

Türk Milli Bisikletçilerde *Alfa- Aktinin-3 R577X* Polimorfizm Dağılımının Belirlenmesi

Tuğba KAMAN*
Sezgin KAPICI**
Canan SERCAN***
Muhsin Konuk****
Korkut ULUCAN*****

Öz

Atletik performans ile ilgili en önemli ve belki de en fazla incelenen genetik belirteç, alfa- aktinin-3 proteinin (*Actn3*) kodlayan *ACTN3* genidir. Çalışmamızda 13'ü bayan, 23'ü erkek toplam 36 milli bisikletçi *ACTN3 R577X* polimorfizminin dağılımlarını belirlemeyi amaçladık. Bisikletçilerden DNA eldesi, rutin olarak biyokimyasal kontrolleri için verdikleri periferal kandan sağlanmıştır. Genotiplendirme işlemi, Gerçek zamanlı PCR tekniği ile sağlanmıştır. *ACTN3* genotipi için 12 milli bisikletçi RR, 10'u RX ve 14 bisikletçi de XX olarak bulunmuştur. Cinsiyetlere göre ayırdığımızda 13 bayan bisikletçinin 7'si XX, 2'si XR ve 4'ü RR, erkek bisikletçilerin ise 7'si XX, 8'i XR ve 8'i RR genotiplerine sahip olduğu belirlenmiştir. *ACTN3*'ün R alleli bayanlarda 10, erkeklerde 24, X alleli ise bayanlarda 16 erkeklerde 22 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, dayanıklılık fenotipi ile ilişkili olan *ACTN3 XX* genotipi ve X allelinin kohortumuzda daha baskın olduğu görülmüştür. Milli bisikletçiler takımında ilk kez gerçekleştirilen bu pilot çalışma ile bundan sonra daha yüksek veri kaynaklı çalışmalara ışık tutacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Bisiklet, Polimorfizm, Spor genetiği, *ACTN3*

The Determination of Alpha- Actinin-3 *R577X* Polymorphisms Distribution in Turkish National Cyclists

Abstract

The aim of this study was to determine the allelic distribution of alpha- actinin-3 (*ACTN3*) *R577X* polymorphisms in a total of 36 national cyclist team, 13female and 23 male. DNA samples from the

* Doktora Öğrenci, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, tugbakaman@marun.edu.tr

** Yüksek Lisans Öğrenci, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, sezginkapici@gmail.com

*** Yüksek Lisans Öğrenci, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi canan.sercan@uskudar.edu.tr

**** Prof.Dr., Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, muhsin.konuk@uskudar.edu.tr

***** Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, korkut.ulucan@marmara.edu.tr

players were isolated from Blood samples by using commercial DNA isolation kit. Genotyping of the samples was accomplished by Real-Time PCR technique. 12 of the examined bicycler had RR, 10 had RX and 14 of the bicycler had XX genotype for the *ACTN3* R577X polymorphism. When we examine them according to genders, 4 of the 13 female cyclist had RR, 2 had RX and 7 had XX genotypes. For males, 8 of the 23 male cyclist had RR, 8 had RX and 7 had XX genotypes. *ACTN3* was counted as 10 in females and 24 in males, whereas X allele was 16 in females and 22 in males. Our results showed that *ACTN3* XX genotype and X allele dominated in our cohort. We hope that this first pilot study carried out in national cyclist team will guide further studies with extended numbers of players.

Keywords: Bicycle, Polymorphism, Sport Genetics, *ACTN3*

GİRİŞ

Atletik performans, bireyin doğuştan sahip olduğu genetik yeteneklerin ve sonradan kazandığı çevresel faktörlerin ortak birleşimidir. Atletik performansı ile ilgili güncel araştırmalar kişilerin performansına anlamlı derecede katkıda bulunan genetik varyantlar üzerine odaklanır. Dayanıklılık, kuvvet, güç, kas koordinasyonu ve motivasyon gibi bireysel özelliklerin genetik altyapıya sahip olduğu bildirilmektedir (Ulucan ve ark., 2014). Spor genetiği çalışmaları, atletik performansa etki eden genlerin belirlenmesi, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve atletik performansına olan yatkınlıklarının belirlenmesi alanlarındaki çalışmaların bütünü kapsamaktadır. Başarı için, sadece bireysel sporlarda değil, aynı zamanda takım sporlarında da genetik yapıya uygun antrenman ve beslenme programlarının düzenlenmesi anahtar rolündedir (Ulucan, 2016).

