

MikroRNA'ların Atletik Performansa Etkisi

Effect of MicroRNAs on Athletic Performance

İrem ALTUNTAŞ* 

Tolga POLAT** 

Korkut ULUCAN*** 

Öz

Ribonükleik asit (RNA) yapı taşı ribonükleotid olan ve translasyon sürecinden genlerin düzenlenmesine kadar geniş rol aralığı olan moleküldür. Farklı metabolik süreçlerde farklı RNA türleri görev alır. MikroRNA (miRNA)'lar yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda, protein kodlamayan ve gen regülasyonu sırasında transkripsiyon ve translasyonu regüle eden RNA molekülleridir. Bu yüzden dolaşımda bulunan miRNA'lar farklı biyolojik süreçlere etki edebilir. Yapılan çalışmalar ile miRNA'nın egzersiz sırasında etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu sebeple egzersiz başta olmak üzere insan fizyolojisi ve hastalık araştırmalarında biyobelirteç olarak kullanıma potansiyeline sahiptirler. Yapılan çalışmalar miRNA seviyesinin egzersize bağılı olarak değiştiğini göstermiştir. Ek olarak farklı egzersiz tiplerinin miRNA seviyelerine etki ettiği gözlemlenmiştir. Bu derlemede yapılan bazı miRNA ve egzersiz hakkındaki çalışmalar ve bu çalışmaların sonuçlarının özeti sunulmaktadır. Elde edilen bulgular düzenli egzersizlerin farklı miRNA çeşitlerinin seviyesini arttırabileceğini, azaltabileceğini veya önemli olmayan seviyede değiştirebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: miRNA, ci-miRNA, atletik performans, egzersiz.

Abstract

Ribonucleic acid (RNA) is the molecule whose building block is ribonucleotide and has a wide role range from translation process to regulation of genes. Different types of RNA are involved in different metabolic processes. miRNAs are special RNA molecules of about 22 nucleotides in length, which do not encode protein and regulate transcription and translation during gene regulation. Therefore, circulating miRNAs can affect different biological processes. Studies have shown that microRNA (miRNA) is effective during exercise. For this reason, they have the potential to be used as biomarkers in human physiology and disease research, especially in exercise. Studies have shown that the level of miRNA varies depending on exercise.

* Yüksek lisans Öğrenci, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, irem.altuntas24@gmail.com

** Yüksek lisans Öğrenci, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. tolgapolat.mbg@gmail.com

*** Doç.Dr. Marmara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. korkut.ulucan@marmara.edu.tr

In addition, it has been observed that different exercise types affect miRNA levels. In this review, some studies on miRNA and exercise and the results of these studies are presented. The findings show that regular exercises can increase, decrease, or alter non-significant levels of different types of miRNA.

Keywords: miRNA, ci-miRNA, athletic performance, exercise.

GİRİŞ

İnsan Genom Projesi (1990-2003) genlerimiz hakkında önemli bilgilere erişmemizi sağlamıştır ve birçok genetik hastalığın mekanizmasının anlaşılması için büyük bir adım olmuştur (Arica ve ark., 2018). Yang ve ark. (2003) *ACTN3* genindeki R577X polimorfizminin belirlenmesi ile spor genetiği alanı da hızlı bir şekilde ilerleme kaydetmeye başlamıştır. Spor genetiği bireylerin hangi egzersiz ve antrenman türlerine genetik olarak daha yatkın olduklarını, atletik performansa etki eden genleri ve bu genlerin mekanizmalarını inceleyen bir alandır (Corak ve ark., 2016). Genetik faktörlerin atletik performansta önemi her ne kadar yadsınamaz olsa da başarının sağlanması için tek başlarına yeterli değildir. Uygulanan antrenman ve beslenme programları da atletik performansa tamamlayıcı etki sağlar.

