

SPORTİF PERFORMANSIN GENETİK İLE İLİŞKİSİ

Fatma Ebru KOKU*

ÖZET

Spora amatör veya profesyonel katılım arttıkça sportif performans ve bu performansı etkileyen faktörlerin önemi de artmaktadır. Sporda başarıyı belirleyen faktörler antrenman, genetik, epigenetik, beslenme, motivasyon, ekipman ve diğer çevresel faktörler altında sınıflandırılabilir. Sportif performans ve yetenekte genetik etki uzun yıllardır incelenmektedir. Otozomal genler, mitokondriyal DNA ve Y kromozomunda yer alan pek çok gen sportif performans ile ilişkilendirilmiştir. Sportif performansı tek bir genetik polimorfizmle açıklamak mümkün değildir. Performans ile ilişkisi en çok incelenen genler; ACE, ACTN3, ADRA2A, ADRB2, PPARA, PPARGC1A, AMPD1, HIF1A, NOS3, BDKRB2, VEGFR2, VEGFA olarak sıralanabilir. Bugün için genetik taramalar ile belirlenen şampiyon sporcu değil, sporcunun güçlü ya da zayıf özellikleridir.

Anahtar sözcükler: Sportif performans, genetik, polimorfizm, sürat, güç, dayanıklılık

SUMMARY

GENETIC ASPECTS OF SPORTS PERFORMANCE

As participation in both amateur and professional sports increases, so does the importance of sports performance and the factors influencing it. Determinants of success in sports can be classified as training, genetic, epigenetic, dietary, motivational, equipment and other environmental factors. The effect of genetics on sports performance and skill has been examined for many years. Autosomal genes, mitochondrial DNA and various genes located in the Y chromosome have all been associated with sports performance. It is not possible to link physical performance to a single genetic polymorphism. Genes that have been most extensively studied in their relation to performance include ACE, ACTN3, ADRA2A, ADRB2, PPARA, PPARGC1A, AMPD1, HIF1A, NOS3, BDKRB2, VEGFR2 and VEGFA. For the time being, genetic screening tests may be useful in

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

determining the weaknesses and strengths of a sports person, but not in predicting athletic success.

Key words: *Sports performance, genetics, polymorphisms, speed, strength, endurance*

GİRİŞ

Sporda performansı etkileyen faktörler, spor bilimleri ve spor hekimliğinin önemli araştırma konularıdır. Üst düzey sportif performans pek çok faktörün bileşiminin bir sonucudur. Bunlar antrenman, genetik, epigenetik, beslenme, motivasyon, ekipman ve diğer çevresel faktörler olarak sınıflandırılabilir. Egzersiz bilimleri “Şampiyon olunur mu, yoksa doğulur mu?” sorusunun yanıtını hala aramaktadır. Sportif performans ve yeteneğe genetik etkiler uzun yıllardır incelenmektedir.

Spor ve fiziksel performans genetiği terimini ilk kez çeyrek asır önce Claude Bouchard kullanmış ve bu alanda ilk yayınları yapmıştır (8,9). Fiziksel performansta modern genetik dönemi ise 1990’ların sonunda “İnsan Genom Projesi” ile başlamıştır. Genetiğin kuvvet, güç, dayanıklılık, kas lifi tipi, boyutu ve kompozisyonu, esneklik, nöromüsküler koordinasyon, karakter ve diğer fenotiplere etkisi büyüktür. Yüksek sportif performans; antrenman, beslenme gibi uygun çevresel koşullar ve yüksek genetik potansiyelin kombinasyonunun sonucudur. Fiziksel performansın kardiyorespiratuar dayanıklılık, kas gücü gibi farklı bileşenlerini kalıtımın %31’den %85’e değişen oranlarda etkilediği gösterilmiştir (11). Bu makalede dayanıklılık, sürat ve güç performansını etkileyen genetik parametreler söz konusu edilecektir.