Atletik performans alanında gerçekleştirilen bir çok çalışmada alfa- aktinin-3 geni (*ACTN3*) incelenmiştir. *ACTN3* iskelet kasiyla özelleşmiş, atletik performansla ilişkilendirilmiş ilk yapısal gendir (Yang N ve diğ. 2003). *ACTN3*, özellikle hızlı güç elde edilmesinden sorumludur ve 'hız' geni olarak adlandırılmaktadır (Ulucan K. ve ark., 2013). Alfa-aktinin, 11. Kromozom üzerinde bulunan *ACTN3* gen bölgesi tarafından kodlanır. Genin ürünü, *ACTN3* proteini, sarkomerlerin Z çizgilerinde lokalizedir ve hem kas kasılmasında aktin fibrillerinin bağlanmasında, hem de hücre içi sinyal iletiminde aktif rolleri bulunmaktadır (Ulucan, 2016). *ACTN3*, gen bölgesinin özellikle 16 parçasında (ekzon) 577. pozisyonunda meydana gelen genetik değişimler kas yapısı ve performansı üzerine etkilidir. (Günel ve ark., 2014). Bu yapısal değişikliğin, diğer çalışmalar ile bireylerde farklı sportif faaliyetlere yatkınlığa neden olduğu bulunmuş, 577R alleli ve 577RR genotipinin üst düzey güç odaklı sportif performansa (Yang ve ark., 2003), 577X' in ise sporcularda dayanıklılığa yatkınlık sağladığı bildirilmektedir. *ACTN3* geninde varyasyon gözlenmeyen kişilerin patlayıcı güç, kısa koşu gerektiren spor dalları için avantajlı, dayanıklılık gerektiren sporlarda ise dezavantajlı oldukları gösterilmiştir (Alfred ve ark., 2011). Araştırmalar sonrasında *ACTN3* geninin her iki kopyasında genetik değişim saptanan kişilerin, dayanıklılık gerektiren maraton, triatlon ile uzun mesafeli yüzme ve bisiklet vb. sporlar için daha avantajlı bir kas yapısına sahip oldukları belirlenmiştir (Montgomery ve ark., 1998).

Bisiklet sporu kısa ve uzun mesafeler için uzun süre dayanıklılık, çabuk kuvvet, güç ve maksimum kuvvet gerektiren bir spordur. Genetik olarak incelendiğinde bisikletçiler de patlayıcı güç fenotipine uygun olan genetik varyantların ve dayanıklılık fenotipine uygun genetik varyantların karışık bulunması beklenmektedir. Bu spor branşı üzerine ve ilgili sporcularla ilgili literatürde çok fazla genetik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, sportif performansla önemli ölçüde ilişkili olduğu düşünülen *ACTN3 R577X* polimorfizmlerinin milli bisikletçiler dağılımlarını belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Sporcular: Çalışmamıza katılan gönüllü 36 Milli Bisikletçiden, kamp yaptıkları bir dönemde rutin kontrollerini sağladıkları sağlık merkezi/ hastane ile işbirliği yapılarak kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmış ve laboratuvarımıza transportu sağlanmıştır. Laboratuvarımıza gelen örnekler-20⁰C de izolasyon tarihine kadar saklanmıştır. Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüş ve çalışma, Üsküdar Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya gönüllü katılan sporculardan, çalışma öncesi yapılan analizler ve çıktıları hakkında detaylı bilgi verilmiş, kendilerinden imzalı bilgilendirme formları temin edilmiştir.

