

GAMTOS IR MEDICINOS MOKSLAI

NATURE AND MEDICAL SCIENCES

Sporto mokslas / Sport Science

2025, Nr. 2(108), p. 93–101 / No. 2(108), pp. 93–101, 2025

Plataus masto viso genomo asociacijos tyrimas Lietuvos aukšto meistriskumo sportininkų grupėje

Gabija Anikevičiūtė^{1, 2}, doc. dr. Valentina Ginevičienė^{1, 2, 3}

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas¹,

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Trasliacinių sveikatos tyrimų institutas²,

Vytauto Didžiojo universiteto Švietimo akademija³

Santrauka

Lietuvos populiacija, būdama Šiaurės ir Rytų Europos regiono dalimi, pasižymi savita genetinė struktūra, susijusia su išskirtinėmis fizinio pajėgumo ir sportinio meistriskumo ypatybėmis. Populiacijos genetinis unikalumas gali būti išsamiai įvertintas taikant plataus masto viso genomo asociacijų tyrimus (GWAS, angl. Genome-wide association study), kurie leidžia identifikuoti statistškai reikšmingas sąsajas tarp genetinių variantų ir tam tikrų fenotipinių savybių. Nepaisant augančio susidomėjimo sporto genetika ir precizine medicina, kuri remiasi genomo duomenimis, iki šiol Lietuvoje nebuvo atlikti tokio masto genomo tyrimai, orientuoti į aukšto meistriskumo sportininkų populiaciją. Šio darbo tikslas – atlikti plataus masto viso genomo asociacijų tyrimą (GWAS), siekiant identifikuoti genetinius žymenis, susijusius su Lietuvos aukšto meistriskumo sportininkų statusu.

Tyrime dalyvavo 96 Lietuvos aukšto meistriskumo sportininkai (55 vyrai ir 41 moteris, atstovaujantys ištvermės bei greitumo ir jėgos sporto šakoms), taip pat 424 sveiki, profesionaliai nesportuojantys, negiminingi, kontrolinei grupei atstovaujantys asmenys (211 vyrų, 213 moterų). Genominė DNR buvo išskirta iš periferinio kraujo leukocitų taikant standartinį fenolio–chloroformo–izoamilio alkoholio metodą. Sportininkų plataus masto genotipavimas atliktas naudojant „Illumina DNA microarray Infinium Global Screening Array24 v3.0“ rinkinius. Kontrolinės grupės genotipavimo duomenys buvo gauti iš laisvai prieinamo duomenų rinkinio (LITGEN). Atvejo-kontrolės analizė, skirta genetinėms asociacijoms nustatyti tarp 77 607 po kokybės kontrolės atrinktų vieno nukleotido polimorfizmų (VNP) ir sportininko fenotipo, buvo vykdyta naudojant PLINK-1.9 programą taikant logistinę regresiją.

GWAS analizė atskleidė statistškai reikšmingą sąsają tarp vieno tarpgeninio VNP (rs4359550) ir aukšto meistriskumo greitumo ir jėgos sportininko fenotipo ($p < 1,1 \times 10^{-7}$, šansų santykis (ŠS) = 7,633). Aštuoni VNP (rs10957507, rs9453403, rs4359550, rs12485289, rs16873417, rs1347756, rs2001078, rs3213445) parodė galimai reikšmingą ($p < 5 \times 10^{-5}$) asociaciją su aukšto meistriskumo sportininko statusu. Tarp jų išsiskiria vienas CPT1B geno egzoninis variantas (rs3213445, NM_152246.3:c.196A>G) kaip potencialus genetinis žymuo, nes lemia aminorūgšties pokytį (p.Ile66Val) bei gali turėti tiesioginį poveikį fermento aktyvumui. CPT1B genas koduoja karnitino palmitoiltransferazę 1B – fermentą, esminį mitochondrijose ilgos grandinės riebalų rūgščių β-oksidacijos procese, kuris užtikrina energijos gamybą ištvermės krivių metu. Taip pat tarp trijų nekoduojančių sekų VNP (rs9453403, rs16937127, rs16947955) ir ištvermės sportininko fenotipo bei tarp dviejų nekoduojančių sekų VNP (rs3776751, rs7195574) ir greitumo ir jėgos sportininko fenotipo buvo nustatyta galimai reikšminga ($p < 5 \times 10^{-5}$) asociacija.

Šiame tyrime identifikuoti nauji genetiniai variantai, siejami su aukšto meistriskumo sportininkų statusu. Vis dėlto, siekiant patvirtinti šiuos genomo variantus kaip potencialius genetinius žymenis, būtini papildomi tyrimai, apimantys fenotipo rodiklius, didesnę sportininkų imtį ir / arba kitų populiacijų analizę. Gauti rezultatai atveria naujas tyrimų kryptis, siekiant giliau suprasti fizinio pajėgumo genetinius mechanizmus. Tokie tyrimai yra būtini siekiant identifikuoti specifinius genetinius žymenis, kurie galėtų būti taikomi individualizuojant treniruočių strategijas, siekiant optimizuoti sportinius rezultatus ir stiprinti ilgalaikę sportininkų sveikatą.

Raktažodžiai: GWAS, genetiniai žymenis, fizinis pajėgumas, asociacija.

Ivadas

Tradicinėje sporto medicinoje dažniausiai taikoma įrodymais pagrįsta praktika, paremta tyrimais, atliktais su sportininkų populiacija kaip visuma,

t. y. remiantis statistiniu vidurkiu, o ne individualizuotu požiūriu. Tačiau tobulėjant technologijoms, plečiantis duomenų bazėms ir gausėjant mokslinių