Dayanıklılık performansını etkileyen genetik parametreler

ACE I alleli: Dolaşımda homeostazının sağlanmasında düzenleyici fonksiyonu olan anjiyotensin konverting enzim (ACE); anjiyotensin I’i anjiyotensin II’ye dönüştüren, endotel yüzeyi vazodilatatörü olan bradikinini metabolize eden, vazoaktif peptid metabolizmasında önemli rol oynayan, aktif merkezinde çinko bulunan bir metallopeptidazdır (33). ACE geni 17q23 lokusunda yer alan; 21 kb uzunluğunda, 26 ekzon ve 25 introndan oluşan bir gendir. ACE insersiyon/delesyon (ID) gen polimorfizmi en çok araştırılan polimorfizmdir. Bu polimorfizm genin 16. intronunda lokalize 287 baz çiftinin varlığı (insersiyon) ya da yokluğu (delesyon) ile tanımlanır (31). Bu iki allel ile üç farklı genotip ortaya çıkmaktadır: II, ID, DD. Bu polimorfizmde ACE II ve DD homozigot, ACE ID ise heterozigottur. ACE II, ID, DD dağılım oranı Kafkas ırkında genellikle 1:2:1 şeklindedir (6).

I alleli serum ve dokuda düşük ACE aktivitesine neden olur. ACE I alleli dayanıklılık performansındaki artışı ile ilişkilendirilmiştir ve iskelet kasında tip-1 liflerin artışına neden olur (39). ACE aktivitesinin azalmasına bağlı artan bradikinin kas kan akımını artırır ve kasın glükoz alımını kolaylaştırır. Yine I alleli taşıyan kişilerde maksVO₂'nin yüksek olduğu ve bu artışın nedeninin daha çok arterio-venöz oksijen farkındaki artıştan kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır (36). Kardiyak outputun yüksek olduğu ve yorgunluğa direncin arttığı da gösterilmiştir (2).

Yüksek irtifaya tırmanan 25 İngiliz erkek dağcı kendi yaş grubu 1906 erkek dağcı ile karşılaştırılmış ve ACE II genotipi dağcılarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (25). Toplam 64 Avustralyalı kürekçide ACE I alleli ($p<0.02$) ve ACE II genotipi ($p=0.03$) kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (19). Yine elit kürekçilerde yapılan başka bir çalışmada ACE II genotipi kontrole göre yüksek saptanmıştır (4). Olimpik standartdaki 404 sporcu ve 19 farklı branşta yarışan kontrol grubunda, I allel dağılımı benzer bulunmuştur (24). Pek çok çalışmada I alleli sıklığı dayanıklılık sporcularında yüksek saptanmıştır, ancak ACE gen polimorfizmi ile dayanıklılık performansı arasında ilişki gözlenmeyen çalışmalar da vardır. Bu alanda pozitif ilişki bulan 16 çalışma varken, negatif ilişki ya da çelişkili sonuç saptayan 11 çalışma bildirilmiştir (2).

BDKRB2-9 alleli: Kinin ailesinin bir üyesi olan bradikinin kallikrein tarafından aktive, ACE tarafından ise inaktive edilir. Endotel hücrelerinde B2 reseptörleri üzerinden etki eder, vazodilatasyona neden olur. Egzersiz sırasında kas kan akımını, insülin duyarlılığını ve glükoz transportunu artırır (34). Bradikinin B2 reseptörleri BDKRB2 geni tarafından kodlanır. Ekzon 1'deki dokuz baz çifti tekrarının yokluğu -9, varlığı ise +9 olarak adlandırılır. Allel -9 ise, BDKRB2 gen transkripsiyonu artar. Uzun mesafe koşucuları ve triatletlerde bu allelin sıklığı kontrol gruplarına göre yüksek saptanmıştır. Ancak 74 dayanıklılık sporcusunu değerlendiren bir çalışmada allel sıklığı kontrol grubundan farklı gözlenmemiştir (17).

NOS3: Nitrik oksit (NO) insanda iyi tanımlanmış endotel-kaynaklı güçlü bir vazodilatatördür. L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile üretilir. Endotel hücrelerinde eNOS aktivitesi sonucu üretilen NO, endotel tabakası altındaki düz kas dokusuna diffüze olur ve gevşemeye yol açarak vasküler tonusu ve kardiyovasküler homeostazı düzenlenmede önemli rol oynar. NOS3 (lokasyon 7q36) geninde genetik polimorfizmler ortaya konmuştur. Ekzon 7'de G894T transversiyonu (Glu298Asp), promotör bölgede T786C transversiyonu, intron 4'de 27 baz çifti tekrarı (4B/4A) en sık çalışılan polimorfizmlerdir (15). Kafkas ırkından 443

Ironman triatletde NOS3 Glu298 ve BDKRB2 -9 allel kombinasyonu kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (32). Dayanıklılık sporcusu olan 100 İspanyol ve kontrol grubunun T786C polimorfizm dağılımının incelendiği çalışmada, T allel sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur (21).

