

ACE:n ja ACTN3:n vaikutus urheilusuoritukseen

Niilo Hautala

LuK-tutkielma
Biologian tutkinto-ohjelma
Oulun yliopisto
Toukokuu 2022

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	2
Johdanto	3
ACE	5
<i>Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi</i>	<i>6</i>
<i>Reniini-angiotensiinijärjestelmä</i>	<i>6</i>
ACE:n vaikutukset urheilusuoritukseen	7
ACTN3	9
<i>Poikkijuovaisten lihassolujen luokittelu ja rakenne</i>	<i>10</i>
<i>ACTN3:n mutaatio</i>	<i>11</i>
<i>α-aktiniini 3</i>	<i>11</i>
ACTN3:n vaikutukset urheilusuoritukseen	12
Yhteenveto.....	14
Lähteet.....	15

Tiivistelmä

Tutkielmassani käyn läpi geenien vaikutusta urheilusuoritukseen ja menestymiseen huippu-urheilussa. Geenejä, joiden on osoitettu vaikuttavan urheilusuoritukseen, on löydetty monia, mutta tässä tutkielmassa keskityin kahteen eri geeniin. Valitsemani geenit olivat *ACTN3* ja *ACE*. Näistä kahdesta geenistä on tehty paljon tutkimusta ja niiden on osoitettu olevan merkittävimpiä urheilusuoritukseen vaikuttavia geenejä. Tarkastelin geenejä sillä perusteella, vaikuttavatko ne kestävyyttä vaativissa urheilulajeissa vai nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa.

Tutkielman tavoitteena on selvittää *ACE*:n ja *ACTN3*:n vaikutukset erilaisissa urheilusuorituksissa. Tutkielmasta käy ilmi, että molemmilla geeneillä on suuri vaikutus urheilusuoritukseen. *ACE*:ssa tapahtuva insertio saa aikaan positiivisia vaikutuksia kestävyysurheilussa, kun taas *ACTN3*:n on todettu olevan merkittävässä roolissa voimaa ja nopeutta vaativissa lajeissa. *ACE*:n deleetion ei ole osoitettu olevan yhtä merkittävässä roolissa urheilusuorituksessa kuin *ACE*:n insertion. *ACE*:n deleetiosta on saatu viitteitä, että se voisi vaikuttaa positiivisesti nopeutta ja voimaa vaativissa lajeissa, mutta eri tutkimuksissa on saatu ristiriitaisia tuloksia eikä voida sanoa, että *ACE*:n deleetio vaikuttaisi positiivisesti urheilusuoritukseen. *ACTN3*:ssa tapahtuvan mutaation on havaittu vaikuttavan negatiivisesti voimaa ja nopeutta vaativissa lajeissa.

Geenien voidaan olettaa olevan merkittävässä roolissa kaikessa ihmisten toiminnassa, joten niiden vaikutus urheilusuorituksessa oli odotettua. Ainoastaan ajoittainen ristiriitaisuus eri tutkimusten välillä ja erityisesti eri etnisyyden omaavien ihmisten välillä oli hieman odottamatonta. Urheilusuoritukseen vaikuttavat geenien lisäksi niin monet muutkin tekijät, että yhtenäisiä ja selkeitä tuloksia voi olla vaikea saada. Myös eri urheilulajien vaatimukset ovat erilaisia. Tutkimusta onkin hankala tehdä lajeilla, jotka vaativat sekä hyviä nopeus-, voima- että kestävyysominaisuuksia.

Tulevaisuudessa yleistyy varmasti perimän tutkiminen jo lapsilla, jotta voidaan selvittää esimerkiksi, mihin urheilulajiin lapsen kannattaa panostaa, jos hän haluaa menestyä omassa lajissaan. Myös useamman geenin tutkimus, jossa pyritään selvittämään, miten geenit vaikuttavat yhdessä, on varmasti yhä yleisempää tulevaisuudessa. Tulevaisuudessa geenien tutkiminen voikin antaa yhä enemmän vastauksia siihen, miksi tietyt henkilöt menestyvät urheilussa paremmin kuin toiset. Vastauksia voidaan myös saada siihen, miksi toiset ihmiset saavat paremman vasteen tietynlaiselle harjoittelulle kuin toiset.

Johdanto

Urheilijoilta vaaditaan useita eri ominaisuuksia, jotta he voivat menestyä huippu-urheilussa. Tärkeimpiä tekijöitä urheilusuorituksen kannalta ovat kehon tyyppi ja koostumus, kestävyys, voima ja nopeus (Guth & Roth 2013). 2000-luvulla yhä suositummaksi ajatukseksi on tullut, että myös genetiikka voi vaikuttaa urheilusuoritukseen ja urheilijoiden menestymiseen omassa lajissaan (Ma ym. 2013). Genetiikan on huomattu vaikuttavan merkittävästi huippu-urheilijaksi tulemiseen, sillä urheilijan statuksen on arvioitu periytyvän jopa 66 prosenttisesti (de Moor ym. 2007). Tutkimusta onkin tehty yhä enemmän lapsilla, sillä sen avulla voidaan pyrkiä ennustamaan, voiko lapsesta tulla huippu-urheilija (Guth & Roth 2013). Myös monet urheilussa tärkeät ominaisuudet, kuten pituus ja kehon tyyppi ovat erittäin vahvasti periytyviä ominaisuuksia, joiden voidaan ajatella vaikuttavan merkittävästi urheilijaksi pyrkimisessä sekä itse urheilusuorituksessa (Peeters ym. 2007). Geenien on havaittu vaikuttavan myös yksilöiden kykyyn saada haluttuja tuloksia harjoittelun seurauksena (Guth & Roth 2013). Geenien perusteella ei voida kuitenkaan sanoa suoraan, voiko yksilöstä tulla huippu-urheilija, sillä urheilusuoritukseen ja kykyyn kehittyä vaikuttaa lisäksi monet muut tekijät, kuten ympäristö ja ravinto (Guth & Roth 2013).

Urheilusuoritukseen vaikuttavia geenejä on löydetty yli 150, joista hieman yli 90 on voitu yhdistää kestävyyttä vaativiin urheilulajeihin ja loput noin 60 voimaa ja nopeutta vaativiin urheilulajeihin (Ahmetov ym. 2016). Näistä geeneistä tehdyissä tutkimuksissa erityisesti kaksi geeniä on nousut esille geeneinä, jotka vaikuttavat merkittävästi urheilusuoritukseen (Guth & Roth 2013). Urheilusuoritukseen vaikuttavia geenejä on löydetty lähes kaikista kromosomeista ja myös mitokondriaalisesta DNA:sta. Monet näistä geeneistä on löydetty vasta viime vuosien aikana, kun on tehty enemmän koko genomin kattavaa tutkimusta ja pyritty selvittämään, onko urheilijoilla keskenään samoja geenejä (Ahmetov ym. 2016).

