

Spor Genomisinde Mitokondriyal DNA Çalışmaları

Basak Funda Eken¹, Damla Yayman², Yagmur Yayman², Canan Sercan¹, Sezgin Kapıcı¹, Korkut Ulucan¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, İstanbul, Türkiye
²Marmara Üniversitesi, Biyoloji Öğretmenliği, İstanbul, Türkiye
³Üsküdar Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Basak Funda Eken
Damla Yayman
Yagmur Yayman
Canan Sercan
Sezgin Kapıcı
Korkut Ulucan

İletişim:
Korkut Ulucan
Marmara Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 291 31 20
E-Posta: korkutulucan@hotmail.com

Gönderilme Tarihi : 28 Eylül 2016
Revizyon Tarihi : 14 Aralık 2016
Kabul Tarihi : 14 Aralık 2016

ÖZET

Spor genomisi alanında yapılan çalışmalar, atletik performansın oluşmasında, sürdürülmesinde ve geliştirilmesinde genetik faktörlerin önemini göstermiştir. Bu genetik faktörlerin analiz edilmesi, bireylerin ne tip atletik performansa yatkın olduklarının belirlenmesinin yanında özel durumlarda spor branşına yönlendirme amacı ile de bizlere değerli bilgiler vermektedir. Sadece genomik DNA'nın değil, mitokondriyal DNA'nında (mtDNA) atletik performans oluşumunda önemi bilinmektedir. Bu derlemede, günümüze kadar mtDNA varyasyonları ve bu varyasyonlardan elde edilen DNA haplogrup çalışmalarını özetlemeye çalıştık. Günümüze kadar yapılan çalışmalar ile farklı popülasyon ve sporcu gruplarında mtDNA polimorfizmleri ve mtDNA haplogrup analizleri gerçekleştirilmiş, elde edilen bilgiler ile mtDNA'nın egzersiz fizyolojisine olan katkısını ortaya konmuştur. Ancak bu konuda özellikle ülkemizde yapılan çalışmalar oldukça azdır. Bu yüzden, derlememizin bu konu ile yapılacak çalışmalara yön göstereceğine inanmaktayız.

Anahtar sözcükler: Atletik performans, mitokondriyal genetik, mtDNA, spor genomisi

MITOCHONDRIAL DNA STUDIES IN SPORTS GENOMICS

ABSTRACT

Studies conducted on sports genomics indicated the importance of genetic factors in determining the comprise, sustainability and development of athletic performance. Having information of these genetic factors gives us great information about not only the predisposition to a certain sports kind, and also for guiding to the fittest sports types. Not only the genomic DNA, but also mitochondrial DNA (mtDNA) have effects on athletic performance. In this review, we aimed to summarize the mtDNA variations and mtDNA haplogroups related with these variations. To date, mtDNA polymorphisms and mtDNA haplogroups were determined in different populations and with athletes in different sport types, and information gained by these studies gave rise to the effect of mtDNA on exercise physiology. However, studies which have included Turkish subjects have not been considered adequate. Therefore, we believe this review will guide further studies related to this subject.

Keywords: Athletic performance, mitochondrial DNA, mtDNA, sport genomics

Spor genomisi, atletik performansın oluşmasında ve sporcuların herhangi bir spor dalındaki başarılarına etki eden genetik faktörleri inceleyen çalışmaların tamamını içine alan disiplindir. Bu çalışmalar, kardiyovasküler sistem sağlığı açısından önemli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim geni (ACE) ve sarkomerlerin yapılarında önemli rol oynayan alfa- aktinin-3 geni (ACTN3) ile başlayarak yaklaşık 250 kadar farklı gen bölgesini içine alan geniş bir yelpaze haline gelmiştir (1,2). İncelenen bu genetik bölgelere, hücrelerde oksidatif fosforilasyon metabolizmasında

görev alan ve mitokondri içinde lokalize olan mitokondriyal DNA (mtDNA) genleri de eklenerek günümüzdeki bilgi birikimine ulaşılmıştır.

Mitokondriler, Yunanca kelime anlamı olarak mitos (iplik) ve khondrion (tane) anlamına gelen, çapları 0,2-1 µm, uzunlukları 0,5-1,0 µm arasında değişen, hücrelerde temel olarak enerji üretiminden (aerobik solunum) sorumlu organellerdir. Hücrelerimizin diğer organellerinden farklı olarak çift zarla çevrili olup kendine ait DNA, RNA ve ribozomları bulunur. Sayıları her bir hücrede yaklaşık 500 ile 1000 adet arasında değişkenlik göstermektedir (3). Oksidatif fosforilasyon ile adenosin trifosfat (ATP) üretiminde ve hücresel homeostaz gibi çeşitli hücre fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır (4).