Düzenli yapılan egzersizlerin genel sağlığımız üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Hücrelerde metabolik, nöral ve hormonal sinyalleri uyarırlar. Lipoliz ve oksidatif fosforilasyon gibi birçok mekanizmayı tetiklerler (Tsiloulis ve ark., 2016). Egzersizin bazı kronik hastalıklarda anti-inflamatuar yani iltihaplanma önleyici etki yarattığı da bilinmektedir (Boehler ve ark., 2017). Düzenli yapılan egzersizler, birçok sinyal yolunu aktive ederek iskelet kasının gelişmesini sağlar ve bu sayede atletik performansa pozitif etki eder (Hussin, 2015). Yapılan çalışmalarda egzersizle beraber iskelet kasındaki miRNA ekspresyonunun da değiştiği gözlemlenmiştir.

Egzersizin atletik performansa etkisi üzerine yapılan çalışmalarda miRNA'nın bu mekanizma için önemli bir etken olduğu fark edilmiştir. MikroRNA'lar (miRNA) yaklaşık 22 nükleotit uzunluğunda ve protein kodlamayan tek iplikli RNA molekülleridir. Gen regülasyonu sırasında mRNA'ya bağlanarak translasyonu önledikleri daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Mooren ve ark., 2014). İnsanlardaki mRNA'ların yaklaşık %60'ından fazlasının miRNA'lar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (Gomes ve ark., 2014). Tek bir miRNA molekülü yüzlerce mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyebilir ve bu hücre döngüsünde önemli rol oynar. Bu süreç birincil miRNA'nın yaklaşık 70 baz çifti olacak sap ilmik yapısına bağlanmasıyla başlar. Bu yapı RNA'daki bazların karşılıklı olarak birbirini eşlemesi şeklinde oluşur. Eşleşmeyi tamamlayan yapı sitoplazmaya aktarılır ve Dicer adı verilen bir enzim tarafından kesilerek tekrar yaklaşık 22 baz çifti uzunluğundaki miRNA'lara dönüşür. Oluşan miRNA'lar ise RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) yapısına dahil olur. Bu yapı translasyon sırasında mRNA'yı inhibe ederek protein oluşumunu engeller (Nielsen ve ark., 2010).

miRNA'lar ilk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* türünde gözlemlenmiştir. İnsan plazmasında buldukları ise 2008 yılında yapılan çalışmalar doğrultusunda ortaya çıkmıştır (Sapp ve ark., 2017). Bu miRNA çeşidi ci-miRNA olarak adlandırılır. Hücreler tarafından veziküller veya

proteinler aracılığıyla dolaşım sistemine salgılanan ci-miRNA'lar dzenleyecekleri srecelele gcre diğer hcreler tarafından alınırlar ve hcre iinde ikincil metabolizmaları tetiklerler. Bu sayede hcreler arası iletişimin gercekleşmesine de yardımcı olurlar (Baggish ve ark., 2011).

Tek bir miRNA molekulünün cok sayıda transkripti hedeflemesi farklı mekanizmaları regule etmelerine de sebep olur. Bu sayede fizyolojik mekanizmalar ve hastalık mekanizmalarında da rol oynarlar. Bu hastalıklara kalp ve damar hastalıkları, lupus, diyabet ve romatizmal hastalıklar örnek olarak verilebilir (Boehler ve ark., 2017). Ayrıca miRNA'lar ile yapılan çalışmalar bu molekullerin mitokondriyal mekanizma, özellikle sakatlık durumlarında yeni damarların oluşması yani anjiyojenez ve çizgili kasların kasılması gibi egzersiz kaynaklı durumlarda rol aldıklarını göstermiştir (Hussin ve ark., 2015).

miRNA'ların önemli biyobelirteçler arasındadır. Biyobelirteçler birçok hastalığın mekanizmalarının araştırılması için kullanılan moleküllerdir. Hem DNA hem de RNA olarak insan kanından ya da plazmasından izole edilebilirler (Dutta Gupta ve ark., 2011) ve ci-miRNA'ların başta kalp-damar hastalıkları olmak üzere çoğu hastalığın araştırılması için biyobelirteç olarak kullanılmaktadırlar. Egzersiz kardiyovasküler sisteme etkileri düşünöldüğü zaman ci-miRNA moleküllerinin egzersize bir cevap vereceği düşünölmüştür ve bu düşünce ci-miRNA ile egzersizin etkisine yönelik araştırmaların yapılmasına sebep olmuştur (Mooren ve ark., 2014).