ADRA2A 6.7-kb alleli: α -2A-adrenerjik reseptör (ADRA2A) sistemik sempatik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar; kalp atım hızını, kan basıncını etkiler. Toplam 148 elit dayanıklılık sporcusu ile 149 kontrolün karşılaştırıldığı çalışmada 6.7-kb allel sıklığı dayanıklılık sporcularında yüksek saptanmıştır (35).

ADRB2 Arg16 alleli: β -2 adrenerjik reseptörler, G protein ilişkili reseptör ailesinin bir üyesidir ve pek çok hücrede eksprese edilir. ADRB2 genindeki Gly16Arg tek gen polimorfizmi dayanıklılık performansı ile ilişkili bulunmuştur. Toplam 313 elit dayanıklılık sporcusu ile 297 sedanter erkek bireyin karşılaştırıldığı çalışmada, 16Arg allel sıklığı sporcu grubunda yüksek bulunmuştur. Ayrıca 316 maratoncunun incelendiği bir çalışmada, maratonu bitirme süresi ve 16Arg alleli arasında ilişki saptanmıştır (2).

AMPD1 Gln12 alleli: Adenozin monofosfat deaminaz 1 (AMPD1) iskelet kasında adenozin monofosfatın inozin monofosfata deaminasyonunu katalizler. AMPD1 geninin ekzon 2 lokasyonunda 34 C/T transisyonu sonucu Gln12X kodonu meydana gelir ve bu transilyonun erken sonlanmasına neden olur. AMPD1 eksikliğinde AMP deaminaz aktivitesi azalır ve submaksimal aerobik kapasite düşer. TT genotipi olanlarda düşük, CT genotipi olanlarda orta CC genotipinde olanlarda normal düzeyde AMPD aktivitesi gözlenir (20). AMPD1 T alleli eksprese olan bireylerde egzersiz sırasında çabuk yorulma, ağrı ve kas krampları meydana gelmektedir. Üst düzey İspanyol dayanıklılık sporcuları ve kürekçilerde T allel sıklığı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (2).

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ koaktivatör 1a (PPARGC1A) ve peroksizom proliferatör-aktive reseptör α (PPAR α): PPAR'lar, yağ asidi ve glükoz metabolizmasını düzenleyen güçlü transkripsiyon faktörleridir. Enflamatuvar süreçler, immün yanıt, hücre farklılaşması, enerji homeostazisi üzerine etkilidirler. Alfa, beta/delta, gama olmak üzere üç alt tipi vardır; sırasıyla PPARA, PPARB ve PPARG genleri tarafından kodlanır ve farklı dokularda eksprese edilirler. PPAR α ve PPARGC1A, yağ asidi katabolize eden karaciğer, iskelet-kalp kası gibi dokularda yüksek oranda eksprese edilirler. Yağ asidi metabolizması ve yağ asidi oksidasyonunda önemli rolleri vardır, oksidatif metabolizmanın yüksek olduğu mitokondri sayısı fazla olan hücrelerde ekspresyonları artmıştır. Bu nedenle dayanıklılık performansı için önem taşırlar.

PPAR α tip I (yavaş kasılan) liflerde tip II (hızlı kasılan) liflere göre daha fazla ekprese edilir (18,28). PPAR α intron 7 G/C ve PPARGC1A Gly482Ser polimorfizmlerinin aerobik performansla ilişkisi gösterilmiştir. PPARGC1A Ser482 allel sıklığının düşüklüğü ve PPAR α GG genotip sıklığının yüksekliği dayanıklılık performansı ile ilişkili olarak bildirilmektedir (2).