tyrimų informacijai, vis labiau pabrėžiamas individualių veiksnių, tokių kaip genetika, fiziologija, biomechanika, reikšmingas vaidmuo nustatant sportininko fizines galimybes, atsaką į treniruotes ar sveikatos ypatumus (pvz., traumų riziką). Šis vis didėjantis individualių skirtumų pripažinimas lėmė precizinės sporto medicinos atsiradimą – naują sritį, kurios tikslas yra teikti personalizuotą sportininkų vertinimą, treniruočių planą ir gydymą, pritaikytą kiekvieno asmens unikaloms savybėms (Exel ir Dabnichki, 2024; Wilson et al., 2025). Genetika yra personalizuotos sporto medicinos pagrindas – ji lemia asmens fizinius gebėjimus, polinkį į traumas, atsistatymo potencialą ir kt. Šiuo metu žinoma, kad paveldimumas gali lemti apie 50 proc. fizinio pajėgumo variacijos. Nustatyta, kad ištvermės savybių (pvz., deguonies pasisavinimas, mitochondrijų biogenezę, kardiovaskulinės sistemos adaptacija ir kt.) paveldimumas siekia 44–68 proc., o jėgos ir raumenų savybių (pvz., skaidulų tipų proporcija, hipertrofija, galia ir kt.) – apie 48–56 proc. (Konopka, Sperlich, Rietjens ir Zeegers, 2023). Nors tradiciniai genų kandidatų tyrimai (pvz., atvejo ir kontrolės) patvirtino pradines hipotezes apie tam tikrų genetinių variantų (pvz., *ACE*, *ACTN3*, *PPARGC1A*, *PPARA*, *GALNT13* ir kt.) sąsają su įvairiais profesionalių sportininkų bruožais, tačiau šių tyrimų rezultatai išlieka nepakankami dėl sudėtingos ir daugiaveiksnės sportinės veiklos prigimties (Ginevičienė et al., 2022; Chen et al., 2025). Tai reiškia, kad sportininko fenotipas negali būti nulemtas vieno varianto ar geno, bet yra daugelio genetinių veiksnių (genetinė įvairovė, DNR metilinis, histonų modifikacijos, mikroRNR) ir jų derinių sąveikos rezultatas (Prancevičienė et al., 2021; Wilson et al., 2025). Žmogaus genome daugelis genetinių variantų, lemiančių skirtumus tarp individų, yra vieno nukleotido polimorfizmai (VNP). Jie yra dažni populiacijoje (retojo alelio dažnis > 1 proc.) pasižymi nedideliu individualiu poveikiu, tačiau gali turėti reikšmingą suminį efektą. VNP dažniausiai identifikuojami taikant molekulinius genetinius tyrimus. Plataus masto viso genomo asociacijų tyrimai (GWAS, angl. *Genome-wide association study*) tapo esminiu proveržiu sporto genetikoje, nes leidžia identifikuoti su sportiniu pajėgumu susijusius genetinius variantus be išankstinių hipotezių, skirtingai nei genų kandidatų tyrimai. Dėl plačios genomo masto aprėpties GWAS metodas sudaro galimybes identifikuoti genetinius variantus, kurie anksčiau nebuvo nustatyti

sporto genetikoje, įskaitant genų variacijas (VNP) reguliacinėse srityse, intronuose ar tarpgeninėse sekose. Taikant anksčiau minėtas dvi genetinių tyrimų strategijas nuo 1998 iki 2023 m. buvo identifikuotas 251 genetinis variantas, susijęs su įvairiais fizinės veiklos fenotipais, tačiau tik 128 iš jų buvo pakartotinai patvirtinti bent dviejuose tyrimuose, o jų aiškus pritaikymas sporto praktikoje tebėra labai ribotas (Semenova, Hall ir Ahmetov, 2023). Interpretuojant tokių variantų įtaką būtina atsižvelgti į populiacijų stratifikacijos problemą: genetinių variantų paplitimas tarp etninių ir geografinių populiacijų gali skirtis, stebimos asociacijos ne visada tiksliai atspindi biologinį poveikį bei gali būti klaidinančios dėl populiacinės struktūros, genetinio fono ar istorinių demografinių procesų (Anikevičiūtė et al., 2025; Wang et al., 2025; Urnikytė et al., 2019). Atsižvelgiant į šias aplinkybes, šio tyrimo tikslas buvo atlikti GWAS ir nustatyti su Lietuvos aukšto meistriškumo sportininkų statusu susijusius genetinius žymenis, kurie ateityje galėtų būti taikomi individualizuojant treniruočių strategijas, siekiant optimizuoti sportinius rezultatus ir stiprinant ilgalaikę sportininkų sveikatą. Šis mokslinis darbas reikšmingai prisidės prie sporto genomikos žinių plėtros, suteikdamas naujų įžvalgų apie iki šiol menkai ištirtas Šiaurės Rytų Europos (Baltijos regiono) populiacijas, o gauti rezultatai sudarys prielaidas tolesniems personalizuotos sporto medicinos tyrimams.

Tyrimo organizavimas ir metodai

Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedros molekulinės genetikos laboratorijoje, vadovaujantis galiojančiais bioetikos reikalavimais ir remiantis Regioninio bioetikos komiteto išduotu leidimu.

Tyrimo dalyviai. Tiriamųjų imtį sudarė 96 aukšto meistriškumo Lietuvos sportininkai (amžiaus vidurkis $28,9 \pm 7,8$ metų). Sportininkai buvo oficialiai pripažinti aukšto lygio atletais savo sporto šakoje (pvz., dalyvavę nacionalinėse, tarptautinėse varžybose arba profesionaliose lygose), remiantis nacionalinių ar tarptautinių sporto federacijų reitingais. Sportininkai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal fizinio krūvio trukmę, pobūdį ir sporto šakos specifiką. Pirmąją grupę sudarė ištvermę lavinantys sportininkai ($n = 57$, 27 moterys ir 30 vyrų), pasižymintys aerobiniu pajėgumu; antrąją grupę – greitumą

ir jėgą ugdantys sportininkai ($n = 32$, 12 moterų ir 20 vyrų), pasižymintys anaerobiniu pajėgumu. Kontrolinę grupę (211 vyrų ir 213 moterų be gimnastės ryšių) sudarė sveiki, bendrai populiacijai atstovaujantys asmenys, kilę iš 6 etnolingvistinių Lietuvos grupių („LITGEN“ projektas) (Urnikytė et al., 2019). Visi tiriamieji dalyvavo savanoriškai ir neatlygintinai. Visi dalyviai buvo informuoti apie atliekamą tyrimą pasirašant informuoto asmens sutikimo formą.

