

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/238098145>

Genetica e performance sportiva

Article · January 2005

CITATIONS

2

READS

1,460

3 authors, including:



Myosotis Massidda

Università degli studi di Cagliari

46 PUBLICATIONS 202 CITATIONS

SEE PROFILE

Genetica e performance sportiva

Giuseppe Vona¹, Myosotis Massidda², Maria Ivana Cireddu²,
Carla Maria Calò¹

¹ Dipartimento Biologia Sperimentale, Sez. Scienze Antropologiche, Università di Cagliari - Corso di Laurea in Scienze Motorie

² Corso di Laurea in Scienze e Tecnica dello Sport, Università di Cagliari

cmcalo@unica.it

ABSTRACT

Una vasta letteratura è stata prodotta nel tentativo di individuare e di descrivere quali fossero nelle varie discipline sportive le caratteristiche morfologiche, antropometriche, fisiologiche e funzionali degli atleti che hanno raggiunto alti livelli nelle gare agonistiche. Negli ultimi anni la ricerca si è avviata verso l'analisi dei legami esistenti tra fisiologia, biochimica e genetica nel campo dell'esercizio fisico indagando sull'ereditarietà di vari tratti della performance, sulle basi genetiche e molecolari dell'adattamento all'esercizio e dei differenti indicatori della performance sportiva. Il numero di geni potenzialmente correlati con la performance sportivi sta aumentando ogni anno, attualmente comprende 140 geni autosomici, e 4 geni localizzati sul cromosoma X. Inoltre sono stati identificati 16 geni mitocondriali le cui varianti sembrano influenzare in modo rilevante la performance sportiva. In questa review si vuole passare brevemente in rassegna alcuni metodi di ricerca in campo molecolare e i risultati conseguiti.

Vona G, Massidda M, Cireddu MI, Calò CM

Genetics and sport performance

Ital J Sport Sci 2005; 12: 105-115

A great number of studies tried to identify and describe which were the morphological, anthropometric, physiological and motor parameters of the elite athletes. In the last years researchers focused their studies on the analysis of the relations between physiology, biochemist, genetics and physical performance, investigating on the inheritance of several traits of the performance, on the genetic basis of the physical adaptation, and on the different indicators of the physical performance. The number of the genes potentially correlated with sport performance is increasing year after year, nowadays it includes 140 autosomal gene entries and quantitative trait loci, plus four on the X chromosome. Moreover, there are 16 mitochondrial genes in which sequence variants have been shown to influence relevant fitness and performance phenotypes. In the present review we are going to summarise some methods of research and the obtained results.

KEY WORDS: performance sportiva, fenotipi, ereditarietà, marcatori genetici

INTRODUZIONE

L'esercizio fisico è un insieme complesso di fenomeni che comportano l'integrazione di numerosi sistemi anatomici e fisiologici. L'adattamento necessario per produrre un movimento coordinato, riducendo al minimo le possibili perturbazioni dell'equilibrio omeostatico, avviene con cambiamenti a livello dei tessuti e delle cellule e dipende dall'espressione genica. Infatti a seconda di come si esprimono i geni il muscolo scheletrico può risultare più o meno affaticabile e il sistema cardiocircolatorio più o meno efficiente. Nelle ultime decadi sono stati riportati nella letteratura molti dati descrittivi sul tipo e sull'ampiezza dei cambiamenti che si verificano con l'esercizio fisico sia a livello cellulare sia a livello molecolare. Test diversi sono stati impiegati per valutare le capacità di adattamento e le possibilità di performance. Tra i me-

todi più utilizzati si possono citare le analisi del consumo massimale e submassimale di O₂, dell'attività degli enzimi ossidativi, della percentuale di contrazione delle fibre lente (1, 2, 3). Sono parametri che mostrano una correlazione significativa con la performance, ad esempio, nell'endurance (4). Il VO_{2max} è un buon predittore di performance per le corse di endurance (1, 5, 6), ma non è il solo fattore che permette di distinguere sulle lunghe distanze i corridori africani dagli atleti di origine caucasica (7, 8). Un VO_{2max} elevato può essere considerato un prerequisito, ma non un fattore predittivo in senso assoluto di performance per atleti d'élite.

Infatti entrano in gioco molteplici altri fattori come l'economia della corsa che è strettamente legata alla performance nelle lunghe distanze negli atleti ben allenati e che dipende anche dalle caratteristiche antro-

pometriche (9). La statura e la massa corporea appaiono inversamente correlate con l'economicità della corsa.

Un parametro spesso studiato è l'utilizzazione frazionata del VO_{2max} che influenza la performance e che appare significativamente diversa nei corridori africani rispetto ai caucasoidi (10). Anche l'analisi della soglia aerobica è stata largamente impiegata, ma non sembra essere predittiva in modo invariabile della performance (11).

Un ulteriore aspetto indagato da varie ricerche riguarda l'area della sezione trasversale delle fibre muscolari, determinante per la capillarità del muscolo e necessaria per una corretta interpretazione dell'adattamento della capacità ossidativa del muscolo all'allenamento. Una maggiore densità di capillarità insieme con un'elevata capacità di contrazione delle fibre lente favorirebbe la performance nell'endurance (12). La domanda che ci si pone è se questi metodi ed altri simili sono sufficienti per stabilire se un individuo è potenzialmente un atleta d'élite. È noto che la performance presenta un certo grado di variabilità nella popolazione. È possibile che questa variabilità sia esclusivamente espressione di un diverso grado di attività fisica e di pratica sportiva? In generale la variazione fenotipica di molti caratteri è il risultato di una combinazione di effetti ambientali e di fattori genetici, ma molto spesso il contributo e il peso di ognuno di essi sono poco noti.

Nella maratona di Boston del 2002 erano presenti 14 atleti del Kenia e 13 di essi (93%) finirono la gara tra i primi 25 classificati. Al contrario dei 1122 partecipanti canadesi uno solo terminò la gara piazzandosi entro i primi 25. L'enorme sproporzione nei piazzamenti degli atleti dei due diversi gruppi etnici può essere indicativo dell'esistenza di una qualche capacità innata per correre le lunghe distanze nella popolazione keniana. L'ipotesi generale è che vi sia una componente ereditaria nella fitness fisica e atletica in grado di interagire con i fattori ambientali, ad esempio, con l'allenamento.

Per comprendere gli aspetti biologici della performance è pertanto fondamentale approfondirne i risvolti genetici. A tale scopo negli ultimi anni la ricerca si è avviata verso l'analisi dei legami esistenti tra fisiologia, biochimica e genetica nel campo dell'esercizio fisico indagando sull'ereditarietà di vari tratti della performance, sulle basi genetiche e molecolari dell'adattamento all'esercizio e dei differenti indicatori della performance sportiva.