Useassa tutkimuksessa on osoitettu, että *ACE* ja *ACTN3* vaikuttavat urheilusuoritukseen ja niitä on myös tutkittu erittäin paljon, joten niitä pidetään tärkeimpinä urheilusuoritukseen vaikuttavista geeneistä (Guth & Roth 2013). *ACE* koodaa angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä, joka vaikuttaa reniini-angiotensiinijärjestelmässä säädellen muun muassa verenpainetta ja elimistön nestetasapainoa (Sayed-Tabatabaei ym. 2006). *ACTN3* koodaa alfa-aktiniini 3:a, jota löytyy tyyppin 2 poikkijuovaisista lihassoluista (Norman ym. 2014). Mutaatio *ACTN3*:ssa saa aikaan alfa-aktiniini 3:n puutetta, joka johtaa muutokseen myös lihaksistossa (Norman ym. 2014).

Geenien vaikutusta urheilusuoritukseen on kuitenkin hieman hankala määrittää, sillä eri urheilulajeissa on erilaisia vaatimuksia (Guth & Roth 2013). Esimerkiksi koripallossa pituudesta on selkeästi hyötyä, kun taas esimerkiksi voimistelussa pituudesta voi olla enemmän haittaa. Sen takia tutkitaankin geenien vaikutusta usein vain yhteen lajiin tai tiettyyn ominaisuuteen (Guth & Roth 2013). Ongelmia aiheuttaa myös se, että useissa tutkimuksissa tutkittava joukko on pieni (Eynon ym. 2011). On myös käynyt ilmi, että tutkittavien urheilijoiden etnisyys vaikuttaa huomattavasti, sillä eri etnisyyden omaavilla urheilijoilla on erilainen geeniperimä, minkä takia tutkimuksissa on saatu ristiriitaista tietoa geenien vaikutuksista urheilusuoritukseen (Eynon ym. 2011).

Tarkastelen tutkielmassani kahta eri geeniä ja niiden vaikutusta urheilusuoritukseen; *ACE*:ta ja *ACTN3*:a, koska niiden on osoitettu olevan tärkeimpiä urheilusuoritukseen vaikuttavia geenejä. Tutkielman tarkoituksena on kertoa ja selvittää *ACE*:n ja *ACTN3*:n vaikutuksia elimistössä ja tätä kautta tuoda ilmi niiden vaikutusta urheilusuoritukseen. Tarkastelen näitä geenejä pääosin sen perusteella vaikuttavatko ne erilaisissa lajeissa, joissa tarvitaan kestävyyttä vai lajeissa, joissa tarvitaan voimaa ja nopeutta. Otan myös huomioon urheilijoiden etnisyyden ja kerron, miten geenit vaikuttavat erilaisissa populaatioissa.

ACE

ACE-geeni koodaa angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä. ACE löytyy ihmisiltä kromosomista 17 (Sayed-Tabatabaei ym. 2006). Geeni on noin 21000 emäsparia pitkä ja siinä on 26 eksonia ja 25 intronia. ACE:sta on löydetty yli 160 mutaatioita, joista kuitenkin ainoastaan 34 on geenin koodaavilla alueilla (Sayed-Tabatabaei ym. 2006). Näiden mutaatioiden joukosta on löydetty kaksi mutaatiota, jotka ovat mielenkiintoisia urheilusuorituksen kannalta: ACE:n insertio ja ACE:n deleetio (Guth & Roth 2013). Insertio on mutaatio, jossa DNA-sekvenssiin liittyy ylimääräisiä emäspareja, kun taas deleetiossa osa DNA-sekvenssin emäspareista häviää. ACE:n insertiossa siihen liittyy 287 emäsparin pituinen pätkä, kun taas ACE:n deleetiossa tätä liittyntä pätkää ei ole (Sayed-Tabatabaei ym. 2006). Insertio ja deleetio tapahtuvat molemmat intronissa 16 (Sayed-Tabatabaei ym. 2006). Vaikka mutaatio tapahtuukin intronissa ja täten se ei ole geenin koodaavalla alueella, sen on huomattu silti olevan merkittävässä roolissa angiotensiiniä konvertoivan entsyymin aktiivisuuden muutoksissa niin veressä kuin eri kudoksissa, kuten sydämessä ja munuaisissa (Jones ym. 2002).

ACE:n insertio johtaa alentuneeseen angiotensiiniä konvertoivan entsyymin aktiivisuuteen ja deleetio johtaa lisääntyneeseen entsyymin aktiivisuuteen (Guth & Roth 2013). Jos yksilöllä on deleetio ACE-geenistä ja he ovat homotsygootteja sen suhteen, heidän ACE:n aktiivisuuden on havaittu olevan jopa kaksi kertaa suurempaa kuin yksilöllä, joilla on insertio ACE-geenistä, ja jotka ovat homotsygootteja sen suhteen (Moreau ym. 2005). Muutokset ACE:n toiminnassa tulevat ilmi ainoastaan, jos yksilö on homotsygootti tietyn alleelin suhteen eli I/I tai D/D. Jos yksilö on heterotsygootti, ACE:n toiminta on normaalilla tasolla (Sayed-Tabatabaei ym. 2006).

Alleelien frekvenssit vaihtelevat hieman eri populaatioiden välillä, mutta ovat kuitenkin suunnilleen samankaltaiset. Esimerkiksi valkoihoisista noin 25 prosenttia on homotsygootteja insertion suhteen eli heidän genotyyppinsä on I/I (Jones ym. 2002). Myöskin deleetion suhteen noin 25 prosenttia valkoihoisista ovat homotsygootteja eli heidän genotyyppinsä on D/D. Tämä tarkoittaa, että noin 50 prosenttia valkoihoisista ovat heterotsygootteja eli heidän genotyyppinsä on I/D (Jones ym. 2002).

Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi

ACE-geenin koodaama ACE eli angiotensiiniä konvertoiva entsyymi on solukalvolla sijaitseva glykoproteiini, jolla on tärkeä rooli reniini-angiotensiinijärjestelmässä. RAA-järjestelmässä toimimisen lisäksi ACE estää bradykiniinin toimintaa (Coates 2003). Bradykiniini on peptidi, joka laajentaa verisuonia, joten ACE:n estäessä sen toimintaa verisuonet eivät pääse laajenemaan. ACE:lla on siis merkittävä rooli verenpaineen säätelyssä myös tätä kautta RAA-järjestelmän lisäksi (Soubrier ym. 1993). Verenpaineen säätelyn lisäksi ACE:lla on tärkeä rooli kehon elektrolyyttitasapainon säätelyssä (Soubrier ym. 1993).