Tyrimo eiga

Tiriamųjų asmenų genomine DNR buvo išskirta iš periferinio kraujo leukocitų fenolio-chloroformo ekstrakcijos būdu pagal laboratorijoje patvirtintą protokolą. Išskirtos DNR koncentracija ir švarumas buvo nustatyti *NanoDrop ND-1000* spektrofotometru (*NanoDrop Thermo Scientific*, JAV). Sportininkų plataus masto viso genomo genotipavimas atliktas naudojant „*Illumina Infinium Global Screening Array24 v3.0*“ rinkinius (*Illumina SinFgapore PTE LTD*, JAV), kurie apima visame genome pasiskirsčiusius 654 027 genetinius žymenis, ir *iScan System* genetinį analizatorių (*Illumina SinFgapore PTE LTD*, JAV) vadovaujantis gamintojo protokolu.

Tyrimo duomenų analizė

Genotipavimo duomenys buvo apdoroti *Illumina GenomeStudio* programine įranga bei konvertuoti į PLINK formatus. Statistinė analizė ir duomenų kokybės kontrolė buvo atlikta naudojant PLINK 1.9 programinę įrangą. Iš duomenų rinkinio buvo pašalinti:

1. neautosominių chromosomų VNP;
2. asmenys, kuriems trūko >10 proc. duomenų;
3. VNP, kuriuose trūksta daugiau nei 1 proc. genotipų;
4. VNP, kurių retojo alelio dažnis buvo mažesnis <0,01;
5. VNP, kurie neatitinka Hardžio ir Veinbergo (angl. *Hardy-Weinberg*) pusiausvyros dėsnio ($p < 10^{-4}$);
6. nepusiausvyroje sankiboje (*linkage disequilibrium*) esantys VNP.

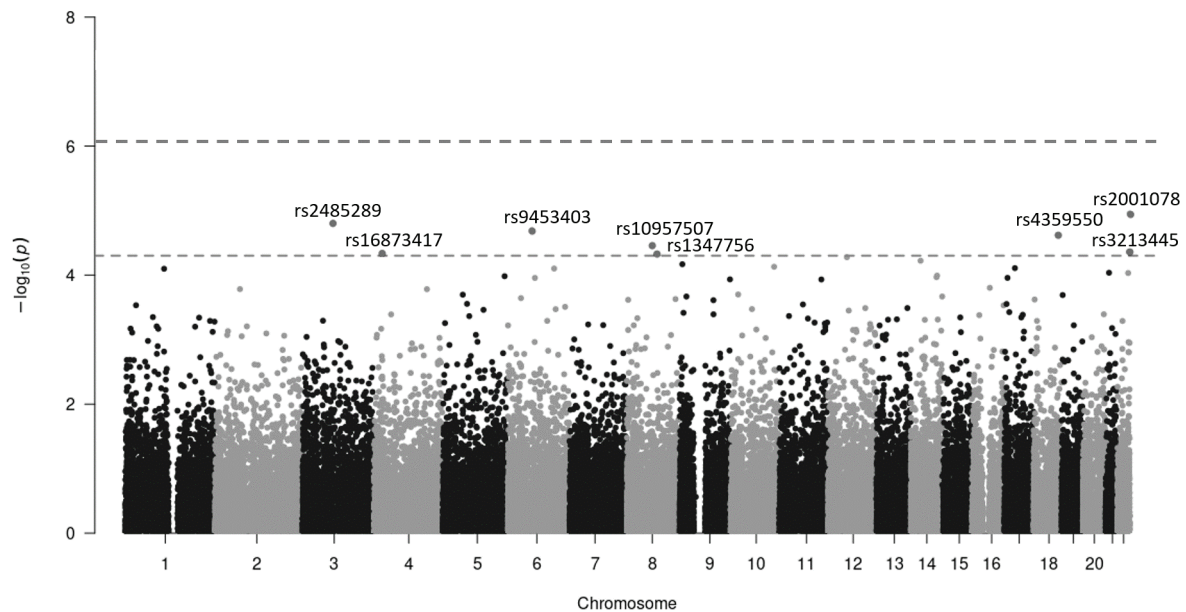
Atlikus kokybės kontrolę, duomenų rinkinys buvo sujungtas su LITGEN projekto genotipavimo

duomenų rinkiniu, tolesnei atvejo-kontrolės asociacijų analizei buvo atrinkti bendri 77 607 VNP. Genetinių asociacijų tarp VNP ir sportininko fenotipų analizė atlikta taikant logistinės regresijos modelį su 95 proc. pasiklovimo intervalais. Taikytas genomo masto statistinio reikšmingumo lygmuo $6,4 \times 10^{-7}$ (su Bonferoni (angl. *Bonferroni*) korekcija), siūlomas reikšmingumo lygmuo 5×10^{-5} . Manhe-teno diagramos sudarytos R programinės įrangos (4.4.2 versija) aplinkoje, naudojant *qqman* paketą.