Kromozomal DNA ile karşılaştırıldığında sirküler yapıda olan mtDNA'nın kendine has özellik ve işlevleri bulunmaktadır. mtDNA yaklaşık 16569 bp'den oluşur ve 13'ü aerobik solunumda görev alan mitokondriyal polipeptid, 22'si mitokondriyal tRNA ve 2'si mitokondriyal rRNA (12S ve 16S) kodlamak üzere toplam 37 gen içermektedir (5). Kromozomal DNA'dan farklı olarak ekzon-intron bölgeleri bulunmaması, histon proteinlerinin olmaması ve DNA tamir mekanizmasının daha kısıtlı (bu konuda ki çalışmalar devam etmektedir) olması, mtDNA'yı mutasyonlara açık hale getirmektedir (6,7). Bu mutasyonlar, mitokondrilerin her dokuda aktif görev almalarından dolayı çok geniş etkiye neden olabilirler ve insidansları kromozomal DNA'ya kıyasla daha sıktır (8). Bu nedenden dolayı mtDNA üzerinde birçok polimorfizm bulunmaktadır.

Bu derlememizde "Pubmed", "Google Akademik" ve "SportDiscus with full text" gibi veri tabanlarındaki veya elde edebildiğimiz kongre kitapçık ve akademik tezlerden mtDNA ve atletik performansa etkisini araştırarak elde edebildiğimiz sonuçları bir araya getirmeyi amaçladık.

Spor genetiği, elit atlet ve mtDNA

Günümüze kadar yapılan çalışmalar atletik performansın oluşmasında ve gelişmesinde çevresel ve genetik faktörlerin kombine rol oynadığını göstermiştir (9). Farklı spor dallarından tek ve çift yumurta ikizi sporcular üzerinde yapılan bir araştırmada atletik performanslarının %66'sının kalıtsal faktörlerden etkilendiği, geri kalan kısmın çevresel faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (10). Günümüzde atletik performansa etki ettiği düşünülen en az 214 otozomal gen, 18 mitokondriyal gen ve bunlar ile birlikte X kromozomu üzerinde 7 lokus bulunduğu bilinmektedir (11). Bu genlerin tek başlarına katkılarından ziyade

Tablo 1. Sporcuların başarı durumlarına göre sınıflandırılması (12).

Sporcuların Tanımı	Açıklama
Yüksek Elit	Dünya şampiyonaları, dünya kupası ve Olimpiyat oyunlarında birincilikler
Elit	Dünya şampiyonaları, dünya kupası ve olimpiyat oyunlarında gümüş veya bronz madalya veya Avrupa şampiyonalarında ödül
Subelit	Uluslararası dünya şampiyonalarına katılma veya katılmaya hak kazanma
Ortalama Atlet	Bir spor dalında 4 yıldan fazla uğraşma ve bölgesel şampiyonalara katılma
Kontrol	Sağlıklı gönüllüler

gruplar halinde kombine katkıları daha ön plandadır ve spor genomu çalışmaları bu gen gruplarının tespitine dayanmaktadır.

Druzhevskaya ve ark. (2008) sporcularun elde ettikleri başarı durumlarına göre bir terminoloji sistemi geliştirmişlerdir (Tablo 1). Her atlet için atletik performansın limitleri vardır. Performansın limitasyonu uygulanan egzersiz tipinin doğasından ve sporcuya ait birçok faktörden etkilenmektedir. Örneğin kas gücü, kaslara etki eden nöral mekanizma ve biyomekanik faktörlerden etkilenir. Benzer bir şekilde dayanıklılık performansı ise; iskelet kaslarının metabolik özellikleri ve sporcunun kardiyovasküler kapasitesi ile belirlenmektedir. Başarılı maraton koşucularının kaslarında aerobik özellikli Tip-1 kas lifleri bulunurken, kısa mesafeli koşucularda ise daha hızlı kasılan Tip-2 kas liflerinin bulunduğu bilinmektedir. Bu kas liflerinin oluşumunu genetik yapımız belirlerken gelişimlerini ise antrenman, beslenme ve programlı yaşam gibi çevresel faktörler belirlemektedir.