ACE:ta löytyy erityisesti keuhkojen verisuonten endoteelisoluista (Ruskoaho 2008). Keuhkojen lisäksi ACE:ta löytyy paljon myös munuaisten, ohutsuolen ja lisäkivesten epiteelisoluista sekä aivojen neuroneista (Coates 2003). Ihmiseltä on löydetty homologi ACE:sta (ACE2), joka eroaa tehtäviltään ACE:sta (Turner & Hooper 2002). ACE:sta poiketen ACE2:ta löytyy ainoastaan sydäimestä, munuaisista ja kiveksistä. Tehtävänä ACE2:lla on muuntaa angiotensiini I:stä angiotensiini 1–9:ää (Donoghue ym. 2000). Kuten ACE, ACE2 toimii kiinnittyneenä solukalvolle, ja sitä on erityisesti verisuonten endoteelisoluissa. ACE2:lla ajatellaan olevan merkittävä rooli paikallisessa RAA-järjestelmässä, erityisesti munuaisissa ja sydämessä (Donoghue ym. 2000).

Reniini-angiotensiinijärjestelmä

Reniini-angiotensiinijärjestelmä on elimistön nestetasapainoa ja verenpainetta säätelevä hormonaalinen järjestelmä (Peach 1977). Järjestelmässä angiotensiiniä konvertoiva entsyymi eli ACE on tärkeässä roolissa (Fyhrquist & Saijonmaa 2008). Järjestelmän olemassaolo on tiedetty jo 1800-luvun lopussa, jolloin suomalaisen Robert Tigerstedtin ja ruotsalaisen Per Bergmanin tutkimukset jäniksen munuaisilla paljastivat, että jokin munuaisissa oleva aine saa aikaan verenpaineen nousun (Tigerstedt & Bergman 1898). He saivat selville, että aine on proteiini ja se nimettiin reniiniksi, jonka mukaan järjestelmä on nimetty.

RAA-järjestelmässä maksan valmistama pallomainen proteiini angiotensinogeeni pilkotaan ensin reniinin avulla angiotensiini I:ksi, minkä jälkeen angiotensiini I pilkotaan edelleen ACE:n avulla angiotensiini II:ksi, joka sitoutuu sen reseptoriin eli AT1:een tai AT2:een ja saa aikaan muutokset verenpaineessa joko verisuonten supistumisen tai laajenemisen kautta (Griendling ym. 1993). Fyhrquistin ja Saijonmaan (2008) mukaan angiotensiini II:n sitoutuminen AT1:een saa aikaan verisuonten supistumisen sekä vasopressiinin ja aldosteronin vapautumisen. Vasopressiini eli

antidiureettinen hormoni on hypotalamuksen syntetisoima hormoni, joka saa aikaan virtsanerityksen vähenemisen ja verenpaineen kohoamisen (Treschan & Peters 2006). Aldosteroni taas on lisämunuaisissa syntetisoitava hormoni, jolla on vasopressiinin tavoin suuri vaikutus verenpaineen kohoamiseen (Booth ym. 2002). Angiotensiini II:n sitoutuminen AT2:een saa aikaan verisuonten laajenemisen. (Fyhrquist & Saijonmaa 2008). Angiotensiini II saa aikaan joko akuutteja tai kroonisia vaikutuksia, joista kroonisia vaikutuksia ovat esimerkiksi solujen kasvua edistäviä toimintoja (Mehta & Griendling 2007).

ACE:n vaikutukset urheilusuoritukseen

ACE on ensimmäinen geeni, joka on yhdistetty urheilusuoritukseen ja urheilijoihin (Guth & Roth 2013). Tämän takia *ACE* onkin yksi tutkituimmista urheilusuoritukseen vaikuttavista geneistä. *ACE:n* insertion katsotaan perinteisesti vaikuttavan positiivisesti kestävyysurheiluun, kun taas *ACE:n* deleetion on katsottu vaikuttavan positiivisesti voimaa ja nopeutta vaativissa urheilulajeissa (Guth & Roth 2013).

ACE:n insertion aikaansaama alhaisempi *ACE:n* aktiivisuus johtaa siihen, että verisuonet eivät supistu tehokkaasti, koska *ACE* ei estä verisuonia laajentavan bradykiniinin toimintaa yhtä paljon kuin ilman *ACE:n* insertiota (Gunel ym. 2014). Koska verisuonet eivät supistu, niissä virtaa enemmän happea lihaksille, mikä on eduksi kestävyysurheilussa, kuten pitkän matkan juoksussa, uinnissa tai pyöräilyssä (Gunel ym. 2014). *ACE:n* insertio saa myös aikaan sen, että angiotensiini II:ta ei muodostu elimistössä yhtä paljon, mikä osaltaan voi vaikuttaa siihen, että verisuonet eivät supistu yhtä herkästi (Gunel ym. 2014).

ACE:n insertion on huomattu myös vaikuttavan kehon anaboliaan. Insertion omaavilla kestävyysurheilijoilla on havaittu, että he pystyvät hyödyntämään rasvaa energianlähteenä tehokkaammin kuin kestävyysurheilijat, joilla ei ole insertioita, ja he pystyvät myös varastoimaan ja säästämään energiaa tehokkaammin (Thompson & Binder-Macleod 2006). Thompsonin ja Binder-Macleodin (2006) mukaan tämä saa aikaan sen, että kestävyysurheilijat, joilla on insertio kykenevät hyödyntämään aerobista energiantuottoa pidempään kuin kestävyysurheilijat, joilla ei ole insertiota.

Tutkimuksissa on myös havaittu, että kontrolliryhmään verrattuna suuremmalla osalla huippukestävyysurheilijoista on *ACE:sta* genotyyppi I/I, joka viittaa siihen, että insertiosta on hyötyä myös huippu-urheilijaksi tulemisessa (Ma ym. 2013). Esimerkiksi australialaisilla olympiatason

soutajilla tehdyssä tutkimuksessa kävi ilmi, että kontrolliryhmään verrattuna merkittävästi suuremmalla osalla australialaisista huippusoutajista oli genotyyppinä I/I (Gayagay ym. 1998). Insertion hyödystä kestävyysurheilussa menestymiselle on tehty lukuisia tutkimuksia eri populaatioissa, joissa lähes kaikissa on saatu samankaltaisia tuloksia (Jones ym. 2002). Esimerkiksi Follandin ym. (2000) tutkimuksessa I/I genotyyppin ja D/D genotyyppin omaavat brittiläiset tekivät samanlaista harjoitusohjelmaa 10 viikon ajan, minkä jälkeen testattiin, kuinka monta hauiskääntöä eri genotyyppin omaavat henkilöt jaksoivat tehdä. Tutkimuksessa kävi ilmi, että I/I genotyyppin omaavat henkilöt jaksoivat tehdä huomattavasti enemmän toistoja ja myös heidän toistomääränsä oli kasvanut huomattavasti enemmän.