DNA İzolasyonları

Çalışmamıza katılan sporcularından periferik kan eldesi sonrasında lökosit DNA'ları PureLink DNA izolasyon kitinin (Invitrogen, Van Allen Way Carlsbad, CA, USA) kullanıcı protokolleri izlenerek tamamlanmıştır. Kısaca, 200 µL periferik kan üzerine 20 µL proteinaz k, 10µL RNAaz eklendi ve vortekslendi. 2 dk oda sıcaklığında bekledikten sonra 200µL bağlama tamponu eklendi ve karıştırılarak homojen hale getirildi. 55°C su banyosunda 10 dk inkübe edildikten sonra üzerine 200 µL etanol eklenerek 5 sn vortekslendi. Filtreli tübe alındı ve 10000g 'de 1 dk santrifüj edildi. Süpernant kısmı atılarak pellet kısmı üzerine 500 µL yıkama tamponu eklendi ve 10000g'de 1,30 dk santrifüj edildi ve yine süpernant kısmı alınarak üzerine yıkama tamponu eklendi ve maksimum hızda 3 dk santrifüj edildi. 80 µL elüsyon tamponu eklenerek inkübe edildi ve maksimum hızda 1 dk santrifüj edildi. Elde edilen DNA örnekleri, ilgili genlerin analizlerinin tamamlanmasına kadar -20° C de saklandı.

***ACTN3 rs1815739* Genotiplerinin Belirlenmesi**

ACTN3 (rs1815739) genotipleri, izole edilen DNA materyalinden Real-Time PCR cihazı (Roche Light Cycler Nano, Almanya) ile Taqman Genotyping Assays (Applied Biosystems Foster City, CA, USA) genotipleme kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Totalde 10uL olacak şekilde 5 µL master mix, 3,75µL H₂O, 0,25µL assay ve 1µL (10 ng) DNA kullanılarak genotipleme işlemleri tamamlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 36 Türk Milli Bisikletçi katılmıştır, katılımcıların 13'ü (%36) bayan, 23'ü (%64) erkek milli bisikletçiden oluşmaktadır. *ACTN3* gen bölgesi için genotip ve allelik dağılımları sırasıyla Tablo 1'de özetlenmiştir. *ACTN3* analiz sonuçlarına göre 12 bisikletçi RR, 10'u XR ve 14'ü XX genotipindedir. Cinsiyete göre baktığımızda 13 bayan milli bisikletçinin 7'si XX, 2'si XR ve 4'ü RR ; erkeklerin ise 7'si XX, 8'i XR ve 8'i RR genotiplerine sahiptir. Allelik dağılımlar incelendiğinde *ACTN3*'ün R alleli 47, X alleli ise 53 olarak bulunmuştur. Cinsiyetlerine göre dağılımlarda bayanlarda *ACTN3* R alleli 10, X alleli ise 16'dır, erkek bisikletçilerde ise R alleli 25, X alleli ise 23 bulunmuştur.

Tablo 1. Analiz edilen *ACTN3* polimorfizminin ve allelerin milli bisikletçilerde dağılımı

	<i>ACTN3</i> genotip			Allel Sıklığı	
	RR	RX	XX	R	X
Bayan (Yüzde)	4 (% 11)	2 (% 5)	7 (% 20)	10 (% 14)	16 (% 22)
Erkek (Yüzde)	8 (% 22)	8(% 22)	7 (% 20)	24 (% 33)	22 (% 31)
Toplam	12 (% 33)	10 (% 27)	14 (% 40)	34 (% 47)	38 (% 53)