HIF1 A Pro582 alleli: Hipoksi-indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α), HIF1A geni tarafından kodlanır. Hipoksik uyarıya yanıt olarak düzenlenen transkripsiyon faktörüdür (2). Glikolitik kaslarda HIF-1 α mRNA ve protein düzeyleri oksitatif kaslara oranla yüksek saptanmıştır. HIF-1 α defektif farelerde glikolizden oksidasyona doğru metabolik kayma olduğu ve dayanıklılık kapasitesinin arttığı gösterilmiştir. İnsanda HIF1A geninde polimorfizmde (rs1154965C/T) prolin amino asidi serin ile değişir; bunun sonucunda HIF-1 α protein stabilitesi ve transkripsiyonel aktivitesi artar. Glükoz metabolizması hızlanır ve tip-2 diyabet gelişme riski azalır. Kafkas ırkından 316 elit erkek dayanıklılık sporcusu ile 304 kontrol bireyinin karşılaştırıldığı çalışmada (13) sporcularda Pro582 alleli homozigot sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.006$) saptanmıştır. Buna karşın, 265 Rus dayanıklılık sporcusu ve kontrollerin incelendiği çalışmada (5) ise iki grup arasında fark belirlenmemiştir ($p>0.05$).

VEGFA rs2010963C alleli: Aerobik egzersiz antrenmanları güçlü bir anjiyogenik uyarıcıdır. İskelet kası kapillarizasyonu 1-3 aylık antrenman ile %30 artar. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezi düzenleyen, endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunda anahtar rol oynayan bir moleküldür. VEGF gen polimorfizmi insan miyoblastında VEGF gen ekspresyonu ile ilişkilidir ve maksVO $_2$ 'yi etkiler. AAG ya da CGC haplotipi olan bireylerin maksVO $_2$ düzeyleri aerobik antrenman programı öncesi ve sonrasında AGG ve/veya CGG haplotipindeki bireylere göre yüksek saptanmıştır (30). Üst düzey Rus dayanıklılık sporcularında da bu allel ile sportif performans arasında ilişkili bulunmuştur (2).

VEGFR2 472Gln alleli: Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 2 (VEGFR2), VEGF'nin aerobik antrenmana anjiyogenik yanıtta gereklidir. Gende ekzon 11'de meydana gelen rsl1870377T/A polimorfizmi sonucunda histidin amino asidinin yerini glutamin alır. VEGFR2 472Gln alleli dayanıklılık sporcularında kontrol grubuna göre yüksek ($p=0.00006$) saptanmıştır. MaksVO $_2$ düzeyleri de bu alleli taşıyanlarda yüksektir. Ayrıca 472Gln alleli taşıyanlarda vastus lateralis kasında tip 1 lif oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (3).

ACTN3 R577X: α -Aktininler hücre iskeletini oluşturan ve düzenleyen aktin bağlayıcı protein ailesinin (distrofin, spektrin, filamin, fimbrin) bir

üyesi; iskelet kasında Z çizgisinin temel yapı komponentidir (12). Bu etkileşimle yapı ve sinyal proteinlerinin Z çizgisi ile ilişkisini sağlar. Özellikle iskelet α -aktinini ve sarkomerik α -aktininler (-2 ve -3) miyofibriller dizilişin statik işlevini korur ve miyofibril kontraksiyonunu düzenler (23).

Memelilerde dört çeşit α -aktinin izoformu vardır ve farklı hücrelerde benzer işlevleri üstlenirler. ACTN2 ve ACTN3 tarafından kodlanan α -aktinin-2 ve α -aktinin-3 iskelet kası izoformlarıdır. ACTN3 ekspresyonu sadece tip 2 (hızlı glikolitik) kas lifleri ile sınırlandırılmıştır. Ancak az miktarda beyinde de eksprese edilir (7). ACTN3 R577X polimorfizmi, 16. ekzonda 1747 pozisyonunda meydana gelen C→T transversiyonu sonucu 577 pozisyonundaki arjinin (R) amino asidini oluşturan kodonun stop kodona (X) dönüşmesidir. Eğer X alleli homozigot (XX genotip) ise, α -aktinin-3 hiç sentezlenmez (27). XX genotip sıklığı farklı popülasyonlarda değişmektedir. R577X sportif durum ve insan kas performansı ile ilişkilidir. α -Aktinin-3 eksikliği hızlı kasılan liflerin fonksiyonunu etkiler, kas metabolizmasında aerobik yolları aktive edip dayanıklılığı artırır.