Ristiriitaisia tutkimustuloksia on myös olemassa. Amirin ym. (2007) tutkimuksessa havaittiin israelilaisilla maratonjuoksijoilla olevan enemmän genotyyppiä D/D kuin genotyyppiä I/I, mikä on ristiriidassa monien muiden tutkimusten kanssa, sillä maratonjuoksijoilla pitäisi teoriassa olla enemmän genotyyppiä I/I. Tulokset viittaavat myös siihen, että eri populaatioissa voi olla eroja genotyyppien suhteen. Monia tutkimuksia koonneessa tutkimuksessa on kuitenkin päädytty siihen, että genotyyppi I/I vaikuttaa positiivisesti kestävyysurheilussa (Ma ym. 2013), joten tästä poikkeavia tuloksia antavat tutkimukset ovat todennäköisesti vain yksittäisten populaatioiden takia erilaisia.

Tutkimukset D-alleelin vaikutuksesta nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa aloitettiin sen jälkeen, kun oli saatu selville, että I-alleeli vaikuttaa kestävyysurheilussa (Thompson & Binder-Macleod 2006). Monessa tutkimuksessa on käynyt ilmi, että deleetio vaikuttaa voimaa ja nopeutta vaativissa urheilulajeissa (Ma ym. 2013). ACE:n deleetio lisää ACE:n aktiivisuutta (Guth & Roth 2013). Lisääntynyt ACE:n aktiivisuus puolestaan inhiboi bradykiniinin toimintaa. Vastaavasti angiotensiini II:ta muodostuu enemmän ACE:n toimiessa aktiivisemmin (Amir ym. 2007). Suurempi määrä angiotensiini II:ta selittää mahdollisesti ACE:n deleetion vaikutukset erilaisissa voimaa ja nopeutta vaativissa urheilulajeissa, sillä angiotensiini II vaikuttaa solujen kasvuun (Mehta & Griendling 2007). Tämä on huomattu erityisesti verisuonten seinämien lihaksissa sekä sydänlihaksessa (Thompson & Binder-Macleod 2006). Follandin ym. (2000) tutkimuksessa saatiin selville, että vasteena yhdeksän viikon voimaharjoitteluun reisilihaksen voimantuotto kasvoi huomattavasti enemmän D-alleelin omaavilla henkilöillä kuin I-alleelin omaavilla henkilöillä. Monessa muussakin tutkimuksessa on ilmennyt, että genotyyppi D/D mahdollistaa suuremman voiman ja nopeuden urheilijoilla (Menezes ym. 2019). Voidaankin olettaa, että deleetion myötä tapahtuva kasvu verisuonten seinämissä ja sydänlihaksessa on mahdollista saavuttaa myös muissa lihaksissa (Thompson & Binder-Macleod 2006). Esimerkiksi Jones ym. (2002) vertasivat

valkoihoisten lyhyen ja pitkän matkan uimarien genotyyppejä. Tutkimuksessa selvisi, että D-alleelia löytyi merkittävästi enemmän uimareilta, jotka uivat lyhyempää kuin 400 metrin matkaa, kuin uimareilta, jotka uivat yli 400 metrin matkoja (Jones ym. 2002).

Tutkimuksissa ei ole kuitenkaan saatu yhtä selkeitä tuloksia, että deleetiosta olisi yhtä paljon hyötyä voimaa ja nopeutta vaativissa urheilulajeissa kuin insertiosta on kestävyysurheilussa (Ma ym. 2013). Esimerkiksi havaittu solujen kasvu, jonka deleetio mahdollistaa harjoittelun myötä myös poikkijuovaisissa lihassoluissa, ei välttämättä tarkoita voiman kasvua, sillä lihassolujen koon yhteydestä lihasten voimaan on saatu hieman ristiriitaisia tuloksia. Voikin olla, että lihassolut ainoastaan kasvavat ilman, että se vaikuttaa lihasten voiman lisääntymiseen (Thompson & Binder-Macleod 2006). Lajeista, joissa tarvitaan hyviä kestävyys-, voima-, ja nopeusominaisuuksia, tehdyistä tutkimuksista ei ole saatu selviä tuloksia siitä, että D/D genotyyppi olisi hyödyksi lajin nopeutta ja voimaa vaativissa osa-alueissa. Esimerkiksi Jeremicin ym. (2019) jalkapalloilijoista tekemästä tutkimuksesta kävi ilmi, että suuri osa tutkituista jalkapalloilijoista omasi D/D genotyypin. D/D genotyypin suuri osuus voi viitata siihen, että se edesauttaa huippujalkapalloilijaksi tulemisessa, mutta nopeutta, voimaa ja kestävyttä mitanneissa testeissä ei ollut eroa D- ja I-alleelien omaavien urheilijoiden välillä. Jalkapallo onkin hyvä esimerkki lajista, josta on vaikea tehdä tutkimusta deleetion tai insertion hyödyistä, sillä lajissa tarvitaan paljon erilaisia fyysisiä ominaisuuksia (Jeremic ym. 2019).

ACTN3

ACTN3 on geeni, joka koodaa alfa-aktiniini 3:a, jota löytyy ainoastaan tyypin 2 poikkijuovaisista lihassoluista (Norman ym. 2014). Alfa-aktiniini 3 toimii lihassyiden myofibrilleissä, joissa se on sarkomeerien välisessä Z-levyn alueessa kiinnittyneenä ja ankkuroimassa peräkkäisten sarkomeerien aktiinifilamentteja toisiinsa (Berman & North 2010). Alfa-aktiniini 3:n lisäksi *ACTN3* koodaa alfa-aktiniini 2:ta, joka on hyvin samankaltainen rakenteeltaan kuin alfa-aktiniini 3, mutta sitä löytyy alfa-aktiniini 3:sta poiketen myös sydäimestä, kaikista poikkijuovaisista lihassolutyypeistä ja aivoista (Berman & North 2010). *ACTN3* sijaitsee kromosomissa 11 (Kim ym. 2014).