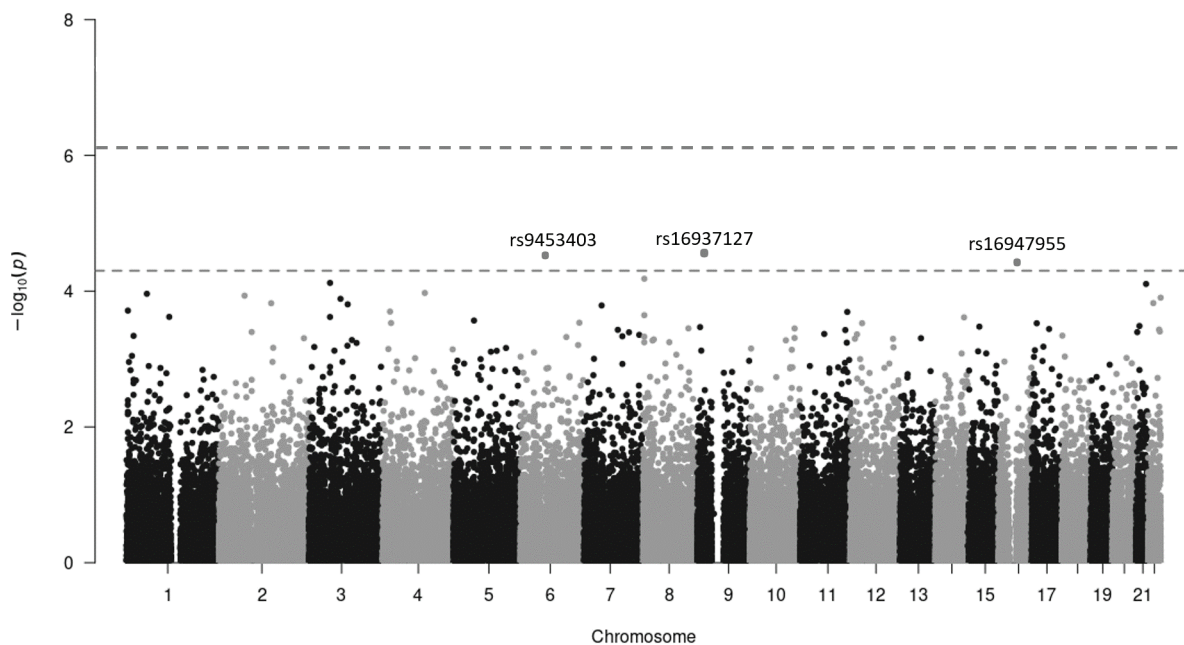
Tyrimo rezultatai

Atlikus GWAS analizę bendroje sportininkų imtyje identifikuoti nauji (anksčiau tarp sportuojančių asmenų nenustatyti) aštuoni VNP – rs10957507, rs9453403, rs4359550, rs12485289, rs16873417, rs1347756, rs2001078, rs3213445 – parodę galimai reikšmingą sąsają su aukšto meistriškumo sportininko statusu ($p < 5 \times 10^{-5}$) (1 pav., 1 lentelė). Ypačingą dėmesį atkreipė *CPT1B* geno egzoninis variantas rs3213445 (NM_152246.3:c.196A>G), lemiantis aminorūgšties pokytį p.Ile66Val (2 pav., 1 lentelė). Aukšto meistriškumo sportininkai dažniau turėjo rs3213445 heterozigotinį genotipą bei alternatyvų alelį G, palyginti su kontroline grupe (AA/AG/GG: 82%/16,9%/1,1% vs. 94,8%/5,2%/0%, $p < 1,1 \times 10^{-5}$), tačiau asociacija nepasiekė genomo statistinio reikšmingumo lygmens (1 pav., 1 lentelė).

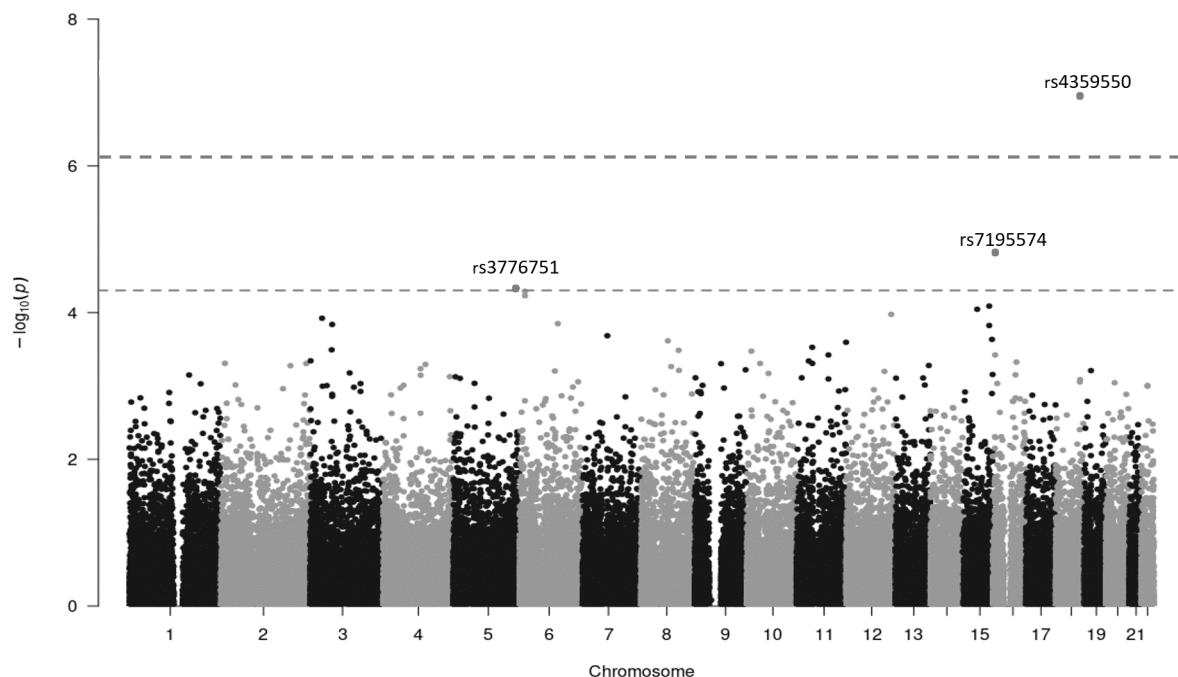
Atlikus GWAS analizę atskirose sportininkų grupėse nustatyta galimai reikšminga asociacija tarp trijų naujų nekoduojančių sekų VNP (rs9453403, rs16937127, rs16947955; 2 pav.) ir ištvermės sportininko statuso bei dviejų naujų nekoduojančių sekų VNP (rs3776751, rs7195574; 3 pav.) ir greitumo ir jėgos sportininko statuso ($p < 5 \times 10^{-5}$, 1 lentelė). Šiuos pogrupių rezultatus papildė statistškai reikšminga asociacija ($p < 1,1 \times 10^{-7}$) tarp tarpgeinio VNP rs4359550 ir greitumo ir jėgos sportininko statuso. Pažymėtina, kad VNP rs4359550 alternatyvus alelis A bei heterozigotinis genotipas AG dažniau paplitęs anaerobiniu pajėgumu pasižyminčioje sportininkų grupėje lyginant su kontroline grupe (GG/AG/AA: 56,2%/40,6%/3,1% vs. 90,8%/9,2%/0%) bei daugiau nei 7 kartus padidina šansus būti profesionaliu greitį ir jėgą lavinančiu sportininku ($\text{ŠS} = 7,633$) (3 pav., 1 lentelė).