L'esercizio fisico può influenzare direttamente sia lo stato di salute sia la possibilità di performance. Gli effetti dell'esercizio variano da individuo ad individuo in base alle diverse caratteristiche genetiche. Si pensi ad una conseguenza estrema quale la morte im-

provvisa che può essere provocata dall'esercizio intenso in quegli individui portatori di difetti genetici che causano la cardiomiopatia ipertrofica o alcune anomalie dell'arteria coronaria.

L'esercizio ha inoltre effetti indiretti in quanto può alterare l'espressione o l'azione di uno o più geni, influenzando un fenotipo che risulta essere importante per la performance sportiva e per lo stato di salute, come ad esempio il VO_{2max} o il livello di colesterolo.

Numerose differenti strategie sono state utilizzate per chiarire i rapporti tra i geni e l'esercizio fisico. Lo studio delle basi genetiche dei tratti complessi, come quelli legati alla performance, può essere realizzato con l'analisi delle somiglianze familiari, quantificando attraverso opportune tecniche statistiche la frazione di varianza di un fenotipo attribuibile rispettivamente ai fattori genetici e a quelli non genetici.

Un altro possibile approccio al problema è quello molecolare che si serve dell'analisi delle variazioni a livello delle sequenze del DNA per identificare i geni responsabili degli effetti fenotipici.

Prima di passare brevemente in rassegna alcuni metodi di ricerca e i risultati conseguiti, è opportuna un'osservazione preliminare. Gli atleti che presentano un fenotipo in grado di portarli a risultati eccellenti posseggono una combinazione di vari genotipi favorevoli che determinano un vantaggio genetico. Un singolo genotipo non può da solo essere responsabile del fenotipo favorevole, anche se può ridurre o aumentare la capacità di performance (13). Va detto anche che non tutti i genotipi favorevoli coesistono nello stesso atleta.

LA VARIAZIONE GENETICA E LA VARIAZIONE AMBIENTALE: L'EREDITABILITÀ DI UN CARATTERE

Si deve a Francis Galton (1822-1911) l'introduzione dei termini "nature" e "nurture" per indicare che nella determinazione di un carattere quantitativo rivestono un ruolo specifico l'eredità e l'ambiente. Di fronte ad un determinato carattere si pone il problema di determinare in che misura esso sia espressione della componente genetica e dei fattori ambientali, cioè quanto di quel fenotipo spetta alla "nature" e quanto alla "nurture". Gli effetti relativi dell'eredità e dell'ambiente possono essere studiati esaminando la variazione di un carattere tra gli individui e nel determinare quanto di questa variazione sia genetica, cioè imputabile alle differenze genetiche tra gli individui, e quanto sia ambientale, ossia legata alle differenze ambientali.

La frazione di variazione fenotipica attribuibile alle differenze genetiche può essere misurata mediante la stima dell'ereditabilità (H) del carattere tramite i seguenti parametri:

$$V_T = V_G + V_A$$

dove: V_T = varianza fenotipica totale;

V_G = frazione della varianza fenotipica dovuta ai fattori genetici (cioè alle differenze genetiche tra gli individui);

V_A = frazione varianza fenotipica dovuta ai fattori ambientali (cioè alle differenze nelle condizioni ambientali nelle quali gli individui sono esposti).

Per determinare gli effetti relativi dei due tipi di fattori l'equazione può essere riscritta:

H = varianza genetica / varianza ambientale
cioè:

$$H = V_G / V_A = V_G / V_G + V_A$$

La quantizzazione della varianza fenotipica totale normalmente non riveste grandi problemi, mentre non è sempre semplice separare la frazione genetica da quella ambientale. Uno dei metodi più frequentemente utilizzati nella ricerca sui caratteri quantitativi è quello dei gemelli e dell'analisi familiare.

Studi sui gemelli e analisi familiare

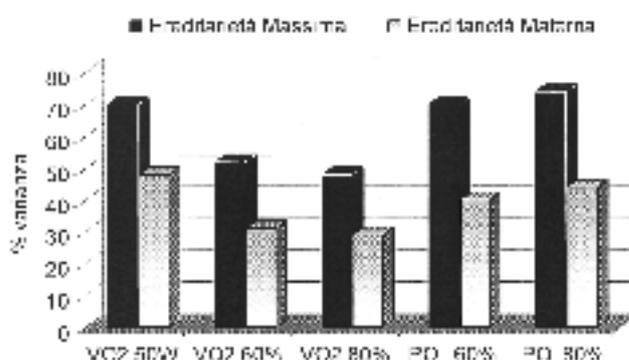
Il metodo dei gemelli, largamente impiegato in genetica e in biologia, è stato utilizzato anche per analizzare i rapporti che intercorrono tra i fenotipi legati all'attività fisico-sportiva e i fattori ereditari.

È noto che i gemelli monozigoti (MZ), o identici, possiedono un corredo genetico identico derivando da un solo ovulo fecondato da un unico spermatozoo, mentre i gemelli dizigoti (DZ), o fraterni, derivano da due ovuli fecondati da due spermatozoi e pertanto possono essere considerati come due fratelli normali. Nei gemelli identici la varianza fenotipica totale (V_i) sarà dovuta interamente all'ambiente ($V_i = V_A$). La varianza che invece si riscontra tra i DZ (V_f) sarà in parte genetica e in parte ambientale. La differenza tra le due varianze fenotipiche (V_i e V_f) permette di stimare la varianza genetica, cioè quanto della variabilità del carattere spetta alla componente genetica.

Il massimo consumo di O_2 (VO_{2max}) è uno degli aspetti della performance aerobica più considerati nella ricerca. Confrontando i risultati relativi ai gemelli monozigoti (MZ) e quelli ottenuti sui dizigoti (DZ) si è potuto evidenziare che esiste una correlazione statistica più elevata tra coppie di MZ ($r = 0,6-0,9$) che tra coppie di DZ ($0,05-0,5$). I valori dei coefficienti di correlazione indicano un elevato contributo dei fattori genetici per la determinazione del VO_{2max} (14).