Poikkijuovaisten lihassolujen luokittelu ja rakenne

Poikkijuovaiset lihassolut jaetaan kolmeen eri tyyppiin pääasiassa sen mukaan, kuinka nopeasti ne kykenevät supistumaan ja tuottamaan energiaa. Lihassolut jaetaan tyyppin 1 sekä tyyppin 2A ja 2B lihassoluihin. Tyyppin 1 lihassolut ovat hitaimmin supistuvia lihaksia, jotka tuottavat energiaa pääasiassa hapen avulla eli oksidatiivisesti, kun taas tyyppin 2 lihassolut ovat nopeammin supistuvia (Zierath & Hawley 2004). Tyyppin 2A lihassolut supistuvat nopeasti, mutta tuottavat energiaa sekä oksidatiivisesti että glykolyttisesti, kun taas tyyppin 2B lihassolut ovat myös nopeasti supistuvia soluja, mutta ne kykenevät tuottamaan energiaa ainoastaan glykolyysin avulla (Zierath & Hawley 2004).

Muita eroja poikkijuovaisissa lihassolutyypeissä on esimerkiksi niiden väri. Tyyppin 1 lihassolut ovat tummanpunaisia, koska niissä on paljon myoglobiinia, joka turvaa lihasten hapensaantia, kun happea on huonosti saatavilla (Zierath & Hawley 2004). Tyyppin 2B lihassolut ovat vaaleita, koska niissä energiaa ei tuoteta hapen avulla, joten niiden myoglobiinipitoisuus on matala (Zierath & Hawley 2004). Tyyppin 1 poikkijuovaisissa lihassoluissa on myös huomattavasti enemmän verisuonia sekä mitokondrioita kuin tyyppin 2 poikkijuovaisissa lihassoluissa, jotta energiaa voidaan tuottaa hapen avulla (Zierath & Hawley 2004). Merkittävin ero lihastyypien välillä on kuitenkin, että tyyppin 1 lihassolut kestävät paremmin väsymystä kuin tyyppin 2 lihassolut (Zierath & Hawley 2004), tämän takia tyyppin 1 lihassolut soveltuvat hyvin tehtäviin, joissa pitää jaksaa toimia pitkään väsymättä, kun taas tyyppin 2B lihassolut soveltuvat tehtäviin, joissa pitää supistua ja tuottaa energiaa nopeasti. Tyyppin 2A lihassolut taas soveltuvat tehtäviin, jotka ovat tältä väliltä.

Poikkijuovaiset lihassolut koostuvat myofibrilleistä, jotka taas koostuvat myofibrilleissä peräkkäin olevista sarkomeereista (Scott ym. 2001). Sarkomeerit koostuvat myosiini- ja aktiinifilamenteista, jotka mahdollistavat lihassolujen supistumisen (Scott ym. 2001). Erot myosiinien supistumisnopeudessa tekevät eron eri lihassolutyyppien välille. Lihaksen supistuessa myosiinifilamentin pää kiinnittyy aktiinifilamenttiin ja vetää aktiinifilamenttia, jolloin sarkomeeri lyhenee (Scott ym. 2001). Myosiinifilamentin irrotessa aktiinifilamentista sarkomeeri pitenee. Tämä toiminta mahdollistaa lihasten supistumisen (Scott ym. 2001).

ACTN3:n mutaatio

ACTN3:sta on löydetty mutaatio, joka saa aikaan muutoksia, jotka ovat mielenkiintoisia urheilusuorituksen kannalta (Norman ym. 2014). Mutaatio *ACTN3*:ssa johtuu yhden emäksen muutoksesta, jolloin sytosiinin sijaan tulee tyymiini, mikä johtaa ennenaikaiseen pysähtymiskodoniin (Berman & North 2010). Mutaatio tapahtuu geenin eksonissa 16 (Kim ym. 2014). Homotsygoottius tämän mutaation alleelien suhteen johtaa genotyyppiin XX, jossa *ACTN3*:n koodaamaa proteiinia alfa-aktiniini 3:a ei koodata, mikä johtaa sen puutteeseen (Kim ym. 2014).

Alfa-aktiniini 3:n puutos on yleistä ihmisillä; siitä kärsii noin kuudesosa kaikista ihmisistä (Berman & North 2010). Puutos ei kuitenkaan jakaudu tasaisesti eri ihmispopulaatioissa, sillä eurooppalaisista ja aasialaisista noin puolet omaavat alleelin, joka aiheuttaa puutosta (Berman & North 2010), kun taas afrikkalaistaustaisilla ihmisillä puutosta ei juurikaan havaita (Yang ym. 2009).

α -aktiniini 3

Alfa-aktiniini 3:n oletetaan syntyneen jo kauan sitten, sillä se kuuluu aktiniiniin sitoutuviin proteiineihin, joita on löydetty monista eri eliöistä (Berman & North 2010). Alfa-aktiniini 3 koostuu kolmesta eri alueesta: NH₂-terminaalista, keskellä olevasta alueesta ja COOH-terminaalista. Alfa-aktiniini 3:n puutos saa aikaan muutoksen lihassyiden myofibrillien joustavuudessa, minkä seurauksena lihakset eivät enää saa yhtä hyvää vastetta kasvulle lihaksia harjoitettaessa (Norman ym. 2014).

Bermanin ja Northin (2010) mukaan hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on ilmennyt, että alfa-aktiniini 3 vaikuttaa myös lihasmassan määrään, sillä sen puutoksesta kärsivillä lihasmassan määrä on ollut pienempi kuin niillä, joilla alfa-aktiniini 3:a esiintyy normaalisti. Lihasmassan väheneminen johtuu siitä, että tyyppin 2 poikkijuovaisten lihasten ympärysmitta pienenee. Alfa-aktiniini 3:n puutoksen on havaittu vaikuttavan myös leveässä kantalihaksessa, joka on suurempi niillä, joilla alfa-aktiniini 3:a ei ole normaalisti. Tämän voidaan ajatella johtuvan siitä, että lihas kompensoi ympäröivien lihasten vähentynyttä lihasmassaa, jolloin se kasvaa isommaksi (Berman & North 2010). Hiirillä tehdyistä tutkimuksista ei voi kuitenkaan suoraan tehdä johtopäätöksiä, että myös ihmisillä alfa-aktiniini 3:n puutos aiheuttaisi samanlaisia seurauksia.