1 pav. Manheteno diagrama, kurioje kiekvienas taškas atitinka vieną VNP, išdėstytą pagal chromosominę padėtį (x ašis) ir jo statistinę p reikšmę $-\log(p)$ (y ašis). Horizontalios punktyrinės linijos žymi reikšmingumo slenksčius: viršutinė linija – genomo masto statistinį reikšmingumo lygį ($p < 6,4 \times 10^{-7}$), apatinė linija – siūlomą reikšmingumo lygį ($p < 5 \times 10^{-5}$). Tarp įvardytų VNP ir aukšto meistriškumo sportininko statuso nustatyta galimai reikšminga asociacija.



2 pav. Manheteno diagrama, kurioje kiekvienas taškas atitinka vieną VNP, išdėstytą pagal chromosominę padėtį (x ašis) ir jo statistinę p reikšmę $-\log(p)$ (y ašis). Horizontalios punktyrinės linijos žymi reikšmingumo slenksčius: viršutinė linija – genomo masto statistinį reikšmingumo lygį ($p < 6,4 \times 10^{-7}$), apatinė linija – siūlomą reikšmingumo lygį ($p < 5 \times 10^{-5}$). Tarp įvardytų VNP ir ištvermės sportininko statuso nustatyta galimai reikšminga asociacija.



3 pav. Manheteno diagrama, kurioje kiekvienas taškas atitinka vieną VNP, išdėstytą pagal chromosominę padėtį (x ašis) ir jo statistinę p reikšmę $-\log(p)$ (y ašis). Horizontalios punktyrinės linijos žymi reikšmingumo slenksčius: viršutinė linija – genomo masto statistinį reikšmingumo lygį ($p < 6,4 \times 10^{-7}$), apatinė linija – siūlomą reikšmingumo lygį ($p < 5 \times 10^{-5}$). Tarp įvardytų VNP ir greitumo jėgos sportininko statuso nustatyta reikšminga arba galimai reikšminga asociacija.

1 lentelė

VNP genotipų dažnių pasiskirstymas kontrolės ir sportininkų grupėse

Chr	Varianto ID	Tipas	Genotipai kontrolės gr. AA/AB/BB, N ir proc.,	Genotipai sportininkų gr. AA/AB/BB	P reikšmė	ŠS
VNP siejami su aukšto meistriškumo sportininko statusu						
3	rs3213445	Missense, CPT1B:c.196A>G p.(Ile66Val)	400/22/0 94,8/5,2/0	73/15/1 82/16,9/1,1	$1,1 \times 10^{-5}$	3,95
4	rs10957507	Tarpgeninis, C>T	243/154/26 57,4/36,4/6,1	36/33/18 41,4/37,9/20,7	$3,4 \times 10^{-5}$	2,04
6	rs9453403	Tarpgeninis, C>T	398/26/0 93,9/6,1/0	71/16/1 80,7/18,2/1,1	$2,1 \times 10^{-5}$	3,60
8	rs4359550	Tarpgeninis, G>A	384/39/0 90,8/9,2/0	67/21/1 75,3/23,6/1,1	$2,4 \times 10^{-5}$	3,07
8	rs12485289	Introninis, G>A	362/56/4 85,8/13,3/0,9	59/28/2 66,3/31,5/2,2	$1,6 \times 10^{-5}$	2,67
18	rs16873417	Introninis, C>T	233/159/32 55/37,5/7,5	68/19/1 77,3/21,6/1,1	$4,7 \times 10^{-5}$	0,38
22	rs1347756	Introninis T>C	96/228/100 22,6/53,8/23,6	38/42/9 42,7/47,2/10,1	$4,7 \times 10^{-5}$	0,50
22	rs2001078	Egzoninis nekoduojančiame baltymo transkripte, T>C	332/89/2 78,5/21/0,5	51/33/3 58,6/37,9/3,4	$4,4 \times 10^{-5}$	2,34
VNP siejami su greitumo ir jėgos sportininko statusu						
5	rs3776751	Introninis, C>T	325/88/11 76,7/20,8/2,6	12/17/2 38,7/54,8/6,5	$4,1 \times 10^{-5}$	3,223
16	rs7195574	Introninis, A>G	376/46/2 88,7/10,8/0,5	18/14/0 56,2/43,8/0	$1,5 \times 10^{-5}$	4,825
18	rs4359550	Tarpgeninis, G>A	384/39/0 90,8/9,2/0	18/13/1 56,2/40,6/3,1	$1,1 \times 10^{-7}$	7,633

Chr	Varianto ID	Tipas	Genotipai kontrolės gr. AA/AB/BB, N ir proc.,	Genotipai sportininkų gr. AA/AB/BB	P reikšmė	ŠS
VNP siejami su ištvermės sportininko statusu						
6	rs9453403	Tarpgeninis, C>T	398/26/0 93,9/6,1/0	44/12/1 77,2/21,1/1,8	$2,9 \times 10^{-5}$	4,53
9	rs16937127	Introninis, A>G	398/24/2 93,9/5,7/0,5	42/15/0 73,7/26,3/0	$2,8 \times 10^{-5}$	4,242
16	rs16947955	Introninis, T>C	323/95/6 76,2/22,4/1,4	31/20/6 54,4/35,1/10,5	$3,7 \times 10^{-5}$	2,661

Pastaba: Chr – chromosoma; A – referentinis alelis; B – alternatyvus alelis; ŠS – šansų santykis

Tyrimo rezultatų aptarimas

Šio tyrimo metu atlikta Lietuvos sportininkų viso genomo asociacijos analizė (GWAS), siekiant identifikuoti reikšmingus genomo žymenis, susijusius su aukšto meistriškumo statusu, kuris apibrėžiamas pagal dalyvavimą elitinėse varžybose ir oficialų sportinį pripažinimą. GWAS analizė bendroje Lietuvos sportininkų imtyje atskleidė galimai reikšmingas asociacijas tarp tam tikrų genetinių variantų (tiek koduojančiose, tiek nekoduojančiose sekose) ir aukšto meistriškumo sportininko statuso. Identifikuoti aštuoni nauji vieno nukleotido polimorfizmai (VNP) – rs10957507, rs9453403, rs4359550, rs12485289, rs16873417, rs1347756, rs2001078 ir rs3213445, kurie anksčiau nebuvo siejami su sportuojančių asmenų fenotipais. Šie genetiniai variantai parodė galimai reikšmingą sąsają su aukšto meistriškumo sportininko statusu ($p < 5 \times 10^{-5}$).