Nello studio delle famiglie del progetto HERITAGE (HEalth, RiSk factors, exercise Training And GEnetics) a riguardo dell'ereditabilità del VO_{2max} si è determinato che la varianza tra famiglie supera di 2,7 volte

quella calcolata all'interno delle famiglie, suggerendo una somiglianza tra parenti per il VO_{2max} . L'analisi delle correlazioni tra genitori e figli e tra fratri indica un'ereditabilità del 52%. Un'ereditabilità tra il 48-72% è stata calcolata nelle stesse famiglie per la capacità di lavoro o il consumo di O_2 misurato con un lavoro submassimale mediante un carico di 50 watts o al 60% e all'80% di VO_{2max} (15). Nel campione diviso per sesso e per generazione le differenze per i diversi parametri fisiologici misurati prima e dopo un programma di allenamento sono risultate in ogni caso significative ($p < .0001$). L'analisi statistica ha poi rivelato che la percentuale di variabilità dei fenotipi dovuta all'eredità varia tra 48 e 74. È interessante sottolineare come una parte consistente della varianza sia spiegata da una eredità di tipo materno (Fig. 1).



Nella stessa direzione va uno studio canadese condotto su oltre 11.000 soggetti, che ha evidenziato l'esistenza di somiglianze familiari significative per molti tratti che sono indicativi della performance come, ad esempio, la capacità di lavoro, la forza muscolare, l'endurance muscolare, ecc. (16).

Sono state studiate altre caratteristiche come le proprietà istochimiche e metaboliche dei muscoli scheletrici. Simoneau e Bouchard (17) hanno rilevato che la variabilità del numero delle fibre di tipo I del muscolo Vastus Lateralis è attribuibile per il 40-50% a fattori genetici. A livello dello stesso muscolo molti enzimi, implicati nella produzione di ATP lungo le vie aerobica e anaerobica, mostrano un'attività diversificata da individuo ad individuo. Le somiglianze tra i MZ per l'attività enzimatica varia tra 0,30-0,68, mentre DZ e fratelli normali hanno valori di correlazione che raramente raggiungono la significatività (14). Quindi le proprietà metaboliche del Vastus Lateralis hanno una base d'ereditarietà che varia tra il 25-50%. Le differenze individuali nei cambiamenti indotti dall'esercizio fisico e nell'allenabilità sono state indagate attraverso l'analisi di vari fenotipi legati alla performance aerobica e anaerobica (18, 19). Uno studio sui gemelli MZ (20) ha messo in evidenza che i cambiamenti del VO_{2max} in seguito ad un allenamento

di endurance protratto per 20 settimane, erano otto volte maggiori nei confronti tra le coppie rispetto a quelli riscontrati tra gli elementi di una stessa coppia. Il coefficiente di correlazione intracoppia era pari a 0,77 suggerendo un forte contributo genetico nell'adattamento all'allenamento per l'endurance. Valori ugualmente elevati di correlazione sono stati calcolati per gli adattamenti metabolici e muscolari (18). Inoltre studi a livello familiare hanno dimostrato che i cambiamenti del VO_{2max} (ΔVO_2), dopo un allenamento di 20 settimane, sono dovuti per il 47% alla componente genetica (21). Appare evidente quindi che tale aspetto dell'esercizio fisico è fortemente influenzato dal nostro bagaglio genetico.

Questo tipo di studi sebbene sia in grado di stimare il contributo genetico alla variazione interna ad una popolazione, mostra dei limiti quando si devono confrontare popolazioni diverse (22). Infatti l'influenza della base ereditaria varia in rapporto all'ambiente che può essere diverso per le varie popolazioni e ciò spiega perché la stima dell'ereditarietà può presentare in molti casi un range ampio di variabilità. Inoltre non è corretto ritenere che tutti i genotipi rispondano in modo e in misura identici ad ambienti simili.

L'ANALISI MOLECOLARE

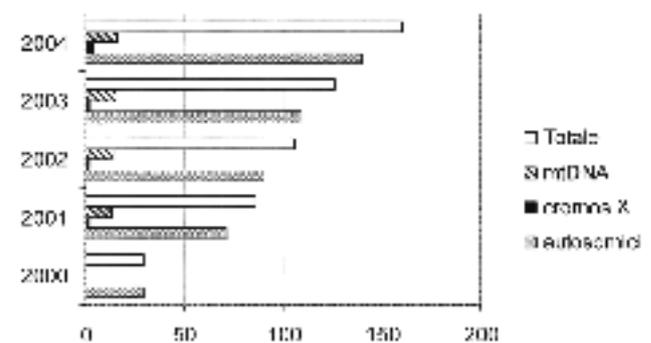
"Quantitative Trait Locus" (QTL)

Lo studio dei tratti complessi sino intorno agli anni '90 del secolo scorso si era potuto realizzare prevalentemente tramite l'analisi della varianza precedentemente ricordata. Solo recentemente si è potuto iniziare ad indagare sui caratteri complessi utilizzando le tecniche della biologia molecolare. I caratteri quantitativi, cioè quei tratti misurabili su una scala quantitativa lineare, sono il risultato di un'interazione geni-fattori ambientali e sono tipicamente controllati da più di un gene.

La regione cromosomica che può contenere i geni responsabili di un determinato carattere quantitativo viene indicata con il termine "quantitative trait locus" (QTL). Vengono esaminate molte centinaia di markers di un QTL nei fratelli e se possibile nei loro genitori allo scopo di individuare gli alleli presenti sia nei fratelli sia nei loro parenti. Il legame di un QTL ad un fenotipo implica che le differenze fenotipiche saranno piccole all'interno di una coppia di fratelli, se questi sono portatori di una variante del marcatore ricevuta dallo stesso genitore. Le differenze invece saranno maggiori se i loro alleli derivano da ambedue i genitori. Attraverso approcci statistici si può determinare se esiste un'associazione tra un marcatore di un QTL e un fenotipo. Questo tipo di analisi, largamente impiegato per identificare i geni colle-

gati a vari tipi di patologie, è stato utilizzato anche per identificare regioni genetiche che mostrano associazioni significative con la variabilità umana di tratti legati alla performance fisica.

Numerosi QTL sono stati associati con fenotipi che riguardano l'attività fisica e sportiva e nella tabella 1 sono riportate le associazioni ritrovate tra alcuni di essi e le variazioni del VO_{2max} e della potenza espressa, in soggetti di origine caucasica sottoposti a specifici programmi di allenamento. Le associazioni tra i QTL riportati e il ΔVO_{2max} risultano tutte molto significative come indicano i valori della probabilità (p), con la sola eccezione del gene ATP1A2 (23, 24, 25) (Fig. 2).