Kadın dayanıklılık sporcularında XX genotipi (%29), kontrol grubuna (%20) oranla yüksek ($p<0.05$) saptanmıştır (38). Ahmetov ve ark. 456 dayanıklılık sporcusunu 1211 sedanter ile karşılaştırmış; XX genotipini sporcularda (%5.7) kontrollere (%14.5) göre düşük ($p<0.0001$) bulmuştur (1). Dayanıklılık sporcularındaki bu iki çalışmanın sonuçları birbiri ile çelişmektedir. Literatürde 577XX genotipinin sürat ve güç sporcularında düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Dayanıklılık sporcularında XX genotip sıklığının artışına ilişkin olarak ise net kanıt yoktur (37).

Sürat/güç performansını etkileyen genetik parametreler

ACE D alleli: Yüksek ACE aktivitesi ile ilişkilidir. Bu allel artmış kuvvet, kas hacmi ve hızlı kasılan lif yüzdesi ile bağıntılıdır. D alleli veya DD genotip sıklığı kısa mesafe yüzücüleri, sürat koşucuları ve güç/kuvvet sporcularında kontrol gruplarına oran yüksektir (2).

ACTN3 R577X: ACTN3 genotipi iskelet kası performansını etkiler ve α -aktinin-3 varlığı ya da yokluğu hızlı kas lifleri tarafından gerçekleştirilen sürat ve güç faaliyetlerini etkileyebilir.

Druzhevskaya, 486 Rus sürat/güç sporcusu ve 1197 Rus sedanter birey ile yaptığı çalışmada sporcuların XX genotip oranını kontrol grubuna göre oldukça düşük ($p<0.0001$) bulmuştur (16). Yang, 107 sürat sporcusu, 194 dayanıklılık sporcusu ve 436 sedanter birey ile yaptığı çalışmada XX genotipini sürat sporcularında %6, kontrol grubunda %18 olarak saptamıştır ($p<0.01$). Olimpiyat düzeyinde yarışan kadın süratçilerde ise

hiç XX genotipine rastlamamıştır (38). Ayrıca sedanterlerde yapılan iki çalışmada da azalmış kas gücü ve zayıf sürat performansı ile 577XX genotipi ilişkili bulunmuştur (10,26).

Sporcularda ACTN3 R577X polimorfizminin kas gücü üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma vardır. Pimenta 200 üst düzey Brezilyalı futbolcuda, squat sıçrama (SS) ve eller belde dikey sıçrama (EBS) testlerinde RR ve RX genotipinde olan futbolcuların, XX genotipli olanlara göre daha yüksek değerlere ulaştıklarını saptamıştır ($p<0.05$). Ayrıca sporculara 10m, 20m ve 30m sürat testi uygulamış; 10 m sürat testinde RR genotipindeki bireylerin XX genotipinde olanlara göre ($p<0.05$); 20 ve 30 m testlerinde ise hem RX, hem de XX genotipinde olanlara göre daha süratli ($p<0.05$) olduklarını saptamıştır (29).

HIF1 A 582Ser alleli: HIF1 α glükoz taşıyıcıları ve glikolitik enzimlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu kontrol eder. HIF1 A 582Ser alleli haltercilerde %17.9 iken, kontrol grubunda %8.5 olarak saptanmış ($p=0.001$) ve başarı düzeyine göre allel sıklığı subelit grupta %14.7, elit grupta %18.8, yüksek elit grupta %25.0. olarak bulunmuştur. Polonya ve Ukrayna'da yapılan, güç ile ilişkili sporcuların dahil edildiği iki farklı çalışmada ise HIF1 A 582Ser allel sıklığı sporcularda kontrollere göre yüksek saptanmıştır (2,14). Hız kayakçılarında v. lateralis kasında hızlı kasılan lif oranı artışının 582Ser alleli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

AMPD1 Gln12 alleli: C allelinin anaerobik performansla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Polonya, Rusya ve Litvanya'da yapılan çalışmalarda güç/sürat sporcularında T allel sıklığı kontrol grubuna göre düşük oranda saptanmıştır (2,20).