Mūsų tyrimo duomenys atskleidė statistiškai reikšmingą ryšį tarp *CPT1B* (angl. *Carnitine Palmitoyltransferase 1B*) geno rs3213445 polimorfizmo G alelio bei heterozigotinio GA genotipo ir aukšto meistriškumo sportininko statuso. Šis genetinis variantas gali būti susijęs su organizmo gebėjimu efektyviau prisitaikyti prie intensyvaus fizinio krūvio, ypač aerobinio pobūdžio, kai energijos gamybai aktyviai naudojamos riebalų rūgštys. *CPT1B* genas koduoja fermentą – karnitino palmitoiltransferazės 1 raumenų izoformą B, kuris dalyvauja ilgųjų grandinių riebalų rūgščių pernašoje iš citoplazmos į mitochondrijas, kur jos oksiduojamos β -oksidacijos būdu. Šis procesas yra esminis energijos gamybai ištvermės krūvio metu. *CPT1B* genas yra 22-os chromosomos q13.33 srityje, o jo raiška ypač aktyvi skeleto raumenyse ir miokarde, taip pat aptinkama rudajame riebaliniame audinyje ir sėklidėse. Tokia raiškos specifiška rodo šio fermento svarbą audiniuose, kuriuose riebalų rūgštys intensyviai naudojamos

energijos homeostazei palaikyti (Xiang et al., 2025). Identifikuotas *CPT1B* rs3213445 polimorfizmas (c.196A>G), sukeliantis aminorūgšties pakaitą – izoleucino (Ile) į valiną (Val) 66-oje pozicijoje, gali turėti įtakos fermento struktūrai ir funkciniam aktyvumui. Mūsų tyrimo rezultatai leidžia teigti, kad šis genetinis variantas gali prisidėti prie efektyvesnės energijos apykaitos intensyvaus fizinio krūvio metu, tai yra ypač svarbu sportininkams, pasižymintiems aukštu aerobiniu pajėgumu. Literatūros duomenimis, aerobinis pajėgumas grindžiamas ilgalaikė energijos gamyba per oksidacinę riebalų rūgščių ir gliukozės fosforilinimo sistemą, o anaerobinis pajėgumas remiasi greita, bet ribota ATP sinteze iš glikogeno glikolizės būdu. Riebalų rūgščių β -oksidacija tampa kritiškai svarbi esant gliukozės trūkumui ar padidėjusiam energijos poreikiui, todėl *CPT1B* fermento aktyvumas gali turėti tiesioginę įtaką sportininko ištvermei ir metabolinei adaptacijai prie fizinio krūvio (Xiang et al., 2025).

Nepaisant galimo *CPT1B* rs3213445 polimorfizmo teigiamo poveikio fizinio krūvio metu, kai kurie moksliniai tyrimai atskleidė šio genetinio varianto nepalankias sąsajas su žmogaus metabolizmu. A. Auinger ir kolegų (2013) atliktas tyrimas su metabolinį sindromą turinčiais vyrais parodė, kad rs3213445 varianto G alelio nešiotojai pasižymi padidėjusiu kepenų fermentų (γ -glutamiltanspeptidazės, glutamo oksaloacetato transaminazės ir glutamo piruvato transaminazės) aktyvumu, aukštesniu riebiųjų kepenų indeksu, didesniu trigliceridų kiekiu nevalgius ir suvalgius maisto, didesne glikemija nevalgius bei sumažėjusiu insulino jautrumu po gliukozės apkrovos (Auinger et al., 2013). Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad nors rs3213445 G alelis gali būti susijęs su efektyvesniu energijos substratų panaudojimu fizinio krūvio metu ir teigiamai veikti ištvermės gebėjimus, jis taip pat gali didinti polinkį

į metabolinius sutrikimus, ypač esant fizinio aktyvumo stokai. Taigi, *CPT1B* geno rs3213445 variantas gali turėti dvigubą poveikį – skatinti efektyvesnį riebalų rūgščių panaudojimą fizinio krūvio metu, o kai asmuo fiziškai neaktyvus šis geno rs3213445 variantas gali didinti jautrumą kepenų steatozei, hipertrigliceridemijai ir insulino rezistencijai (Auinger et al., 2013).

Tokia dvipusė geno ir jo varianto funkcija atitinka vadinamąjį „antagonistinį pliotropinį poveikį“, kai tas pats genetinis variantas yra naudingas tam tikrose aplinkose (pvz., intensyvaus fizinio krūvio sąlygomis), tačiau gali būti žalingas kitomis sąlygomis (sėdimo gyvenimo būdo, padidėjusio kalorijų suvartojimo ar vyresnio amžiaus asmenims). Atsižvelgiant į tai, *CPT1B* rs3213445 VNP gali būti laikomas perspektyviu genetiniu žymeniu, turinčiu potencialią reikšmę sporto genetikos srityje. Nors mūsų atliktoje GWAS analizėje šis variantas nepasiekė griežto statistinio reikšmingumo slenksčio, jo biologinis pagrįstumas ir literatūroje aprašytos funkcijos leidžia jį vertinti kaip potencialiai reikšmingą genetinį žymenį, turintį perspektyvą tolesniems tyrimams. Šis polimorfizmas dar nebuvo sistemingai tirtas sportininkų kohortose, todėl būtina atlikti išsamesnius atvejo-kontrolės tyrimus, įtraukiant didesnes Lietuvos aukšto meistriškumo sportininkų imtis bei kitų šalių atletų populiacijas. Tokie tyrimai galėtų padėti išsiaiškinti ir galimą rs3213445 varianto ryšį su specifiniais fizinio pajėgumo fenotipais, tokiais kaip ištvermė ir greitumo ir jėgos gebėjimai, bei jo įtaką energijos apykaitos efektyvumui intensyvaus fizinio krūvio metu.