In un recentissimo studio ricavato dai dati del progetto HERITAGE sono stati analizzati ben 289 microsatelliti dislocati sui 22 cromosomi autosomici (26). Il campione di sedentari era costituito da un numero ampio di coppie di fratelli e/o sorelle distinti in base alla loro origine etnica. Il lavoro mirava all'identificazione delle regioni del genoma umano associate al VO_{2max} e alla massima potenza espressa (MPO) per verificare la capacità di risposta ad un programma standardizzato di allenamento dell'endurance per un periodo di 20 settimane. I risultati della complessa analisi hanno rivelato che nei soggetti sedentari bianchi la variazione del VO_{2max} sembra essere influenzata da un locus sul cromosoma 11 (11p15), mentre i loci sui cromosomi 10 (10q23) e 13 (13q33) sembrano influenzare la MPO. La variazione della MPO nei bianchi sarebbe in parte effetto del locus 5q23. Tra i neri la variazione di VO_{2max} risulterebbe influenzata da un locus del cromosoma 1 (1p31). Come conclusione generale gli autori indicano che i loci 11p15 e 10q23 sono in linkage con il VO_{2max} e la MPO, mentre i loci 1p31 e 5q23 sarebbero responsabili della capacità di risposta all'allenamento.

La mancanza di concordanza tra i risultati ottenuti nei due gruppi etnici viene spiegata con la differente numerosità dei due gruppi studiati.

Sarebbe interessante poter replicare queste analisi in altre popolazioni verificando se le relazioni osservate siano presenti anche in altri gruppi etnici o se per alcuni di essi vi è una specificità di popola-

zione o magari di particolari condizioni ambientali. Un precedente studio che aveva come fenotipo di riferimento il VO_{2max} ugualmente analizzato in una coorte di famiglie HERITAGE (24) i numerosi microsatelliti di cromosomi autosomici esaminati avevano permesso di identificare:

- 1) 4 QTL legati al VO_{2max} situati sui cromosomi 4, 8, 11 e 14.
- 2) 5 QTL collegati al ΔVO_{2max} presenti nei cromosomi 1, 2, 4, 6 e 11.

Gli autori erano pervenuti alla conclusione che esistono geni differenti in grado di influenzare il VO_{2max} e che i geni che influenzano l'allenabilità del fenotipo VO_{2max} , cioè il ΔVO_{2max} , sono diversi da quelli che determinano l'endurance cardiorespiratoria misurata nei sedentari.

Sono state adottate altre strategie per identificare i geni responsabili dei tratti complessi che caratterizzano la performance sportiva. Vengono comunemente impiegati studi di associazione allo scopo di identificare i geni candidati e di testare quali effetti possa avere la variazione in un determinato locus sui tratti della performance. Il gene candidato ideale è quello che si può legare ad un effetto funzionale, ad esempio, la concentrazione di una proteina, la sua funzionalità o la sua efficienza, oppure la possibilità di dare risposte adattative all'ambiente. Quindi una delle vie per identificare i geni candidati può essere quella di partire dai sistemi fisiologici e biochimici conosciuti per la loro influenza sul fenotipo studiato.

I primi studi di tipo molecolare della performance furono basati sul confronto delle frequenze di diversi polimorfismi eritrocitari, enzimatici e antigenici, noti come marcatori genetici classici, tra atleti olimpionici e campioni di controllo. I risultati non mostrarono alcuna correlazione tra le frequenze e lo status d'atleta di elite (27, 28, 29, 30). L'introduzione della tecnica molecolare della PCR (Polymerase Chain Reaction), che permette di moltiplicare il DNA che si vuole studiare in un numero praticamente infinito di copie, ha fatto avanzare in modo sorprendente anche gli studi genetici nel campo della performance sportiva, come si deduce dalla Figura 2 che mostra la crescita numerica dei lavori pubblicati proprio in questo settore della ricerca biologica nel triennio 2000-2004.

Di seguito viene riportata una breve rassegna riguardante alcuni marcatori genetici con brevi indicazioni sui risultati ottenuti.

Varianti del DNA mitocondriale

I mitocondri sono il sito di conversione dell' O_2 in energia biologica per la cellula, utilizzabile sotto forma di ATP. Tra i componenti del mitocondrio vi è anche del DNA. Il DNA mitocondriale (mtDNA) differisce dal DNA nucleare per la struttura della molecola

la e per avere un'ereditarietà uniparentale materna non-mendeliana. Il mtDNA codifica 13 dei 67 polipeptidi implicati nella catena respiratoria oltre a 2 RNA ribosomiali e a 22 RNA di trasporto. È stato dimostrato che per il VO_{2max} esiste un'associazione significativa tra figli e madri, ma non tra figli e padri. Così i loci del mtDNA, ad esclusiva eredità materna, che codificano per gli enzimi della fosforilazione ossidativa sono loci che possono influenzare le capacità di performance nell'endurance e in particolare il VO_{2max} .

Nel 1991 Dionne e collaboratori studiarono 25 siti polimorfici del mtDNA e la loro possibile relazione con il VO_{2max} . Solamente uno dei siti risultò associato significativamente con la soglia minima di VO_{2max} e tre con quella massima. Gli stessi siti sembravano influenzare anche l'incremento del VO_{2max} dovuto all'allenamento. Gli stessi autori trovarono in alcuni individui del loro campione di sedentari la presenza di una mutazione nella sub-unità 5 della NADH deidrogenasi (MTDN5). Questi soggetti avevano un VO_{2max} per kg di peso corporeo significativamente più elevato dei soggetti non portatori della mutazione, mentre il ΔVO_{2max} appariva più basso. I portatori di un'altra mutazione nella sub-unità 2 della NADH avevano invece un VO_{2max} inferiore a quello degli individui non mutati. Tuttavia occorre dire che tali varianti sono presenti solamente nel 6% della popolazione generale e la bassa numerosità dei campioni studiati non permette di trarre delle conclusioni definitive.

In uno studio successivo Rivera e coll. (31) esaminarono quattro polimorfismi, ma non trovarono alcuna differenza per tre di essi tra atleti e controllo.

Altri geni del mtDNA, come ad esempio il KpmI della regione non codificante del D-loop, furono studiati in atleti con VO_{2max} medio di 78,9 molto più elevato di quello del controllo (39,8), ma le frequenze alleliche si distribuivano senza differenze significative (31).

Nonostante i primi risultati non incoraggianti ottenuti, poiché è evidente il legame biologico tra il metabolismo mitocondriale e il VO_{2max} , le ricerche sulle varianti del mtDNA e la loro influenza sul VO_{2max} non si sono interrotte.