Alfa-aktiniini 3:n puutoksen on havaittu saavan aikaan myös sen, että glykogeenifosforylaasi ei toimi yhtä aktiivisesti, mikä johtaa suurempaan energian hyödyntämiseen

oksidatiivisesti (Berman & North 2010). Glykogeenifosforylaasi on entsyymi, joka toimii hiilihydraattivarastojen hajotuksessa ja tuottaa glukoosia glykolyysiin. Kun glykogeenifosforylaasi ei toimi yhtä aktiivisesti kuin normaalisti, energiaa ei voida tuottaa glykogeenin avulla yhtä paljon. Kun energiaa tarvitaan nopeasti käyttöön esimerkiksi pikajuoksussa, energiaa tuotetaan pääosin pilkkomalla glykogeeniä glykolyysin tarpeisiin, mutta glykogeenifosforylaasin aktiivisuuden laskun takia lihakset joutuvat hyödyntämään eri reittejä energian saamiseksi (Jensen ym. 2006).

Alfa-aktiniini 3:n puuttuminen saa aikaan tyyppin 2B poikkijuovaisten lihassolujen muuttumisen kohti hidasta fenotyyppiä. Ilman mutaatiota tyyppin 2B poikkijuovaiset lihassolut supistuvat nopeasti, mutta mutaatio saa aikaan niiden muuttumisen (Yang ym. 2009). Tällöin lihakset myös supistuvat hitaammin, mutta kestävät väsymystä paremmin, sillä oksidatiivisten entsyymien toiminta lisääntyy, mikä lisää ATP:n tuotantoa. Tällöin lisääntyvä entsyymien toiminta on erityisesti oksidatiiviseen energiantuottoon osallistuvien mitokondriaalisten entsyymien toiminnan lisääntymistä, eikä johdu esimerkiksi mitokondrioiden määrän lisääntymisestä. Entsyymien toiminnan lisääntymistä havaitaan myös rasvahappojen oksidaatiossa, jossa alfa-aktiniini 3:n puutoksen omaavilla on kohonnut kapasiteetti rasvahappojen oksidaatioon (Berman & North 2010). Esimerkiksi hiirillä tehdyssä tutkimuksessa alfa-aktiniini 3:n puutoksen on havaittu vaikuttavan huomattavasti matkaan, jonka ne jaksoivat juosta. Alfa-aktiniini 3:n puutoksen omaavat hiiret juoksisivat jopa kolmanneksen pidemmälle kuin hiiret, joilla alfa-aktiniini 3:a on normaalisti (MacArthur ym. 2007). Tämä voi olla seurausta oksidatiivisten entsyymien toiminnan lisääntymisestä.

ACTN3:n vaikutukset urheilusuoritukseen

ACTN3 on urheilun kannalta erityisen mielenkiintoinen geeni, koska siinä tapahtuvat mutaatiot on voitu yhdistää huippu-urheilijoihin (Norman ym. 2014). Mutaatio R577X johtaa ennenaikaiseen pysähtymiskodonin koodaamiseen ja alfa-aktiniini 3:n puutteeseen henkilöillä, jotka ovat homotsygotteja alleelin suhteen, eli joiden genotyyppi on XX (Norman ym. 2014). Alfa-aktiniini 3:n puutoksesta johtuvat muutokset tyyppin 2B poikkijuovaisissa lihassoluissa selittää, miksi mutaatio ei ole hyväksi nopeuteen ja lihasten nopeaan supistumiseen perustuvissa urheilulajeissa, kuten pikajuoksussa (Yang ym. 2009).

ACTN3:a pidetään ”nopeuden geeninä”, sillä RR ja RX genotyyppejä, eli genotyyppejä, joissa alfa-aktiniini 3:a esiintyy, löytyy huomattavasti useammin nopeutta ja voimaa vaativien urheilulajien urheilijoilta kuin kontrolliryhmiltä ja muiden urheilulajien urheilijoilta (Norman ym. 2014). Vastaavia tuloksia on saatu monesta eri tutkimuksesta, esimerkiksi kun on tutkittu kestävyysurheilijoiden ja pikajuoksijoiden välisiä eroja genotyypissä (Amir ym. 2007). Amirin ym. (2007) tutkimuksessa ilmeni, että kestävyysurheilijat ovat huomattavasti useammin homotsygootteja mutaation aiheuttavan alleelin suhteen eli heidän genotyyppinsä on XX. *ACTN3*:n vaikutukset nimenomaan nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa johtuvat siitä, että *ACTN3*:n koodaama alfa-aktiniini 3 toimii tyypin 2 poikkijuovaisissa lihassolujen myofibrilleissä ankkuroimassa peräkkäisiä sarkomeerinen aktiinifilamentteja toisiinsa (Ma ym. 2013). Genotyyppejä RR ja RX on löydetty myös eri etnisyyden omaavilta nopeutta ja voimaa vaativien urheilijoiden edustajilta, joten genotyyppien positiivinen vaikutus on selkeä (Berman & North 2010).

Sen lisäksi, että genotyyppejä RR ja RX löytyy huomattavasti enemmän nopeutta ja voimaa vaativien urheilulajien edustajilta kuin muilta, on saatu selville, että genotyyppiä XX ei löydy paljoa tällaisilta urheilijoilta (Kim ym. 2014). Korealaisilla huipputaso voima- ja nopeuslajien urheilijoilla tehty tutkimus osoitti, että genotyyppiä XX löytyi selvästi vähemmän urheilijoilta kuin kontrolliryhmältä. Tutkimuksessa tarkasteltiin pikajuoksijoita, lyhyen matkan pikaluistelijoita, lyhyen matkan uimareita ja painonnostajia (Kim ym. 2014). Tutkimuksessa pystyttiin kuitenkin erottamaan, että painonnostajilla eroa kontrolliryhmään ei löytynyt. Tämän ajatellaan johtuvan siitä, että painonnostajat tekevät vain yhden suorituksen, jolloin lihasten ei tarvitse supistua useasti peräkkäin nopeasti ja voimakkaasti, minkä takia alfa-aktiniini 3:n puutos ei aiheuta samanlaisia ongelmia kuin esimerkiksi pikajuoksussa, jossa lihasten pitää supistua nopeasti monta kertaa peräkkäin (Kim ym. 2014). Pelkästään voimaa vaativien urheilulajien osalta onkin saatu ristiriitaisia tuloksia XX genotyypin haitallisuudesta, sillä jotkin tutkimukset antavat tuloksia sen puolesta ja jotkin sitä vastaan (Kim ym. 2014). Tämä saattaa johtua myös siitä, että eri populaatioissa alleelien frekvenssit ovat erilaiset (Kim ym. 2014). Tuloksia, joissa XX genotyypin on havaittu olevan kontrolliryhmää pienempi pelkästään nopeutta vaativien urheilijoiden joukossa, on saatu myös muista tutkimuksista ja eri populaatioista, joten XX genotyypin haitallisuuden voidaan todeta olevan merkittävä nopeutta vaativien urheilusuoritusten kannalta (Kim ym. 2014).