TARTIŞMA

Spor genetiği alanında yapılan çalışmalar, *ACTN3*'ün 16. ekzonunda bulunan sitozin- timin değişimi (rs1815739) ile meydana gelen polimorfizm üzerine odaklanmıştır. Bu değişim proteinin 577. amino asidini kodlayan kodonunda, arjinini (R) kodlayan kodonunun yerine durdurucu kodonun (X) oluşmasına neden olur (Ulucan, 2016). Atletik performansın genetik temellerine yönelik yapılan meta- analiz çalışmalarında *ACTN3* 577RR genotipinin, sprint/ güç odaklı performansa yakınlık ile ilişkili oldukları bildirilmiş (Alfred ve ark., 2011; Ma ve ark., 2013) 577XX genotipinin ise sporcuların dayanıklılık kapasiteleri ile ilişkili oldukları belirtilmiştir (Eynon ve ark., 2009; Ulucan ve Göle, 2014). Bazı çalışmalar ise R577X polimorfizminin belirli atletik performansa yakınlık sağlamadığını belirtmektedir (Wang ve ark., 2013).

Çalışmamızda *ACTN3* R577X polimorfizmi incelendiğinde güç ve sprint spor aktiviteleri ile ilişkili olan R alleli ile RR ve RX genotipleri erkeklerde yüksek bulunmuştur. Bu allel çizgili kasların daha hızlı kasılmasına neden olduğu kısa süreli kuvvet ve sprint aktivitesine yakınlık sağlamaktadır. Bayanlarda ise güç/süratte devamlılık ve dayanıklılık gerektiren spor aktiviteleri ile ilişkili olan X alleli ile XX genotipi yüksek bulunmuştur. X alleli dayanıklılık gerektiren ve süratte devamlılık gerektiren spor aktivitelerine yakınlık sağlamaktadır.

Literatürde pek çok çalışma sadece tek bir cinsiyete odaklanmakta veya her iki cinsiyet için sonuçları karma olarak vermektedir. Alfa-aktinin 3 gen polimorfizmi (R577X) kas fizyolojisine

kadınlarda, erkeklerden daha çok etki ettiği görülmüş ve eksikliği daha az kas gücüne ve yağsız ağırlığa (kas ağırlığı) neden olduğu belirtilmektedir (Clarkson ve ark., 2005; Chiu ve ark., 2012). Bununla birlikte, bazı çalışmada XX genotipinin alfa-aktinin 3 eksikliği olan dayanıklı kadın atletlerde, genel nüfusa kıyasla daha çok görüldüğü ve erkek atletler için benzer bir durumun söz konusu olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum, X allelinin dayanıklı kadın atletlerde, erkek atletlerden daha avantaj sağlayıcı olduğunu göstermektedir (Zilberman-Schapira ve ark., 2012). Erkek ve kadınların fizyolojileri, psikolojileri ve anatomilerindeki kalıtsal farklılıklar atletik performansa büyük etki etmektedir. Bu nedenle atletik yeteneklerin genetikle açıklanabilir kısmı bazen cinsiyete özgüdür. Örneğin, bazı durumlarda *ACTN3*'ün dayanıklı kadın atletlerde XX genotipini zenginleştirdiği, ancak aynı durumun dayanıklı erkek atletlerde doğru olmadığı tespit edilmiştir (Bouchard ve ark., 1986; . Dzau., 1988). Aynı zamanda kas fizyolojisinin kadınlarda alfa-aktinin 3 eksikliğinden erkeklerden daha fazla etkilendiği görülmektedir Clarkson ve ark., 2005; Walsh ve ark., 2008; Zempo ve ark., 2010).

Yang ve arkadaşlarının içerisinde bisikletçilerinde bulunduğu farklı spor disiplinleri ile yapmış olduğu bir çalışmada hız açısından 107 elit sporcunun (72 erkek, 35 bayan), dayanıklılık açısından 194 elit sporcunun (122 erkek, 72 bayan) ve 436 sedanter bireyin *ACTN3* genotipleri ve allellerinin frekanslarını karşılaştırılmış, hız sporcuları ile kontrol bireylerin allellerinin frekansları arasındaki önemli farklılığı (erkekler için $p < 0,001$, bayanlar için $p < 0,01$) doğrulamışlardır. Bu çalışmanın ilginç olan noktası, allellerinin frekansları zıt yönde olan hız/güçlülük sporcuları ile dayanıklılık sporcularının karşılaştırılması ve her iki cinsiyet için de önemli farklılıklara sahip olmalarıdır. Bizim çalışmamızda da katılan 36 bisikletçiden (23 erkek, 13 bayan), erkeklerde güç ve sprint özellikli RR (%22) ve RX (%22) genotipleri bayanlara göre RR (%11) ve RX (% 5) yüksek oranda bulunması, dayanıklılık özellikli XX genotipi bayanlarda (%20) erkeklerde (%20) olmak üzere eşit oranda bulunmuştur.