Murakami e coll. (32) hanno messo in luce interessanti legami tra il mtDNA e la capacità di endurance e di allenabilità. Il tratto non codificante della molecola del mtDNA è stato da essi esaminato mediante sequenziamento in un campione di sedentari sottoposto ad un programma di allenamento di endurance per otto settimane. Ad una parte dei soggetti esaminati fu prelevato, tramite biopsia, un campione di tessuto del muscolo Vastus Lateralis e furono misurate la quantità di mtDNA e l'attività della citrato sintasi

(CS) prima e dopo l'allenamento. Il VO_{2max} era passato da 42,1 al 48,2 ml/min/kg, incrementando significativamente. Per quanto riguarda le sequenze del mtDNA furono trovati rispetto alla sequenza di riferimento di Cambridge (CR) 125 siti con una mutazione. I portatori di mutazioni differivano rispetto ai non portatori in modo particolare per i cambiamenti ritrovati nei siti 16298, 16325 e 199 per il VO_{2max} e per il ΔVO_{2max} nei siti 16223 e 16362. I soggetti sottoposti a biopsia presentavano differenze significative per l'attività CS, la quantità di mtDNA e il VO_{2max} in relazione alla presenza di mutazioni rispettivamente ai siti 194, 514 e 16519.

Questi risultati evidenziano l'importanza del mtDNA nelle variazioni individuali della performance e più in particolare la sua possibilità di influenzare la capacità di endurance e di allenabilità. Un recentissimo lavoro (33) riporta differenze aplotipiche mitocondriali tra atleti d'élite di endurance e delle corse veloci affermando l'esistenza di una variabilità tra gli atleti in base al tipo di disciplina.

Gene di Conversione dell'Angiotensina (ACE)

Nella Tabella 2 vengono sintetizzati parte delle associazioni significative messe in luce recentemente tra il marcatore genetico ACE, il cui locus è situato sul

FENOTIPO: ESERCIZIO INTENSO			
Campione	Carattere	Probabilità	Bibliografia
Donne PM	VO_{2max}	<0.05	54, 55
Caucasici	Corsa lunga distanza	0.009	37
Cardiopatici	Picco VO_2	0.05	56
	Tempo esercizio	0.04	
FENOTIPO: RISPOSTA ALL'ALLENAMENTO			
Caucasoidi	VO_{2max}	0.008-0.150	38
Militari	Potenza espressa	0.001-0.003	36
	n° ripetizioni fles. gomito 15Kg	0.001	
Militari	Efficienza muscolare	0.025	57
Militari	Efficienza esercizio	0.02	58
FENOTIPO MUSCOLARE: FORZA MUSCOLARE E CAPACITA' ANAEROBICA			
M F	Differenze forza musc.	<0.05	59
Donne PM	Forza m.adduttore pollice	0.017	60
FENOTIPO: ESERCIZIO INTENSO E FENOTIPI EMODINAMICI (studi di associazione)			
M-F	Massimo battito cardiaco	<0.05	54
M F	Pressione diastolica	0.01	61
Pazienti	Pressione arteria polmonare	0.08	62
Donne PM	Ritmo cardiaco es.submass	0.04	55
FENOTIPO: RISPOSTE EMODINAMICHE ALL'ALLENAMENTO (studi di associazione)			
Giocatori di soccer	Massa ventricolo sn	0.02	63
Militari	Spessore setto	0.0001	54
	Spessore parete post.	0.0001	
	Diam. Diastolico	0.02	
	Massa VS	0.0001	
	Indice massa VS	0.0001	
Caucasoidi	Battito cardiaco a 50W	0.0006	38
FENOTIPO: ASSOCIAZIONE BMI, COMPOSIZIONE CORPOREA, DISTRIBUZIONE DEL GRASSO CORPOREO, ATTIVITA' FISICA O ESERCIZIO REGOLARE			
Maschi	Peso corporeo	0.01	34
	Massa grassa	0.04	
	Massa magra	0.01	
FENOTIPO: ENDURANCE E STUDI CASO-CONTROLLO			
	Atleti Endurance	0.03	35
	Corridori	0.039	37
	Scalatori	0.02	54
	Ciclisti, corridori, pallanuoto	0.0009	64
	Nuntatori	0.004	65

cromosoma 17, e diversi fenotipi. Sono stati studiati alcuni tratti implicati nella performance sportiva e i campioni esaminati non sono necessariamente costituiti da atleti, poiché molti dei caratteri che interessano il raggiungimento di una buona performance riguardano in generale anche lo stato di salute dei non atleti. Per questo motivo nella review proposta dalla tabella compaiono anche dei campioni formati da individui affetti da patologie diverse.

La prima evidenza del rapporto tra genotipi dell'ACE e l'attività fisica venne da uno studio che mise in luce un effetto sostanziale dell'allenamento fisico sull'incremento della massa del ventricolo sinistro (VS) (34). L'ACE è un polimorfismo ALU d'inserzione (I)/delezione (D) presente nell'introne 6. I due alleli dell'ACE determinano tre genotipi: gli individui omozigoti D/D e gli eterozigoti I/D dopo un allenamento programmato presentavano un incremento medio della massa del VS di circa 40 gr. I soggetti omozigoti per l'inserzione (I/I) non davano alcun segnale di incremento e quindi risultavano più resistenti ai cambiamenti della morfologia cardiaca. Va ricordata l'abbondante letteratura che ritiene il genotipo D/D consistentemente legato a numerosi eventi cardiovascolari deleteri.

Il gene dell'ACE, che si esprime in tessuti diversi, compresi i muscoli scheletrici, è responsabile della conversione dell'angiotensina I nella forma II, un importante vasoconstrictore implicato nella regolazione della pressione arteriosa, nella crescita dei tessuti e nell'ipertrofia cardiaca. Per questo motivo è stato messo in relazione con la performance aerobica ottenendo i seguenti risultati:

- 1) una più elevata frequenza dell'allele I negli atleti olimpici (57%) rispetto al controllo (43%) (35), e ugualmente negli scalatori in grado di affrontare, senza il supporto di bombole di ossigeno, vette oltre i 7000 metri (36);
- 2) la forza muscolare testata in un campione di militari risultava 11 volte maggiore nei portatori del genotipo I/I rispetto ai portatori dei genotipi I/D e D/D (36);
- 3) a livello olimpico i corridori di distanze lunghe, da 5000 m in poi, erano caratterizzati da una frequenza maggiore dell'allele I rispetto ai corridori di distanze medie (400-3000 m) e agli sprinters (200m e meno) con frequenze rispettivamente di 0,62 - 0,53 - 0,35 (37).

Vi sono però alcune ricerche che non hanno riscontrato alcun legame tra genotipi ACE e performance (38, 39, 40).

In generale i risultati dimostrano l'esistenza di un'associazione tra il gene ACE e la performance fisica e suggeriscono che i portatori dell'allele I sarebbero avvantaggiati sul piano dell'endurance cardiorespiratoria.