Mitokondri hücresel fonksiyonundan dolayı her zaman spor bilimcilerin ilgisini çeken bir organel olmuştur. mtDNA'nın yapısının daha net anlaşılmasından sonra ise moleküler çalışmalarda da hedef molekül olarak üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. mtDNA ile yapılan çalışmalar genel olarak polimorfizm analizler ve bu polimorfik bölgelere dayanan haplogrup analizlerini kapsamaktadır.

mtDNA ve haplogruplar

mtDNA organizasyonundan kaynaklanan çok sayıda polimorfizm içermektedir. Polimorfizmler mtDNA'nın protein veya tRNA kodlayan bölgelerinde olabildiği gibi kodlama yapmayan ancak mtDNA kontrol bölgesini içeren D-loop (displacement loop) bölgesinde olabilir. Bu varyasyonlara göre mtDNA'lar sınıflandırılır ve oluşan her bir sınıfa haplotip adı verilir. Her bir haplotipi taşıyan moleküllerin

toplama ise haplogrup adı verilir (13). Haplogrupların isimlendirilmesinde büyük harfler ve altgrupların isimlendirilmesinde ise hangi gruba dahilse o grubun harfi ve sonrasında rakam kullanılmaktadır, örneğin H1 gibi. Tüm insan mtDNA'larının başlıca M ve N haplogruplarından türediği düşünülmektedir.

Mitokondrilerin hücrelerde aerobik solunum merkezi olmasından dolayı özellikle dayanıklılık gerektiren sporlara yatkınlık sağladığı düşünülmüş ve araştırmacıların her zaman ilgisini çekmiştir. Özellikle haplogrup analizleri ilk etapta çalışılmış, daha sonra ise polimorfizm çalışmaları ön plana çıkmıştır. Haplogrupların metabolik yollara olan etkilerinin net olarak anlaşılabilmesi, bu tip analizlerin geçerliliği konusunda bilin insanlarını tatmin etmemiştir.

Haplogruplar üzerindeki ilk önemli çalışma Torroni ve ark. (14), tarafından yerli Amerikalılar üzerinde yapılmıştır. İlk olarak tespit edilen mtDNA haplogrupları A, B, C, D olarak isimlendirilmiş ve daha sonraki yapılan çalışmalar da tespit edilen haplogrup ve alt haplogruplar bu hiyerarşi takip edilerek isimlendirilmiştir (15). Torroni ve ark. diğer çalışmada ise üç farklı Avrupalı popülasyonda on haplogrup tespit etmiştir. Bu çalışma da belirlenen 10 mtDNA haplogrubun (H, I, J, K, M, T, U, V, W, X) yaklaşık % 99'unun hemen hemen tüm Avrupa popülasyonunu kapsadığı belirlenmiştir (16). Günümüzde ise haplogrupların kıtalara özgü olduğu ve insanların göç yollarının belirlenmesinde önemli birer biyolojik belirteç olduğu kabul edilmektedir.

Niemi ve ark. (17), Finli 52 dayanıklı atlet ve Finli 89 sprinter atleti haplogrup H (H1,H2,H3), K (K1), I (I1, I2), J (J1, J2), T (T1, T2), U (U2, U5, U8), V (V1), W (W1, W2), X ve Z açısından karşılaştırmış ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar bulmuşlardır. K ve J haplogruplarının yüzdesi sprinter atletlerde daha yüksek, K ve J2 haplogruplarının ise dayanıklı atletlerde hiç bulunmadığını bildirmişlerdir. Aynı yazarlar K ve J2 haplogruplarının oksidatif fosforilasyon ile üretilen ATP sentezinde azalmaya neden olduğunu ve bunun ise dayanıklılık gerektiren sporlara yatkınlık açısından önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Scott ve ark. (18), 76 Etiyopyalı milli dayanıklı atletten oluşan sporcu grubunu 108 sedanter birey ile L1, L2, L3A, E, E1 ve E2 haplogrupları açısından karşılaştırmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Yapılan başka bir haplogrup çalışmada ise Castro ve ark. (19), içlerinde bisiklet ve uzun mesafe koşucusunun bulunduğu 95 erkek İspanyol dayanıklı sporcu ile 250 erkek sedanter bireyi haplogrup H, I, J, K, T, U, V, W ve X açısından karşılaştırmış, T haplogrubunun dayanıklı sporcularda daha az oranda bulunduğunu belirterek dayanıklılık aktiviteleri için avantaj sağlamayacağını belirtmişlerdir.