Günel ve ark. 'nın (2014) farklı disiplinlerden oluşan 37 elit atlet ve aynı sayıdaki kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada *ACTN3* XX ve RX genotipini sporcu grubunda sırasıyla %35,14 ve %54,05 olarak bulmuşlardır. Bu bireylerde X allelinin daha yüksek olmasını ise dayanıklılık gerektiren sporlarda bu allelin yatkınlık sağlaması olarak açıklamışlardır. Bizim çalışma grubumuzda da XX genotipli bisikletçiler % 40, RX genotipli oyuncular %27 olarak bulunmuş, toplam olarak RR ve RX genotiplerinin, yani en az bir X alleli içeren bireylerin oranı %67'dir. Bu açıdan yapılan bu çalışma Günel ve ark'nın (2014) çalışmasına benzerlik göstermektedir.

Yaygın olarak lüterürde α -aktinin-3 varlığının tip II kas fibrillerinde hızlı kasılmanın güç üretimini arttırdığını ve bu genotipik etkilerin cinsiyete göre etkilenebileceğini göstermektedir (Zebrick ve ark., 2014).

ACTN3 R577X polimorfizmi açısından bisikletçilerle ilgili literatürde örnek çalışma bulunmadığından çok fazla kıyaslama yapılamamaktadır. "İleride yapılacak bu konu ile ilgili çalışmalar ile daha sağlıklı karşılaştırma yapılabilecektir" cümlesinin eklenmesini rica ediyoruz..

SONUÇ

Elit sporcularda yüksek performansın, genetik özellikler, antrenman ve beslenme gibi uygun çevresel koşulların bir araya getirilmesi sonucunda oluştuğu bilinmektedir (Macarthur ve North, 2005). Sporcuların performanslarındaki değişimleri anlayabilmek için, hem genetik hem de çevresel faktörler ayrı ayrı ele alınmalı, genetik ile çevresel faktörler arasındaki korelasyon incelenmelidir (Williams ve ark., 2000).

Türk milli bisikletçilerde ilgili polimorfizm açısından genetik profilleri ilk kez belirlemiş olan çalışmamızın ileride oluşturulabilecek "Spora Yatkinlık Genetik Paneli"nin hızlı ve güvenli bir şekilde geliştirilmesine olanak sağlayacağı ve *ACTN3* analizini içerecek sonraki çalışmalar için önemli bir veri kaynağı olacağını düşünmekteyiz.