Infatti gli atleti di endurance con il genotipo I/I presenterebbero alcuni parametri riguardanti l'elasticità aortica significativamente superiori a quelli dei sedentari e degli atleti con genotipi D/I e D/D (41)

Il polimorfismo ACE sembrerebbe influenzare la performance atletica producendo effetti anche sulla funzionalità dei muscoli scheletrici. L'allele D può favorire le attività di potenza e di velocità aumentando la forza muscolare in conseguenza agli effetti ipertrofici dell'incremento dell'angiotensina II (42). L'allele I favorirebbe la performance nell'endurance incrementando l'efficienza muscolare attraverso un'azione sulle proporzioni dei diversi tipi di fibre (43).

Creatina Kinase (CK)

Un altro locus che è stato esaminato in rapporto alla performance fisica è quello della creatina kinase.

La creatina kinase muscolare è un enzima importante essendo implicato nel trasporto del substrato per la produzione di ATP nelle cellule muscolari. I risultati ottenuti mostrano:

- 1) due polimorfismi analizzati CKMM-NcoI e TaqI non presentavano differenze alleliche e genotipiche significative tra atleti (VO_{2max} 73ml O₂/Kg peso) e controllo (VO_{2max} = 30) (44);
- 2) nelle famiglie HERITAGE gli omozigoti per gli alleli rari avevano un VO_{2max} e una risposta all'allenamento significativamente più bassi ($p = 0.007$) degli eterozigoti e degli omozigoti per gli alleli più frequenti (45).

I genotipi della CK possono quindi influenzare il VO_{2max} e i suoi cambiamenti spiegando il 9% della variazione, ma come risposta ad un allenamento di breve termine e non quando gli atleti si sottopongono ad allenamenti prolungati.

Locus dell'enzima sodio potassio adenosina trifosfato (Na⁺ K⁺ ATPase)

L'enzima sodio potassio adenosina trifosfato (Na⁺ K⁺ ATPase) è implicato nel trasporto attivo degli ioni sodio e potassio attraverso la membrana cellulare e quindi nella propagazione del potenziale d'azione nel muscolo durante la contrazione muscolare. Svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'equilibrio elettrolitico nel muscolo scheletrico durante il lavoro e la sua attività aumenta durante l'esercizio. L'enzima è composto da 2 subunità, α e β , e da tre isoforme per subunità che sono codificate da tre differenti geni. Il gene codificante per la subunità $\alpha 2$ (ATP1A2) è situato nel cromosoma 1 (1q21-q23) e si esprime essenzialmente nel muscolo scheletrico. Sono stati identificati recentemente altri polimorfismi negli esoni 1, 21 e 22 in associazione con il VO_{2max} e con l'allenamento (25). È risultato che:

- 1) la presenza della variante dell'esone 1 sembra ridurre la risposta all'allenamento del 40-50%;
- 2) le varianti degli esoni 21 e 22 favorirebbero una risposta più elevata del 30-40%.

Questo enzima potrebbe quindi giocare un ruolo importante nell'adattamento fisico e influenzare l'incremento del VO_{2max} conseguente all'allenamento e contribuisce alla performance nell'endurance.

Gene ACTN3

Le alfa actinine sarcomeriche sono le maggiori componenti della linea Z e svolgono una fondamentale funzione organizzatrice e regolatrice nella contrazione delle miofibre. Le alfa actinine 3 svolgono un'importante funzione nei muscoli scheletrici ed è stato messo in evidenza che nella nostra specie gli individui con differenti genotipi che controllano le ACTN3 possono avere differenze nella funzionalità dei muscoli scheletrici. Se le alfa actinina 3 giocano un ruolo importante nelle fibre muscolari veloci, i diversi genotipi che esprimono differenti alfa actinina 3 potranno determinare alcuni vantaggi o svantaggi negli individui che portano differenti genotipi. Alcuni autori hanno infatti osservato una significativa più bassa frequenza del genotipo X/X (α -actinina-3-deficiente) negli atleti d'élite delle corse sprint e di potenza rispetto al controllo (46). I portatori omozigoti del gene variante X risultano totalmente privi della proteina α -actinina-3. In questi individui è presente solamente la proteina α -actinina-2 e questa sembra fornire la possibilità di sostenere per lungo tempo una determinata attività fisica. Quindi la presenza dell' α -actinina-3 aumenterebbe la performance nelle attività collegate allo sprint. Al contrario l'assenza di α -actinina-3 sarebbe un vantaggio tale da favorire la performance negli sport di endurance.

Infatti gli stessi autori hanno notato un aumento della frequenza del genotipo X/X tra gli atleti d'élite di endurance e in particolare tra le donne. La differenza tra i due sessi è imputata all'influenza del testosterone che diminuirebbe negli uomini l'impatto dell' α -actinina-3 sulla prestazione sportiva.

Quindi i genotipi R/R e R/X sono più vantaggiosi rispetto al genotipo X/X in termini di velocità e di performance di potenza. L'allele R, che determina la proteina funzionale α -actinina-3, favorirebbe la contrazione rapida del muscolo a differenza dell'allele X che sarebbe vantaggioso nella contrazione lenta. Era già stato riscontrato (47) che l'allele X era sovrarappresentato negli atleti praticanti sport di endurance, mentre l'allele R lo era tra gli sprinters e i praticanti discipline di potenza.

Un'ulteriore indicazione sulla importanza del locus ACTN3 nell'espressione della forza muscolare viene da un recentissimo studio (48) dal quale appare che

le donne con l'allele X mostrano uno svantaggio per la capacità di produrre forza isometrica. Esse però hanno il vantaggio di sviluppare forza muscolare dinamica in risposta ad un programma d'allenamento progressivo alla resistenza.

Il gene ACTN3 contribuisce a determinare la variabilità della performance muscolare e delle risposte agli allenamenti rivolti alla resistenza che si riscontra sia a livello individuale sia a livello di popolazione.

Analisi aplo-tipica

Sono stati condotti numerosi studi sulle frequenze alleliche di loci polimorfici e le frequenze dei geni candidati nei soggetti con specifiche caratteristiche di elevata efficienza fisica sono state confrontate con quelle di gruppi di controllo che presentavano caratteristiche contrastanti.

Tra i geni candidati devono essere inclusi quelli che sono impegnati nello sviluppo, nel mantenimento e nella regolazione dei sistemi coinvolti nell'attività fisica.

Cambiamenti nelle sequenze codificanti o regolatrici dei geni possono alterare il fenotipo di un individuo producendo, ad esempio, variazioni del colore degli occhi o malattie, come la fibrosi cistica. Ma non tutte le variazioni determinano cambiamenti: alcune producono piccoli effetti o non ne producono affatto.

Oltre ai singoli geni si possono studiare le associazioni di loci che segregano assieme, cioè le combinazioni alleliche possibili conosciute come aplotipi. Questi possono variare da popolazione a popolazione e alcuni di essi possono essere specifici di una popolazione. È possibile che un aplotipo più che un singolo gene sia fenotipicamente significativo (49). È una strada che potrebbe condurre a risultati molto interessanti.

