia A. GNB3 C825T Polymorphism and elite athletic status: A replication study with two ethnic groups. *Int J Sports Med* 2011; 32(2): 151-3.
- [27] Lee J, Park S, Kim D, Han T, Lee S, Kim D, Lee Y, Hong H, Lee E, Im A, Hong Y, Shin S. Effect of a 12-wk Aerobic Exercise Program on Obesity Indices, Cardiopulmonary Fitness, and Metabolic Syndrome Markers Across the GNB3 C825T Gene Polymorphism in Mid-Life Korean Women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006; 38(5): S830-S1.
- [28] Gutersohn A, Naber C, Müller N, Erbel R, Siffert W. G protein  $\beta 3$  subunit 825 TT genotype and post-pregnancy weight retention. *The Lancet* 2000; 355(9211): 1240-1.
- [29] Sawczuk M, Maciejewska-Karłowska A1, Ciężczyk P2, Leońska-Duniec A. Is gnb3 c825t polymorphism associated with elite status of polish athletes? *Biol Sport* 2014; 31(1): 21-5.
- [30] Roth SM, Rankinen T, Hagberg JM, Loos RJ, Pérusse L, Sarzynski MA, Wolfarth B, Bouchard C. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2011. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(5): 809-17.
- [31] Gülyaşar T, Oztürk L, Sipahi T, Bayraktar B, Metin G, Yücesir I, Süt N. GNB3 gene c.825C>T polymorphism and performance parameters in professional basketball players. *Acta Physiol Hung* 2014; 101(2): 176-84.
- [32] Eynon N, Meckel Y, Alves AJ, Nemet D, Eliakim A. Is there an interaction between BDKRB2 -9/+9 and GNB3 C825T polymorphisms and elite athletic performance. *Scand J Med Sci Sports* 2011; 21(6): e242-6.
- [33] Ma ZJ, Chen R, Ren HZ, Guo X, Guo J, Chen LM. Association between eNOS 4b/a polymorphism and the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 549747.
- [34] Pan ZG, Xiao C, Su DX. No association of G-protein beta polypeptide 3 polymorphism with irritable bowel syndrome: evidence from a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6345-52.
- [35] Pitsiladis Y, Wang G, Wolfarth B, Scott R, Fuku N, Mikami E, He Z, Fiuza-Luces C, Eynon N, Lucia A. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Br J Sports Med* 2013; 47(9): 550-5.
- [36] Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell Mol Exerc Physiol (CMEP)* 2012; 1(1): 1-24.
- [37] Zheng H, Xu H, Cui B, Xie N, Wang Z, Luo M. Association between polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects. *Biol Res* 2013; 46(3): 265-73.
- [38] Niu W, Qi Y. Association of  $\alpha$ -adducin and G-protein  $\beta 3$  genetic polymorphisms with hypertension: a meta-analysis of Chinese

- populations. PLoS One 2011; 6(2): e17052.
- [39] Guo L, Zhang LL, Zheng B, Liu Y, Cao XJ, Pi Y, Li BH, Li JC. The C825T polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. PLoS One 2013; 8(6): e65863.
- [40] Zhang Y, Han D, Wei W, Xu X, Zhang R, Dong Q, Wang X, Zhang J, Wang Y, Liu N. The polymorphism of G protein  $\beta 3$  subunit C825T and cancer risk: A Meta-analysis. Edorium J Tumor Bio 2015; 2: 1-10.
- [41] Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Martini B, Guidotti F, Bolzon M, Bascelli A, D'Este D, Mazza A, Pessina AC. Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study. J Hypertens 2008; 26(2): 238-43.
- [42] Hwang IC, Kim KK, Ahn HY, Suh HS, Oh SW. Effect of the G-protein  $\beta 3$  subunit 825T allele on the change of body adiposity in obese female. Diabetes Obes Metab 2013; 15(3): 284-6.
- [43] Biolo G, Maggi SP, Williams BD, Tipton KD, Wolfe RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. Am J Physiol 1995; 268(3 Pt 1): E514-20.
- [44] Rennie MJ, Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. Annu Rev Nutr 2000; 20: 457-83.
- [45] Pikosky MA, Gaine PC, Martin WF, Grabarz KC, Ferrando AA, Wolfe RR, Rodriguez NR. Aerobic exercise training increases skeletal muscle protein turnover in healthy adults at rest. J Nutr 2006; 136(2): 379-83.
- [46] Roszkopf D, Busch S, Manthey I, Siffert W. G protein beta 3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms. Hypertension 2000; 36(1): 33-41.
- [47] Hamm HE. The many faces of G protein signaling. J Biol Chem 1998; 273(2): 669-72.
- [48] Carmen GY, Victor SM. Signalling mechanisms regulating lipolysis. Cell Signal 2006; 18(4): 401-8.