Šio GWAS tyrimo metu taip pat identifiкуotas kitas vieno nukleotido polimorfizmas rs4359550 – tarpgeninis variantas, kuris pirmą kartą sporto genetikos kontekste nustatytas kaip statistškai reikšmingai susijęs su greitumo ir jėgos sportininko statusu. Nepaisant šio atradimo, rs4359550 biologinis vaidmuo išlieka neaiškus (galimai reguliacinis), kadangi iki šiol nėra publikuotų funkcinių ar populiacinių tyrimų, nagrinėjančių šio varianto molekulinis mechanizmus. Dėl to šiuo metu neįmanoma patikimai prognozuoti, kokių būdu šis polimorfizmas galėtų veikti anaerobinį pajėgumą ar raumenų prisitaikymą prie didelio intensyvumo fizinio krūvio.

Vis dėlto mūsų tyrime nustatytos galimos asociacijos tarp nekoduojančių sričių VNP ir sportinių fenotipų atitinka vis stiprėjančią mokslinį konsensą,

kad nekoduojančios sekos nėra „genominio triukšmo“ regionai, o atlieka esminius reguliacinius vaidmenis. Pastaraisiais metais atlikti GWAS tyrimai rodo, kad daugiau nei 90 proc. visų identifiкуotų VNP yra nekoduojančiose geno srityse (Peña-Martínez ir Rodríguez-Martínez, 2024). Šie variantai gali turėti įtakos genų transkripcijai, chromatinio struktūrai, stipriklių ir promotorių aktyvumui, taip pat ilgųjų nekoduojančių RNR raiškai. Be to, nekoduojančių sričių VNP gali modifiкуoti transkripcijos veiksnių prisijungimo vietas ar keisti trimatę chromatinio architektūrą, tokiu būdu reguliuodami genų, susijusių su metabolizmu, raumenų adaptacija ar kardiovaskuline veikla, raišką (Williams et al., 2020, 2021; Wilson et al., 2025). Šios išvalgos yra ypač aktualios sportinio pajėgumo genetiniuose tyrimuose, kadangi tiek ištvermės, tiek greitumo ir jėgos fenotipai ar funkciniai organizmo parametrai yra poligeniniai ir priklauso nuo sudėtingų geno reguliacinių tinklų.

Šio tyrimo rezultatai rodo, kad sportinio pajėgumo genetinė architektūra gali būti sudėtingesnė nei iki šiol manyta, o naujai identifiкуoti VNP gali turėti specifinį poveikį energijos apykaitai, raumenų funkcijai ar prisitaikymui prie fizinio krūvio. Kadangi dalis šių variantų išsidėsto nekoduojančiose geno srityse, jų galimas reguliacinis vaidmuo turėtų būti toliau tiriamas funkcinuose ir populiaciniuose tyrimuose. Be to, šie atradimai pabrėžia GWAS metodologijos potencialą identifiкуoti naujus genetinius žymenis, kurie gali būti aktualūs sporto genetikos, personalizuoto treniravimo ar sporto medicinos kontekste.

Išvados

Šiame tyrime identifiкуoti aštuoni genetiniai variantai, kurie iki šiol nebuvo siejami su sportininkų fenotipais, atveria naujas perspektyvias tyrimų kryptis, siekiant išsamiau suprasti fizinio pajėgumo genetinius pagrindus ir molekulinis mechanizmus. Vis dėlto, siekiant patvirtinti šių variantų reikšmę kaip potencialių genetinių žymenų, reikalingi platesnio masto tyrimai, apimantys fenotipo rodiklius ir didesnę aukšto meistriškumo sportininkų imtį. Be to, būtina atlikti nepriklausomus tyrimus skirtingose populiacijose, siekiant įvertinti rezultatų replikabilumą ir bendrumą. Būsiami moksliniai darbai turėtų apimti ne tik asociacijos analizę, bet ir funkcinius tyrimus – transkriptomikos, epigenomikos bei genų reguliacinių tinklų analizę, kurie padėtų paaiškinti

galimus molekulinis mechanizmus, jungiančius nekoduojančių sekų variantus su geresnėmis aerobinio ar anaerobinio pajėgumo savybėmis. Tokie duomenys sudarytų galimybės tiksliau identifikuoti genetinius žymenis, kurie gali būti reikšmingi praktikoje individualizuojant treniruotes ir užtikrinant sportininkų sveikatą.