Indagando su una delle regioni più polimorfiche del genoma umano, il complesso degli antigeni leucocitari (HLA: Human Leucocyte Antigen) situata nel cromosoma 6, è stato segnalato (50) che gli individui con il genotipo HLA A2-A11 avevano un VO_{2max} significativamente più elevato di coloro che erano portatori di altri genotipi. Gli autori non hanno però approfondito la natura di tale associazione e non hanno studiato gli aplotipi che il genotipo in questione può formare in associazione con gli alleli degli altri loci del sistema.

È noto che la massa ossea di un individuo è sotto il controllo di fattori sia genetici sia ambientali che interagiscono tra loro con un'ereditabilità intorno al 60%. In un campione di donne giapponesi, che praticavano da almeno tre anni attività fisica per 6 ore settimanali, è stato analizzato il contenuto minerale delle ossa e la massa ossea in rapporto agli aplotipi del sistema HLA. I risultati hanno evidenziato che le

portatrici dell'aplotipo HLA-A*24-B*07-DRB1*01 erano caratterizzate da una più bassa densità ossea (51).

NOTE CONCLUSIVE

Dai pochi esempi sopra illustrati si possono ricavare alcune osservazioni generali.

Sebbene sia stato evidenziato da vari ricercatori che esiste un ampio numero di associazioni tra geni e performance fisico-sportiva, è opportuno richiamare che molti dei geni associati alla performance da soli non sono in grado di predire chiaramente se un atleta sia potenzialmente un atleta di rango elevato. Attualmente la determinazione delle caratteristiche genetiche sembra non apportare, in generale, contributi definitivi alla scoperta di talenti o nella programmazione degli allenamenti che esaltando le potenzialità genetiche permettano all'atleta di pervenire a risultati di eccellenza. Va ricordato però che l'applicazione dello studio genetico nel campo dell'attività sportiva è recentissima e in costante, anche se lenta espansione. I geni sono responsabili di circa il 50% della variabilità della performance fisica e della risposta all'allenamento tra gli individui di una popolazione (52). Essi sono probabilmente molto più importanti dell'allenamento nello spiegare le differenze nella performance tra atleti. È infatti evidente che non tutti gli individui che si allenano nello stesso modo e con la stessa intensità raggiungeranno un pari livello di performance e uguali risultati. Ciò perché essi ereditano le loro capacità di risposta all'allenamento e l'eredità non è identica.

Solo nel caso in cui un gene influenzi in modo evidente una particolare funzione fisiologica allora l'analisi genetica può considerarsi un elemento predittivo determinante. Anche quando, ad esempio, i test fisiologici siano non del tutto consistenti per rivelare il potenziale atletico dei ragazzi, se cioè da adulti essi assurgeranno al rango di atleti d'élite, l'analisi genetica può essere di grande aiuto. Essa può essere utilmente impiegata per orientare un giovane rispetto alla disciplina da praticare. Ad esempio, i genotipi dell'ACE e dell'ACTN3 possono essere importanti guide per individuare se un atleta ha la possibilità di divenire uno sprinter o se primeggerà in uno sport di endurance.

I risultati di associazione vanno interpretati con molta cautela (53) per motivi diversi. Occorre verificare se l'associazione non sia in realtà attribuibile al caso e pertanto un falso positivo. L'associazione tra gene e fenotipo della performance potrebbe essere anche conseguenza di una mancanza di omogeneità del substrato genetico dei campioni studiati provenienti da popolazioni diversificate geneticamente o da gruppi

etnici differenti. Il gene associato potrebbe essere coinvolto in un significativo linkage disequilibrium con altre varianti polimorfiche (46).

Probabilmente le limitazioni attuali potranno essere progressivamente eliminate con uno studio sistematico e ampio di geni che abbiano evidenti legami con i tratti anatomo-fisiologici e biochimici della performance su un numero vasto di atleti. La strada da percorrere è ancora lunga per poter comprendere a pieno le relazioni che legano la genetica con l'attività fisica e la performance atletica. Abbiamo appena iniziato ad intravedere che le componenti genetiche sono pienamente coinvolte nella determinazione dei fenotipi correlati all'attività fisico-sportiva e la genotipizzazione degli atleti diverrà in futuro un'opzione necessaria, anche se alcuni considerano tale pratica non del tutto etica (52).

RINGRAZIAMENTI

Il lavoro è stato finanziato dalla Regione Autonoma della Sardegna (R.A.S.) con i fondi L.R. n. 17 art. 40.

BIBLIOGRAFIA

1. Costill DL. The relationship between selected physiological variables and distance running performance. *J. Sports Med Phys.Fitness* 1967; 7: 61-63.
2. Booth FW, Narahara KA. Vastus lateralis cytochrome oxidase activity and its relationship to maximal oxygen consumption in man. *Pflugers Arch.* 1975; 349: 319-324.
3. Bylund AC, Bjuro T, Cederland G, et al. Physical training in skeletal muscle metabolism in relation to muscle morphology and running ability. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1977; 75: 1019-1023.
4. Larsen HB. Kenyan dominance in distance running. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2003; 36:161-170.
5. Foster C, Costill DL, Daniels JT, et al. Skeletal muscle enzyme activity and VO₂max in relation to distance running performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1978; 39: 73-80.
6. Sjodin B, Svedenhag J. Applied physiology of marathon running. *Sports Med.* 1985; 2: 83-99.
7. Saltin B, Larsen H, Terrados N., et al. Aerobic exercise capacity at sea level and at altitude in Kenyan boys, junior and senior runners compared with Scandinavian runners. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 1995; 5: 209-211.
8. Weston AR, Karamizrak O, Smith A, et al. African runners exhibit greater fatigue resistance, lower lactate accumulation and higher oxidative enzyme activity. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86: 915-923.
9. Maldonado S., Mujika L, Padilla S. Influence of body

mass and height on the energy cost of running in highly trained middle- and long-distance runners. *Int. J. Sports Med.* 2002; 23: 268-272.

10. Weston AR, Mbambo Z, Myburgh KH. Running economy of African and Caucasian distance runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32:1130-1134.

11. Abe D, Sakaguchi Y, Tsuchimochi H, et al. Assessment of long-distance running performance in elite male runners using onset of blood lactate accumulation. *Appl. Human Sci.* 1999; 18: 25-29.

12. Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged intense endurance training. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29:218-222.

13. Dionne ET, Turcotte L, Thibault MC, et al. Mitochondrial DNA sequence polymorphism, VO_{2max} , and response to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1991; 23: 177-185.