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör α (PPARA): PPARA GG genotipi dayanıklılık performansı ile ilişkili iken, PPARS CC genotipi güç/kuvvet performansı ile ilişkilendirilmiştir. C alleli taşıyan sporcuların anaerobik Wingate testinde daha hızlı oldukları saptanmıştır (28). Başka bir çalışmada CC ve CG genotipinde olan sporcuların GG genotipinde olanlara göre kas kitlelerinin daha çok; dikey sıçrama skorlarının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2).

Vitamin D reseptörü (VDR): İnsan kas hücrelerinde bulunur ve D vitamini metabolitlerinin kas metabolizmasına etkisinden sorumludur. Bsm1, Fok1, Apa1, Taq1 polimorfizimleri vardır. Fok1 polimorfizmi ekzon 2'de T-C transisyonu sonucu meydana gelir ve sonuçta defektif VDR sentezine neden olur. Kemik yoğunluğunu ve kas kitesini etkiler, sarkopeni riskini artırır. TT genotip sıklığı orta-üst düzey erkek futbolcularda kontrol

sedanter grubuna göre yüksek saptanmıştır. KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada ise TC, TT genotipine sahip bireylerin quadriceps kas gücü CC genotipinde olanlara göre yüksek düzeyde saptanmıştır (22).

NOS3 T alleli: Nitrik oksit L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile üretilir. Endotel hücrelerinde eNOS aktivitesi sonucu üretilen NO vasküler tonusun ve kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde önemli rol oynar. NOS3 (lokasyon 7q36) geninde promotör bölgede T786C transversiyonu araştırılan polimorfizmlerdendir. Sürat/güç performansı ile ilişkisi ortaya konmuştur. T786C polimorfizminin incelendiği ve 29 İtalyan, 56 Ukraynalı, 53 İspanyol sürat/güç sporcusu ile yapılan üç farklı çalışmada T allel sıklığı kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (2,9,21).

Sonuç olarak, sportif performansı ya da başarıyı tek bir genetik polimorfizmle açıklamak mümkün değildir. Fiziksel performansa etki eden pek çok gen ve çevresel faktör söz konusudur. Genetik taramalar ile belirlenen şampiyon sporcu değil, sporcunun güçlü ya da zayıf özellikleridir. Genetik avantaj ve dezavantajlar bilindiğinde, kişiye özel antrenman ve beslenme programları planlanıp zaman ve enerji boşa harcanmadan en etkin performansa ulaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ahmetov II, Druzhevskaya AM, Astratenkova IV, Popov D, Vinogradova OL, Rogozkin VA. The ACTN3 R577X polymorphism in Russian endurance athletes. *Br J Sports Med.* 2010;44:649-52.
2. Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current progress in sports genomics (Review). *Cell Mol Exerc Physiol.* 2012;1:e1. doi: 10.7457/cmep.v1i1.e1.
3. Ahmetov II, Hakimullina AM, Popov DV, Lyubaeva EV, Missina SS, Vinogradova OL, et al. Association of the VEGFR2 gene His472Gln polymorphism with endurance-related phenotypes. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:95-103.
4. Ahmetov II, Popov DV, Astratenkova IV, Druzhevskaya AM, Missina SS, Vinograova OL, et al. The use of molecular genetic methods for prognosis of aerobic and anaerobic performance in athletes. *Hum Physiol.* 2008;34:338-42.
5. Ahmetov II, Williams AG, Popov DV, Lyubaeva EV, Hakimullina AM, Fedotovskaya ON, et al. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes. *Hum Genet.* 2009;126:751-61.
6. Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. *J Hypertens.* 1994;12:955-7.
7. Beggs AH, Byers TJ, Knoll JH, Boyce FM, Bruns GA, Kunkel LM. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J Biol Chem.* 1992;267:9281-8.
8. Bouchard C, Malina RM. Genetics of physiological fitness and motor performance (Review). *Exerc Sport Sci Rev.* 1983;11:306-39.