ACTN3:n genotyypin XX voisi ajatella vaikuttavan positiivisesti kestävyysurheilussa, koska sen aiheuttamat muutokset tyypin 2 poikkijuovaisissa lihassoluissa kohti hitaampaa fenotyyppiä ovat merkittävät (Berman & North 2010). XX genotyyppiä löytyykin lähes kaksi kertaa

todennäköisemmin kestävyysurheilijalta kuin RR genotyyppiä, mikä voi johtua siitä, että alfa-aktiniini 3:n puutos aiheuttaa muutoksia lihaksistossa, jotka vaikuttavat urheilijoiden kykyyn kehittää lihaksiaan nopeus- ja voimaurheiluun sopiviksi (Guth & Roth 2013). Eroja XX genotyypin esiintymisessä kuitenkin on, sillä afrikkalaisilta ei juurikaan löydy genotyyppiä XX (Yang ym. 2007). Afrikkalaisia myöskin pidetään yleisesti hyvinä kestävyysurheilijoina ja esimerkiksi de Liran ym. (2014) tutkimuksessa onkin havaittu, että genotyyppi XX ei juurikaan vaikuta kestävyysurheilussa, vaikka näin voisi ajatella.

ACTN3:n ja *ACE*:n yhteisvaikutusta urheilussa ei ole juurikaan tutkittu. Kuitenkin eräässä tutkimuksessa on saatu selville, että *ACE*:n insertio ja *ACTN3*:n genotyyppi XX esiintyvät yhdessä useammin huippukestävyysurheilijoilla kuin kontrolliryhmällä (Gunel ym. 2014). *ACE*:n insertion positiivinen vaikutus kestävyysurheilussa onkin voitu osoittaa selkeästi ja myös *ACTN3*:n genotyypin XX positiivisista vaikutuksista kestävyysurheiluun on saatu viitteitä joissain tutkimuksissa. Yhteisvaikutuksesta ei kuitenkaan voida tehdä suurempia johtopäätöksiä, koska tutkimuksia on vähän ja niitä ei ole tehty eri etnisyyden omaavilla ihmisillä.

Yhteenveto

Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella on selvää, että sekä *ACE* että *ACTN3* vaikuttavat urheilusuoritukseen. Molempia genejä on tutkittu erittäin paljon ja molemmista on saatavilla paljon tutkimustietoa, josta kävi ilmi, että *ACE*:n on havaittu vaikuttavan erityisesti kestävyysurheilussa ja *ACTN3*:n on havaittu vaikuttavan erityisesti nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa. *ACE*:n insertion on havaittu vaikuttavan positiivisesti kestävyysurheilussa, sillä sen on osoitettu vaikuttavan *ACE*:n pienempään aktiivisuuteen elimistössä (Guth & Roth, 2013), mikä johtaa esimerkiksi siihen, että lihaksiin pääsee virtaamaan enemmän happea. *ACE*:n insertion on myös osoitettu vaikuttavan kehon anaboliaan, mikä on myös tekijä, joka vaikuttaa positiivisesti kestävyysurheilussa. *ACE*:n insertiosta on saatavilla hieman ristiriitaisia tutkimustuloksia eri etnisyyden omaavilta ihmisiltä, mutta johtopäätöksenä voidaan sanoa, että *ACE*:n insertio vaikuttaa positiivisesti kestävyysurheilussa, koska lähes kaikista tutkimuksista on saatu siihen viittaavia tuloksia.

ACTN3:n vaikutus nopeutta ja voimaa vaativissa lajeissa on osoitettu monessa tutkimuksessa. Homotsygoottius *ACTN3*:ssa tapahtuvasta mutaatiosta johtaa genotyyppiin XX, jonka on osoitettu olevan haitallinen nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa, koska silloin alfa-

aktiniini 3:a ei koodata normaalisti. Genotyyppejä RR ja RX, joissa alfa-aktiniini 3:a koodataan normaalisti, löytyy huomattavasti enemmän esimerkiksi pikajuoksijoilta ja muilta nopeutta ja voimaa vaativien urheilulajien edustajilta. Genotyyppien RR ja RX onkin osoitettu olevan erittäin merkittäviä geneettisiä tekijöitä esimerkiksi huippupikajuoksijoilla etnisyydestä riippumatta.

ACE:n deleetion ja ACTN3:n genotyypin XX positiivisista vaikutuksista urheilusuoritukseen ei ole saatu yhtenäisiä tutkimustuloksia. Joissain tutkimuksissa ACE:n deleetion on osoitettu vaikuttavan positiivisesti nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa, kun taas toisissa tutkimuksissa siitä ei ole saatu viitteitä. Myöskään ACTN3:n genotyypin XX ei ole havaittu vaikuttavan positiivisesti urheilusuoritukseen, mutta sen on kuitenkin havaittu vaikuttavan haitallisesti voimaa ja nopeutta vaativissa lajeissa.

Loppujen lopuksi täysin yhteneväistä näyttöä tarkastelemieni geenien vaikutuksesta huippu-urheilijaksi tulemiseen ei ole. Toki ACTN3:n vaikutus nopeutta ja voimaa vaativissa urheilulajeissa ja ACE:n insertion vaikutus kestävyysurheilussa ovat merkittäviä, ja tämän takia johtopäätöksenä voisi sanoa, että geeneillä on ainakin jonkinlainen merkitys huippu-urheilijaksi tulemiseen. Oikeanlaiset geenit ainakin mahdollistavat yksilön pyrkimisen huippu-urheilijaksi. Urheilussa on geenien lisäksi kuitenkin niin paljon muitakin tekijöitä, joita vaaditaan, jotta urheilijasta voi tulla menestyvä urheilija. Sen takia pelkästään geenien perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä siitä, tuleeko henkilöstä huippu-urheilija vai ei.

Lähteet

- Ahmetov, I. I., Egorova, E. S., Gabdrakhmanova, L. J., & Fedotovskaya, O. N. 2016: Genes and Athletic Performance: An Update. - *Medicine and Sport Science* 16: 41-54.
- Amir, O., Amir, R., Yamin, C., Attias, E., Eynon, N., Sagiv, M., Sagiv, M., & Meckel, Y. 2007: The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. - *Experimental Physiology*, 92(5): 881-886.
- Berman, Y., & North, K. N. 2010: A gene for speed: The emerging role of α -actinin-3 in muscle metabolism. - *Physiology* 25(4): 250-259.
- Booth, R. E., Johnson, J. P., & Stockand, J. D. 2002: Aldosterone. - *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education* 26(1-4): 8-20.
- Coates, D. 2003: The angiotensin converting enzyme (ACE). - *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 35(6): 769-773.