Scott ve ark. (20), 221'i ulusal, 70'i uluslararası olmak üzere toplam 291 Kenya'lı maraton koşucusu ve 85 Kenya'lı sedanter bireyi L0, L1, L2, L3*, L5, L7, M ve R haplogruplarını baz alarak karşılaştırmışlar, sporcu grubunda L0 haplogrubunun yüzdece daha yüksek, L3* haplogrubu ise daha düşük bulunduğunu belirtmişlerdir.

Mikami ve ark. (21), farklı spor disiplinindeki (uzun mesafe koşu, yelken, kürek, kano, bisiklet, futbol, basket, voleybol, kısa mesafe koşu ve yüzme gibi sporcular) 79 dayanıklı, 60 güç odaklı sporcuları 672 sedanter bireyi F, B, A, N9a, N9b, M7a, M7B, E, G2, G1, D5 haplogrupları açısından karşılaştırmış, sonuç olarak, dayanıklı sporcularda G1, sprinter sporcularda ise F haplogrubunun yüzde bakımından daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan başka bir haplogrup çalışmada Nogales-Gadea ve ark. (22), İspanyol kökenli 102 dayanıklı ve 51 elit güç odaklı sporcuyla 478 sedanter birey ile karşılaştırmış, V haplogrubu bakımından dayanıklılık ve sedanter grup arasında anlamlı bir fark olduğu, güç odaklı atletler açısından hiç bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Kim ve ark. (23) Kore'li 152 sporcuda (75 dayanıklı, 77 güç odaklı) ve 265 sedanter bireylerde gerçekleştirdikleri haplogrup çalışmada dayanıklı atletlerde M* ve N9 haplogruplarının sedanterlere göre daha yüksek olduğunu, güç odaklı ve sedanterler arasında ise herhangi bir bağlantının bulunmadığını bildirmişlerdir.

mtDNA haplogrup çalışmaları arasında en yüksek denek içeren çalışmalardan birinde toplam 395 elit sporcu (213 dayanıklı, 182 güç odaklı) ile 413 kontrol karşılaştırmış, H ve HV haplogruplarının olimpik ve elit performans sporcularında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (24).

mtDNA Polimorfizmleri ile ilgili çalışmalar

Tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphisms, SNPs), popülasyonunda bireyleri arasında farklılık gösteren DNA molekülündeki tek baz değişiklikleridir (25). SNP'ler popülasyonda yaygın olarak görülmesine karşın etnik ve coğrafi farklılıklar göstermektedir.

Birçok durumda SNP'ler hücre metabolizması için oldukça önemli olan DNA tamiri, hücre döngüsünün kontrolü, sinyal iletimi, ilaç ve alkol gibi kimyasalların detoksifikasyonu, sporcularda atletik performansın belirlenmesi, tendon yapısı bozuklukları ve tendonopatilerin oluşması gibi birçok metabolik olayda rol alan genlerin kritik pozisyonlarında yer alırlar. Bazı durumlarda genin kodladığı proteinin fonksiyonunda ya da enzim aktivitelerinde önemli değişikliklere neden olurlar.

Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada 66 Japon erkek maratoncu ile aralarında beyzbol, futbol ve basketbol oyuncuları bulunan toplam 110 sporcunun *ND5* geninin m.5178CA polimorfizmi analiz edilmiş, C allelinin maratoncularda kontrollere göre daha fazla bulunduğu bildirilmiştir (26). Yazarlar, daha önce yapılan çalışmalarda uzun ve kaliteli yaşam ile bağlantısı bulunan C allelinin aerobik kas metabolizmasını hızlandırdığını belirterek egzersize yatkınlıkta dikkate alınması gereken bir biyolojik belirteç olması gerektiğini önermişlerdir. Japon popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada Mikami ve ark. (27), ülkelerini milli takım düzeyinde temsil etmiş 100 dayanıklı, 85 sprinter atlet ile 672 sedanter bireyi karşılaştırmıştır. Yaptıkları çalışmada mtDNA'nın replikasyonunu ve diğer genlerin transkripsiyonunu kontrol eden D-loop bölgesini analiz etmişler, dayanıklı sporcuların m.152T>C polimorfizminin ve m.514 bölgesinde CA tekrarlarının diğer gruplara göre daha çok bulunduğunu, sprinter grupta ise m.204T>C polimorfizminin daha yüksek oranda bulunduğunu bildirmişlerdir. D-loop bölgesinin mtDNA metabolizması için önemi göz önünde bulundurulduğunda mtDNA polimorfizmlerinin atletik performansın belirlenmesinde rol oynadığını belirtmişlerdir.