LITERATŪRA

1. Anikevičiūtė, G., Urnikytė, A., Massidda, M., Calò, C. M., Tocco, F., Takaragawa, M., Miyamoto-Mikami, E., Murakami, H., Miyachi, M., Fuku, N., Humińska-Lisowska, K., Łosińska, K. ir Ginevičienė, V. (2025). Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism rs6265 and elite athlete status in four independent populations. *Biology of Sport*, 42(3), 69–77. <https://doi.org/10.5114/biolport.2025.146786>.
2. Auinger, A., Rubin, D., Sabandal, M., Helwig, U., Rüther, A., Schreiber, S., Foelsch, U. R., Döring, F. ir Schrezenmeir, J. (2013). A common haplotype of carnitine palmitoyltransferase 1b is associated with the metabolic syndrome. *The British Journal of Nutrition*, 109(5), 810–815. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002656>.
3. Chen, L., Wang, M., Liu, L., Jiang, X., Cao, Z., Azhati, S., Chen, H., She, K., Zhu, J., Chen, M., Li, J., Kong, J., Zhang, J., Yan, Y., Dong, Y., Mieryazi, A., Liu, S., Zhang, Y., Ma, Y. ir Shi, L. (2025). Replication of the GWAS-identified GALNT13 rs10196189 polymorphism in relation to speed-power elite active athlete status and multidimensional phenotypic differences in Chinese Han males: A pilot study. *Genes*, 16(8), 983. <https://doi.org/10.3390/genes16080983>.
4. Exel, J. ir Dabnichki, P. (2024). Precision sports science: What is next for data analytics for athlete performance and well-being optimization? *Applied Sciences*, 14(8), 3361. <https://doi.org/10.3390/app14083361>.
5. Ginevičienė, V., Utkus, A., Pranckevičienė, E., Semenova, E. A., Hall, E. C. R. ir Ahmetov, I. I. (2022). Perspectives in sports genomics. *Biomedicines*, 10(2), 298. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020298>.
6. Konopka, M. J., Sperlich, B., Rietjens, G. ir Zeegers, M. P. (2023). Genetics and athletic performance: A systematic SWOT analysis of non-systematic reviews. *Frontiers in Genetics*, 14, 1232987. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1232987>.
7. Peña-Martínez, E. G. ir Rodríguez-Martínez, J. A. (2024). Decoding non-coding variants: Recent approaches to studying their role in gene regulation and human diseases. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 16(1), 4. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1601004>.
8. Pranckevičienė, E., Ginevičienė, V., Jakaitienė, A., Januska, L. ir Utkus, A. (2021). Total genotype score modelling of polygenic endurance-power profiles in Lithuanian elite athletes. *Genes*, 12(7), 1067. <https://doi.org/10.3390/genes12071067>.
9. Semenova, E. A., Hall, E. C. R. ir Ahmetov, I. I. (2023). Genes and athletic performance: The 2023 update. *Genes*, 14(6), 1235. <https://doi.org/10.3390/genes14061235>.
10. Urnikytė, A., Flores-Bello, A., Mondal, M., Dambrauskienė, M., Čižauskas, V. ir Kučinskas, V. (2019). Patterns of genetic structure and adaptive positive selection in the Lithuanian population from high-density SNP data. *Scientific Reports*, 9, 9163. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45746-3>.
11. Wang, G., Fuku, N., Miyamoto-Mikami, E., Tanaka, M., Miyachi, M., Murakami, H., ... Pitsiladis, Y. P. (2025). Multi-phase, multi-ethnic GWAS uncovers putative loci in predisposition to elite sprint and power performance, health and disease. *Biology of Sport*, 42(3), 141–159. doi:10.5114/biolport.2025.147015.
12. Williams, K., Carrasquilla, G. D., Ingerslev, L. R., Hochreuter, M. Y., Hansson, S., Pilon, N. J., ... Barrès, R. (2021). Epigenetic rewiring of skeletal muscle enhancers after exercise training supports a role in whole-body function and human health. *Molecular Metabolism*, 53, 101290. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101290>.
13. Williams, K., Ingerslev, L. R., Bork-Jensen, J., Barrès, R. ir Zierath, J. R. (2020). Skeletal muscle enhancer interactions identify genes controlling whole-body metabolism. *Nature Communications*, 11, 2695. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16537-6>.
14. Wilson, E. P., Broadaway, K. A., Parsons, V. A., Vadlamudi, S., Narisu, N., Brotman, S. M., Currin, K. W., Stringham, H. M., Erdos, M. R., Welch, R., Holtzman, J. K., Lakka, T. A., Laakso, M., Tuomilehto, J., Boehnke, M., Koistinen, H. A., Collins, F. S., Parker, S. C. J., Scott, L. J. ir Mohlke, K. L. (2025). Skeletal muscle eQTL meta-analysis implicates genes in the genetic architecture of muscular and cardiometabolic traits. *American Journal of Human Genetics*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2025.09.003>.
15. Xiang, F., Zhang, Z., Xie, J., Li, Q., Chen, X. ir Liu, Y. (2025). Comprehensive review of the expanding roles of the carnitine pool in metabolic physiology: Beyond fatty acid oxidation. *Journal of Translational Medicine*, 23, 324. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06341-5>.

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN LITHUANIAN ELITE ATHLETES

Gabija Anikevičiūtė^{1,2}, Assoc. Prof. Dr. Valentina Ginevičienė^{1,2,3}

*Department of Human and Medical Genetics, Institute of Biomedical Sciences,
Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania¹,
Population Genomics Laboratory, Institute of Translational Health Research,
Faculty of Medicine, Vilnius University, Lithuania²,
Vytautas Magnus University, Education Academy, Lithuania³*

SUMMARY

The Lithuanian population, as part of the Northern and Eastern European region, exhibits a distinct genetic structure that may be linked to unique characteristics of physical performance and athletic excellence. This genetic uniqueness can be comprehensively assessed using genome-wide association studies (GWAS), which identify statistically significant associations between genetic variants and specific phenotypic traits. Despite growing interest in sports genetics and precision medicine based on genomic data, no large-scale GWAS targeting elite athletes has been conducted in Lithuania to date. This study aimed to perform a GWAS to identify genetic markers associated with elite athlete status in the Lithuanian population.

The cohort included 96 elite Lithuanian athletes (55 males and 41 females) representing endurance and power-sprint sports, and a control group of 424 healthy, non-athletic, unrelated individuals (211 males and 213 females). Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the standard phenol–chloroform–isoamyl alcohol method. Genotyping of athletes was performed using the Illumina Infinium Global Screening Array 24 v3.0, while control group data were obtained from the publicly available LITGEN dataset. A case-control analysis was conducted using PLINK 1.9 software, applying logistic regression to assess associations between 77,607 quality-controlled single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the athlete phenotype.

The GWAS revealed a statistically significant association between an intergenic SNP (rs4359550) and elite power-sprint athlete status ($p < 1.1 \times 10^{-7}$; odds ratio = 7.633). Eight SNPs (rs10957507, rs9453403, rs4359550, rs12485289, rs16873417, rs1347756, rs2001078, rs3213445) showed suggestive associations ($p < 5 \times 10^{-5}$) with elite athlete status. Notably, one exonic variant in the CPT1B gene (rs3213445, NM_152246.3:c.196A>G), resulting in an amino acid substitution (p.Ile66Val), emerged as a potential genetic marker due to its possible impact on enzyme activity. CPT1B encodes carnitine palmitoyltransferase 1B, a key mitochondrial enzyme involved in long-chain fatty acid β -oxidation, essential for energy production during endurance exercise. Additionally, three non-coding SNPs (rs9453403, rs16937127, rs16947955) were suggestively associated with endurance athlete phenotype, while two others (rs3776751, rs7195574) were linked to power-speed athlete phenotype.

This study identified novel genetic variants associated with elite athletic status in the Lithuanian population. However, further research is needed to validate these findings, including larger athlete cohorts, detailed phenotypic profiling, and cross-population analyses. The results open new avenues for understanding the genetic mechanisms underlying physical performance and may contribute to the development of individualized training strategies aimed at optimizing athletic outcomes and promoting long-term athlete health.

Keywords: GWAS, genetic markers, physical performance, association.