14. Bouchard C, Lesage R, Lortie G, et al. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1986;18: 639-646.

15. Perusse L, Gagnon J, Province MA, et al. Familial aggregation of submaximal aerobic performance in the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 592-604.

16. Katzmarzyk PT, Perusse L, Rao DC, et al. Familial risk ratios for high and low physical fitness levels in the Canadian population. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32:614-619.

17. Simoneau JA, Bouchard C. Genetic determination of the fiber type proportion in human skeletal muscle. *Faseb J.* 1995; 9: 687-690.

18. Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 1992; 20 :27-58.

19. Skinner KS, Wilmore KM, Krasnoff JB, et al. Adaptation to a standardized training program and changes in fitness in a large heterogeneous population: the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000; 32:157-161.

20. Prud'homme D, Bouchard C, Leblanc C, et al. Sensitivity of maximal aerobic power to training is genotype-dependent. *Med Sci Sports Exerc.* 1984; 16: 489-493.

21. Bouchard C, An P, Rice T, et al. Familial aggregation of VO_2 max response to exercise training : results from the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1003-1008.

22. Hedrick PW. Genetics of populations. Jones and Bartlett Publisher, Boston, MA. 2000.

23. Rivera MA, Perusse L, Simoneau JA, et al. Linkage between a muscle-specific CK gene marker and VO_2max in the HERITAGE family study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31: 698-701.

24. Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, et al. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 551-559.

25. Rankinen T, Perusse L, Borecki I, et al. The Na(+)-K(+)-ATPase alpha2 gene and trainability of cardiorespiratory endurance: the HERITAGE Family Study. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1029-1035.

26. Rico-Sanz J, Rankinen T, Rice T, et al. Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. *Physiol Genomics.* 2004; 15: 256-260.

27. Chagnon YC, Allard C, Bouchard C. Red blood cell genetic variation in Olympic endurance athletes. *J. Sports Sci.* 1984; 2: 121-129.

28. Couture L, Chagnon M, Allard C, et al. More on red blood cell genetic variation in Olympic athletes. *Can. J. Appl. Sport Sci.* 1986; 11:16-18.

29. De Garay AL, Levine L, Carter JEL. Genetic and anthropological studies of Olympic athletes. New York: Academic Press, 1974, p. 236.

30. Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC, et al. Muscle genetic variants and relationship with performance and trainability. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1989;30:252-258.

31. Rivera MA, Wolfarth B, Dionne FT et al. Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998; 30: 687-690.

32. Murakami H, Ota A, Simojo H, et al. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability. *Gan To Kagaku Ryoho (Japanese J)* 2002; 29: 2429-2432.

33. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 965-969.

34. Montgomery HE, Clackson P., Dollery P., et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in the left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-747.

35. Gaygay G, Yu B, Hambly B, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele – the role of genes in athletic performance. *Hum. Genet.* 1998; 103: 48-50.

36. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-222.

37. Myerson S, Hemingway H, Budget R, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1313-1316.

38. Rankinen T, Wolfarth B, Simoneau JA, et al. No association between the angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and elite endurance athlete status. *J. Appl Physiol.* 2000; 88: 1571-1575.

39. Taylor RR, Mamotte CD, Fallon K, et al. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1035-7.

40. Scott RA, Moran C, Wilson RH, et al. No association between Angiotensin Convertine Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp. Bio-*

- chem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 2005; 141: 169-75.
41. Tanriverdi H, Evrengul H, Kaftan A, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme polymorphism on aortic elastic parameters in athletes. *Cardiology* 2005; 104: 113-9.
42. Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35: 855-66.
43. Zhang B, Tanaka H, Shono N, 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: 139-144.
44. Rivera MA, Dionne FT, Wolfarth B, et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997a; 29: 1444-1447.
45. Rivera MA, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and VO₂max in the HERITAGE Family Study. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997b; 29:1311-1317.
46. MacArthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *BioEssay* 2004; 26: 786-795.
47. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. 2003; 73: 627-631.
48. Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al. ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 154-63.
49. Fernandez-Vina M, Ramirez LC, Raskin P, et al. Genes for insulin dependent diabetes mellitus, (IDDM) in the major histocompatibility complex (MHC) of African-Americans. *Tissue antihens.* 1993; 41: 57-64.
50. Rodas G, Ercilla G, Javierre C, et al. Could the A2A11 human leucocyte antigen locus correlate with maximal aerobic power? *Clin. Sci.* 1997; 92: 331-333.
51. Tsuji S, Munkhbat B, Hagihara M, et al. HLA*24-B*07-DRB1*01 haplotype implicated with genetic disposition of peak bone mass in healthy young Japanese women. *Hum. Immunol.* 1998; 59: 243-249.
52. Hopkins WG. Genes and training for athletic performance. *Sportscience* 5, 1 sportsci.org/jour/0101/wghgene.htm. 2001.
53. Romero R, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. The design execution, and interpretation of genetic association studies to decipher complex disease. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1299-1312.
54. Hagberg JM, Ferrell RE, McCole SD, et al. VO₂max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 1842-1846.
55. Hagberg JM, McCole SD, Brown MD, et al. ACE insertion/deletion polymorphism and submaximal exercise hemodynamics in postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92:1083-1088.
56. Abraham MR, Olson LJ, Joyner MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype modulates pulmonary function and exercise capacity in treated patients with congestive stable heart failure. *Circulation* 2002;106:1794-1799.
57. Williams AG, Rayson MP, Jubb M, et al. The ACE gene and muscle performance. *Nature.* 2000; 403 (6770):614.
58. Woods DR, World M, Rayson MP, et al. Endurance enhancement related to the human angiotensin I-converting enzyme I-D polymorphism is not due to differences in the cardiorespiratory response to training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2002; 86: 240-244.
59. Folland J, Leach B, Little T, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype affects the response of human skeletal muscle to functional overload. *Exp. Physiol.* 2000; 85: 575-579.
60. Woods D, Onambele G, Woledge R, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotype-dependent benefit from hormone replacement therapy in isometric muscle strength and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2200-2204.
61. Friedl W, Krempler F, Sandhofer F, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting-enzyme gene and blood pressure during ergometry in normal males. *Clin. Genet.* 1996; 50: 541-544.
62. Kanazawa H, Otsuka T, Hirata K, et al. Association between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and tissue oxygenation during exercise in patients with COPD. *Chest.* 2002;121:697-701.
63. Fatini C, Guazzelli R, Manetti P, et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32:1868-72.
64. Alvarez R., Terrados N., Ortolano R., et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance, *Eur J Appl Physiol.* 2000; 82: 117-120.
65. Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum. Genet.* 2001; 108: 230-232.