- de Lira, C. A. B., Vancini, R., Fachina, R., Montagner, P., Pesquero, J., Andrade, M., & Borin, J. 2014: Genetic aspects of athletic performance: the African runners phenomenon. - *Open Access Journal of Sports Medicine* 5: 123-127.
- de Moor, M. H. M., Spector, T. D., Cherkas, L. F., Falchi, M., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. C. 2007: Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. - *Twin Research and Human Genetics* 10(6): 812-820.
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. 2000: A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. - *Circulation Research* 87(5): 1-9.
- Eynon, N., Ruiz, J. R., Oliveira, J., Duarte, J. A., Birk, R., & Lucia, A. 2011: Genes and elite athletes: A roadmap for future research. - *Journal of Physiology*. 589(13): 3063-3070.
- Fyhrquist, F., & Saijonmaa, O. 2008: Renin-angiotensin system revisited. - *Journal of Internal Medicine* 264(3): 224-236.
- Gayagay, G., Yu, B., Hambly, B., Boston, T., Hahn, A., Celermajer, D. S., & Trent, R. J. 1998: Elite endurance athletes and the ACE I allele - The role of genes in athletic performance. - *Human Genetics* 103(1): 48-50.
- Griendling, K. K., Murphy, T. J., & Alexander, R. W. 1993: Molecular biology of the renin-angiotensin system. - *Circulation* 87(6): 1816-1828.
- Gunel, T., Gumusoglu, E., Hosseini, M. K., Yilmazyildirim, 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(4): 1422-1426.
- Guth, L. M., & Roth, S. M. 2013: Genetic influence on athletic performance. - *Current Opinion in Pediatrics* 25(6): 653-658.
- Jensen, J., Jebens, E., Brennesvik, E. O., Ruzzin, J., Soos, M. A., Engebretsen, E. M. L., O'Rahilly, S., & Whitehead, J. P. 2006: Muscle glycogen inharmoniously regulates glycogen synthase activity, glucose uptake, and proximal insulin signaling. - *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 290(1): 154-162.
- Jeremic, D., Macuzic, I. Z., Vulovic, M., Stevanovic, J., Radovanovic, D., Varjacic, V., & Djordjevic, D. 2019: ACE/ACTN3 GENETIC POLYMORPHISMS AND ATHLETIC PERFORMANCE OF FEMALE SOCCER PLAYERS`. - *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte* 25(1)

- Jones, A., Montgomery, H. E., & Woods, D. R. 2002: Human performance: A role for the ACE genotype?. - *Exercise and Sport Sciences Reviews* 30(4): 184-190.
- Kim, H., Song, K.-H., & Kim, C.-H. 2014: The ACTN3 R577X variant in sprint and strength performance. - *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry* 18(4): 347-353.
- Ma, F., Yang, Y., Li, X., Zhou, F., Gao, C., Li, M., & Gao, L. 2013: The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(1): doi: 10.1371/journal.pone.0054685.
- MacArthur, D. G., Seto, J. T., Raftery, J. M., Quinlan, K. G., Huttley, G. A., Hook, J. W., Lemckert, F. A., Kee, A. J., Edwards, M. R., Berman, Y., Hardeman, E. C., Gunning, P. W., Easteal, S., Yang, N., & North, K. N. 2007: Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. - *Nature Genetics* 39(10): 1261-1265.
- Mehta, P. K., & Griendling, K. K. 2007: Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. - *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 292(1): 82-97.
- Menezes, W. C. F., Gingozac, T. C. V., Oliveira, L. A. S., Pedrino, G. R., Ternes, Y. M. F., Santos, R. S., & Reis, A. A. S. 2019: Research Article Assessment of effects of the genetic polymorphisms on soccer athletes. - *Genetics and Molecular Research*, 18(2): 1-9.
- Moreau, M. E., Garbacki, N., Molinaro, G., Brown, N. J., Marceau, F., & Adam, A. 2005: The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets. - *Journal of Pharmacological Sciences* 99(1): 6-38.
- Norman, B., Esbjörnsson, M., Rundqvist, H., Österlund, T., Glenmark, B., & Jansson, E. 2014: ACTN3 genotype and modulation of skeletal muscle response to exercise in human subjects. - *Journal of Applied Physiology* 116(9): 1197-1203.
- Peach, M. J. (1977). Renin angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. - *Physiological Reviews* 57(2): 313-370.
- Peeters, M. W., Thomis, M. A., Loos, R. J. F., Derom, C. A., Fagard, R., Claessens, A. L., Vlietinck, R. F., & Beunen, G. P. 2007: Heritability of somatotype components: A multivariate analysis. - *International Journal of Obesity* 31(8): 1295-1301.
- Ruskoaho, H. 2008: Kohonneen verenpaineen hoito. - *TABU Lääketietoa Lääkelaitokselta* 3: 8–13.
- Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. 2006: ACE polymorphisms. - *Circulation Research* 98(9): 1123-1133.

- Scott, W., Stevens, J., & Binder-Macleod, S. A. 2001: Human skeletal muscle fiber type classifications. - *Physical Therapy* 81(11): 1810-1816.
- Soubrier, F., Hubert, C., Testut, P., Nadaud, S., Alhenc-Gelas, F., & Corvol, P. 1993: Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: I. Biochemistry and structure of the gene. - *Journal of Hypertension* 11(5): 471-476.
- Thompson, W. R., & Binder-Macleod, S. A. 2006: Association of genetic factors with selected measures of physical performance. - *Physical Therapy* 86(4): 585-591.
- Tigerstedt, R., & Bergman, P. Q. 1898: Niere und Kreislauf. - *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, 8(1): 223-271.
- Treschan, T. A., & Peters, J. 2006: The vasopressin system: Physiology and clinical Strategies. - *Anesthesiology* 105(3): 599-612.
- Turner, A. J., & Hooper, N. M. 2002: The angiotensin-converting enzyme gene family: Genomics and pharmacology. - *Trends in Pharmacological Sciences* 23(4): 177-183.
- Yang, N., Garton, F., & North, K. 2009: α -actinin-3 and performance. - *Medicine and Sport Science* 54: 88-101.
- Yang, N., Macarthur, D. G., Wolde, B., Onywera, V. O., Boit, M. K., Lau, S. Y. M. A., Wilson, R. H., Scott, R. A., Pitsiladis, Y. P., & North, K. 2007: The ACTN3 R577X polymorphism in east and west African athletes. - *Medicine and Science in Sports and Exercise* 39(11): 1985-1988.
- Zierath, J. R., & Hawley, J. A. 2004: Skeletal muscle fiber type: Influence on contractile and metabolic properties. *PLoS Biology* 2(10): doi: 10.1371/journal.pbio.0020348