Teşekkür

Bu araştırma Tuğba Kaman'ın Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde doktora tezi olarak hazırlamış olduğu "Milli Bisikletçilerde Dayanıklılık ile İlişkili *ACTN3* (rs1815739), *ACE* (rs1799752), *IL-6* (rs1800795), *MCT* (rs1049434) Gen Polimorfizmlerinin Dağılımı ve Sporcu Başarısında ki Etkilerinin Belirlenmesi" isimli çalışmadan türetilmiştir. Aynı çalışma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (FEN-C-DRP-250416-0185) desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Alfred, T., Ben-Shlomo, Y., Cooper, R., Hardy, R., Cooper, C., Deary, I.J., (2011). *ACTN3* genotype, athletic status, and life course physical capability: meta-analysis of the published literature and findings from nine studies. *Hum Mutat* 32: 1008-18
- Bouchard, C., Lesage, R., Lortie, G., Simoneau, J.A., Hamel, P., Boulay, M.R., et al (1986). Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc* 18: 639-646.
- Chiu, L.L., Chen, T.W., Hsieh, S.S., et al. (2012). *ACE* I/D, *ACTN3* R577X, *PPARD* T294C and *PPARGC1A* Gly482Ser polymorphisms and physical fitness in Taiwanese late adolescent girls. *J Physiol Sci* 62(2):115-21.
- Clarkson, P.M., Devaney, J. M., Gordish-Dressman, H., et al. (2005). *ACTN3* genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 99(1): 154-63.
- Dzau, V.J., (1988). Circulating versus local renin angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77(suppl 11):14-13.
- Eynon, N., Duarte, J.A., Oliveira, J., Sagiv, M., Yamin, C., Meckel, Y., et al. (2009) . *ACTN3* R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med* 2009; 30: 695-8
- Gunel, T., Gumuşoğlu, E., Hosseini, M. K., Yilmaz, Y.E., Dolekcap, I., Aydinli, K., (2014) Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Molecular Medicine Reports*, 9: 1422-6.

- Ma, F., Yang, Y., Li, X., Hardy, R., Cooper, C., Deary, I.J., et al.** (2013). The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8: e54685
- Macarthur, D.G., North, K.N.,** (2005). Genes and human elite athletic performance. *Hum Genet.* 116 (5): 331-9.
- Montgomery, H.E., Marshall, R., Hemingway, H., et al.** (1998). Human gene for physical performance. *Nature*, 393:221-222.
- Ulucan, K., Göle, S., Altindas, N., Güney, A.I.,** (2013). Preliminary Findings of α -Actinin-3 Gene Distribution in Elite Turkish Wind Surfers. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 16(1), 69 – 72.
- Ulucan, K., Yalcin, S., Akbas, B., et al.** (2014). Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *JNBS* 2014; 1(2): 37-40.
- Ulucan, K., Göle, S.,** (2014). ACE I/D Polymorphism Determination in Turkish Elite Wind-surfers. *Sport Science Review.* 23(1-2): 79-84.
- Ulucan, K., Göle, S., Altindas, N., Güney, A.I.,** (2013). Preliminary Findings of α -Actinin-3 Gene Distribution in Elite Turkish Wind Surfers. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 16(1), 69 – 72.
- Ulucan, K., Yalcin, S., Akbas, B., et al.** (2014). Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *JNBS* 2014; 1(2): 37-40.
- Ulucan, K., Göle, S.,** (2014). ACE I/D Polymorphism Determination in Turkish Elite Wind-surfers. *Sport Science Review.* 23(1-2): 79-84.
- Yang, N., MacArthur, D.G., Gulbin, J.P., Hahn, A.G., Beggs, A.H., Easteal, S, et al.** (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet.* 73: 627-31
- Zebrick, B., Teeramongkolgul, T., Nicot, R., Horton, M. J, Raoul, G., Ferri, J., Vieira, A. R., and Sciote, J. J.,** (2014). ACTN3 R577X Genotypes Associate with Class II and Deep Bite Malocclusions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* November ;146(5): 603–611.
- Zempo, H., Tanabe, K., Murakami, H., et al.** (2010). ACTN3 polymorphism affects thigh muscle area. *Int J Sports Med* 31(2): 138-42.
- Zilberman-Schapira, G., Chen, J., Gerstein, M.,** (2012). On sports and genes. *Recent Patents on DNA & Gene Sequences.* 6(3): 1-9.
- Walsh, S., Liu, D., Metter, E.J., et al.** (2008). ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span. *J Appl Physiol* 2008; 105(5): 1486-91.
- Wang, G., Mikami, E., Chiu, L.L., DE Perini, A., Deason, M., Fuku, N., et al.** (2013). Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 45: 892-900.
- Williams, A.G., Rayson, M.P., Jubb, M., ve ark.** (2000)The ACE gene and muscle performance. *Nature*; 403: 614.