He ve ark. (28), Çinli elit atletler üzerinde yaptıkları çalışmada, mitokondriyal transkripsiyon faktörü A proteininin

kodlayan *TFAM* genindeki 3 farklı polimorfizm (rs1937, rs2306604 ve rs1049432) ile aerobik egzersiz fenotipleri arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını analiz etmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir bağlantı bulunmadığını belirtmişlerdir. Aynı gen bölgesini içeren başka bir çalışmada Ahmetov ve ark. (29), *TFAM* Ser12Thr polimorfizmi ile elit dayanıklılık performansı arasındaki ilişkiyi araştırmış, sporcu grubunda 12Thr allelinin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir.

Maruszak ve ark. (24) güç odaklı ve dayanıklı sporcular (182 güç odaklı, 213 dayanıklı) ile 413 sedanter bireyleri ile karşılaştırmış, sporcu grubunda D-loop bölgesini içeren mtDNA kontrol bölgesinde bulunan m.16362C allelinin daha az, m.16080G allelinin ise sadece dayanıklı sporcularda bulunduğunu, aynı allelin m.8251A alleli ve H1b haplogrubu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda mtDNA haplogrup ve polimorfizmleri atletik performans bakımında olan etkileri sporcular arasında ve sporcu- sedanter bireylerde karşılaştırılmış; bazı çalışmalarda mtDNA ile atletik performans arasında pozitif ilişki bulunurken bazı çalışmalarda da benzer ilişkiler saptanamamıştır. Bu çalışmalarda L0, G1, V, M* ve N9 gibi haplogrupların dayanıklılık gerektiren sporcularda daha fazla; F, L3*, K ve J gibi haplogrupların ise sprinter sporcularda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Haplogrup çalışmalarının yanında mtDNA üzerinde bulunan polimorfizmler ile de benzer çalışmalar yapılmış, bu çalışmalar sonucunda *ND5*, *TFAM* gibi genlerin yanı sıra D-loop bölgesinde atletik performans için belirleyici olduğu bildirilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz bu derlemenin gelecekte bu konu ile yapılacak çalışmalara yön göstermesi ve literatüre katkıda bulunmasını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Ulucan K, Göle S. ACE I/D Polymorphism Determination in Turkish Elite Wind- surfers. *Sports Science Review*, 2014; XXIII(1-2): 79- 84.
2. Ulucan K, Yalçın S, Akbaş B, Konuk M. Analysis of Solute Carrier Family 6 Member 4 Gene promoter polymorphism in young Turkish basketball players. *The Journal of Neurobehavioral Sciences*, 2014;1:37-40.
3. Özdemir M, Doğru, Ü. Genetik Karakterizasyonda Mitokondriyal DNA Kullanımı. *Atatürk Univ Ziraat Fak Derg*, 2007; 38: 105-11.
4. Song WH,William J , Ballard O, Yi YJ, Sutovsky P. Regulation of Mitochondrial Genome Inheritance by Autophagy and Ubiquitin Proteasome System : Implications for Health, Fitness and Fertility. *BioMed Research International Volume*, 2014; doi: 10.1155/2014/981867.
5. Guney AI, Ergec D, Tavukcu H H, Koc G, Kirac D, Ulucan K, Javadova D, Turkeri. Detection of mitochondrial DNA mutations in nonmuscle invasive bladder cancer. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012; 16: 672-8.
6. Richter C. Do Mitochondrial DNA Fragments Promote Cancer and Aging? *FEBSS Letters*, 1988; 241: 1-5.
7. Bogenhagen, DF. Repair of mtDNA in Vertebrates. *Am J Hum Genet*, 1999; 64: 1276-81.
8. Di Mauro S, Schon E. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2656–68.
9. Ulucan K. Spor Genetiği Açısından Türk Sporcuların ACTN3 R577X Polimorfizm Literatür Özeti. *Clin Exp Health Sci*, 2016; 6: 44-7.
10. De Moor MH1, Spector TD, Cherkas LF, Falchi M, Hottenga JJ, Boomsma DI, De Geus EJ. Genome Wide Linkages Can for Athlete Status in 700 Female DZ Twinpairs Twinres. *Hum Genet*, 2007;10:812-20.