9. Chagnon YC, Allard C, Bouchard C. Red blood cell genetic variation in Olympic endurance athletes. *J Sports Sci.* 1984;2:121-9.
10. Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Hubal MJ, et al. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99:154-63.
11. De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF, Falchi M, Hottenga JJ, Boomsma DI, et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10:812-20.
12. Djinovic-Carugo K, Gautel M, Ylanne J, Young P. The spectrin repeat: a structural platform for cytoskeletal protein assemblies. *FEBS Lett.* 2002;513: 119-23.
13. Döring F, Onur S, Fischer A, Boulay MR, Pérusse L, Rankinen T, et al. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108:1497-500.
14. Drozdovska SB, Dosenko VE, Ahmetov II, Ilyin VN. The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians. *Biol Sport.* 2013;30:163-7.
15. Drozdovska SB, Dosenko VE, Ilyin VN, Filippov MM, Kuzmina LM. Allelic polymorphism of endothelial no-synthase (eNOS) association with exercise-induced hypoxia adaptation. *Balt J Health Phys Act.* 2009;1:13-9.
16. Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103:631-4.
17. 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: 242-6.
18. Eynon N, Meckel Y, Sagiv M, Yamin C, Amir R, Sagiv M, et al. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports.* 2010;20:145-50.
19. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele -the role of genes athletic performance. *Hum Genet.* 1998;103:48-50.
20. Ginevičienė V, Jakaitienė A, Pranculis A, Milašius K, Tubelis L, Utkus A. AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. *BMC Genet.* 2014;15:58. doi:10.1186/1471-2156-15-58.
21. Gómez-Gallego F, Ruiz JR, Buxens A, Artieda M, Arteta D, Santiago C, et al. The -786 T/C polymorphism of the NOS3 gene is associated with elite performance in power sports. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107:565-9.
22. Hamilton B. Vitamin D and athletic performance: the potential role of muscle. *Asian J Sports Med.* 2011;2:211-9.
23. MacArthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays.* 2004;26:786-95.
24. Myerson S, Hemingway H, Budget R, Martin J, Humphries S, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol (1985).* 1999;87:1313-6.
25. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H Myerson S, Clarkson P, Dollery C, et al. Human gene for physical performance. *Nature.* 1998;393:221-2.

26. Moran CN, Yang N, Bailey ME, Tsiokanos A, Jamurtas A, MacArthur DG, et al. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:88-93.
27. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Easteal S, Beggs AH. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet.* 1999;21:353-4.
28. Petr M, Stastny P, Pecha O, Štefl M, Šeda O, Kohlíková E. PPARA intron polymorphism associated with power performance in 30-s anaerobic Wingate test. *PLoS One.* 2014;9:e107171. doi: 10.1371/journal.pone.0107171.
29. Pimenta EM, Coelho DB, Veneroso CE, Barros Coelho EJ, Cruz IR, Morandi RF, et al. Effect of ACTN3 gene on strength and endurance in soccer players. *J Strength Cond Res.* 2013;27:3286-92.
30. Prior SJ, Hagberg JM, Paton CM, Douglass LW, Brown MD, McLenithan JC, et al. DNA sequence variation in the promoter region of the VEGF gene impacts VEGF gene expression and maximal oxygen consumption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1848-55.
31. Rieder MJ, Taylor SL, Clark AG, Nickerson DA. Sequence variation in the human angiotensin converting enzyme. *Nat Genet.* 1999;22:59-62.
32. Saunders CJ, Xenophontos SL, Cariolou MA, Anastassiades LC, Noakes TD, Collins M. The bradykinin beta2 receptor (BDKRB2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) genes and endurance performance during Ironman Triathlons. *Hum Mol Genet.* 2006;15:979-87.
33. Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: I. Biochemistry and structure of the gene (Review). *J Hypertens.* 1993;11:471-6.
34. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Day SH, Hawe E, Payne JR, et al. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol (1985).* 2004;96:938-42.
35. Wolfarth B, Rivera MA, Oppert JM, Boulay MR, Dionne FT, Chagnon M, et al. A polymorphism in the alpha2a-adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1709-12.
36. Woods D. Angiotensin-converting enzyme, renin-angiotensin system and human performance (Review). *Med Sport Sci.* 2009;54:72-87.
37. Yang N, Garton F, North K. Alpha-actinin-3 and performance. *Med Sport Sci.* 2009;54:88-101.
38. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Easteal S, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet.* 2003;73:627-31.
39. Zhang B, Tanaka H, Shono N, Miura S, Kiyonaga A, Shindo M, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle. *Clin Genet.* 2003;63:139-44.

Yazışma için e-mail: fatmaebrudr@yahoo.com.tr