11. Bray MS, Hagberg JM, Péruss L, Rankien 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 Exercise*, 2009; 41: 35-73.
12. Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russian. *Eur J Appl Physiol*, 2008; 103: 631-34.
13. Herrnstadt C, Elson JL, Fahy E, Preston G, Turnbull DM, Anderson C, Ghosh SS et al. Reduced-median-network analysis of complete mitochondrial DNA coding-region sequences for the major African, Asian, and European haplogroups. *Am J Hum Genet*, 2002;70:1152-71.
14. Torroni A, Schurr TG, Yang CC. Native American Mitochondrial DNA Analysis Indicates That the Amerind and The Nedene Populations were Founded by Two Independent Migrations. *Genetics*, 1992; 130(1): 153-62.
15. Torroni A, Achilli A, Macaulay V, Richards M, Bandelt H.J. Harvesting the fruit of the human mtDNA tree. *Trends in genetics*, 2006;22:339-45.
16. Torroni A, Huoponen K, Francalacci P, Petrozzi M, Morelli L, Scozzari R, Obinu D, Savontaus ML, Wallace DC. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. *Genetics*, 1996; 144: 1835–50.
17. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*, 2005;13: 965-9.
18. Scott RA, Wilson RH, Goodwin WH, Moran CN, Georgiades E, Wolde B, Pitsiladis YP. Mitochondrial DNA lineages of elite Ethiopian athletes. *Comp Biochem Physiol*, 2005; 140: 497–503.
19. Castro MG, Terrados N, Reguero JR, Alvarez V, Coto E. Mitochondrial Haplogroup T Is Negatively Associated with The Status Of Elite Endurance Athlete. *Mitochondrion*, 2007; 7: 354-7.
20. Scott RA, Fuku N, Onywera VO, Boit M, Wilson RH, Tanaka M, Goodwin WH, Pitsiladis YP. Mitochondrial Haplogroups Associated with Elite Kenyan Athlete Status. *Med Sci Sports Exerc*, 2009;41:123-8.
21. Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Scott RA, Pitsiladis YP, Higuchi M et al. Mitochondrial haplogroups associated with elite Japanese athlete status. *Br J Sports Med*, 2011; 45: 1179-83.
22. Nogales-Gadea G, Pinós T, Ruiz JR, Marzo PF, Fiuza-Luces C, López-Gallardo E, Ruiz Pesini E et al. Are mitochondrial haplogroups associated with elite athletic status? A study on a Spanish cohort. *Mitochondrion*, 2011; 11: 905-8.
23. Kim KC, Cho HI, Kim W. mtDNA Haplogroups and Elite Korean Athlete Status. *Int J Sports Med*, 2012; 33: 76-80.
24. Maruszak A, Adamczyk JG, Siewierski M, Sozański H, Gajewski, A, Żekanowski, C. Mitochondrial DNA variation is associated with elite athletic status in the Polish population. *Scand J Med Sci Sports*, 2014; 24: 311-18.
25. Ulucan K, Bayyurt GM, Konuk M, Güney A.I. Effect of alpha-actinin-3 gene on Turkish trained and untrained middle school children's sprinting performance: a pilot study. *Biological Rhythm Research*, 2014; 45: 509- 14.
26. Tamura Y, Watada H, Tanaka Y, Daimaru N, Nomiya T, Sakuraba K, S. awaki K, Kawamori R. Preliminary Report: Mitochondrial DNA 5178 polymorphism in Male Elite Japanese Endurance Runners. *Metabolism*, 2010; 59; 62–3.
27. Mikami E, Fuku N, Takahashi H, Ohiwa N, Pitsiladis YP, Higuchi M, Kawahara T, Tanaka M. Polymorphisms in the control region of mitochondrial DNA associated with elite Japanese athlete status. *Scand J Med Sci Sports*, 2013; 23; 593-9.
28. He Z, Hu Y, Feng L, Lu Y, Liu G, Xi Y, Wen, L, McNaughton LR. NRF2 genotype improves endurance capacity in response to training. *Int J Sports Med*, 2007;28; 717–21.
29. Ahmetov II, Popov DV, Missina SS, Vinogradova O L, Rogozkin VA. Association of the mitochondrial transcription factor (TFAM) gene polymorphism with physical performance of athletes. *Fiziol Cheloveka*, 2010; 36; 121–5.