Buldukları dokulara göre miRNA yoğunlukları farklı seviyelerde olabilir. Örneğin iskelet kasında ve kalpte miR-1, miR-133, miR-206 ve miR-499 yoğunluğu daha fazlayken miyokardiyal dokuda miR-208b daha fazla gözlemlenir (Mooren ve ark., 2014). Yapılan çoğu çalışmada dokulardaki miRNA yoğunluğu farklılıkları ve egzersiz çeşitliliği kullanılarak sonuçlara ulaşılmaya çalışılmaktadır. Çalışmalarda uygulanan başlıca egzersiz türleri aerobik, anaerobik, akut ve kronik egzersizlerdir. Akut egzersizler kısa süreli ve düzenli bir temposu olmayan egzersizlerdir. Kronik egzersizler ise akut egzersizlerin aksine düzenli egzersizlerdir (Baggish ve ark., 2011). Aerobik egzersizler yürüme, basketbol, yüzme gibi büyük kas gruplarının çalıştırıldığı egzersizlerdir (Nieman ve ark., 1991). Anaerobik egzersizler ise ağırlık kaldırma gibi güc gerektiren egzersizlerdir. Yapılan çalışmalarda farklı egzersiz çeşitlerinin miRNA seviyelerini farklı düzeyde etkiledikleri gözlemlenmiştir.

LİTERATÜR ÇALIşMALARI

Baggish ve ark. (2011) yaptıkları çalışmalarında 12 farklı miRNA seviyesi ölçölmüştür. İskelet ve kalp kası fonksiyonları için miR-21 ve miR-133a; hipoksi yani dokulardaki oksijen seviyesinin düşmesine karşı verilen hücrel tepkilerin belirlenmesi için miR-21, miR-146a ve miR-210; anjiyojenez için miR-20a, miR-221, miR-222 ve miR-328 ve son olarak inflammasyonun belirlenmesi için miR-21 ve miR-146a analizlerini gercekleştirmişlerdir. Bu çalışmaya yaşları 18-20 arasında değişen ve herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan 10 erkek sporcu katılmıştır. Bisiklet ve kürek egzersizi olmak üzere iki farklı egzersiz çeşidi ile çalışmalar sürdürölmüştür. Örnek alımları egzersizden önce, egzersizden hemen sonra ve egzersizden 1 saat sonra gercekleşmiştir ve bu çalışmaya 90 gün boyunca devam edilmiştir. Deney sonrası elde edilen verilere göre miR-146a ve miR-222 akut egzersiz sırasında ve

egzersiz bitiminden uzun süre sonra uyarana tepki vermeye devam ettikleri gözlenirken miR-21 ve miR-221'lerin ise sadece egzersiz sırasında uyarana cevap vermiştir. Aynı zamanda miR-20a uzun süreli egzersize cevap vermiştir. Fakat yapılan analizlerde miR-133a, miR-210 ve miR-328 egzersize karşı herhangi bir cevap verdikleri gözlenmemiştir. Ayrıca ci-miR-146a seviyesi maksimum oksijen miktarıyla doğrusal korelasyon göstermiştir. Bu çalışma düzenli egzersiz programları ile miRNA seviyelerinin artırılabilceğini göstermiştir. Özellikle miR-146a ve miR-20a'nın uzun süreli egzersiz süresince artış gösterdiği ve bu sebepten dolayı egzersiz ile bağlantılı fizyolojik çalışmalarda biyobelirteç olarak kullanılabilme olasılıklarını ortaya koymuştur.

Aoi ve ark. (2013), kas hücreleri tarafından dolaşım sistemine salınan miRNA'ların egzersiz aracılığıyla indüklenen faydalı metabolik tepkilere aracılık ettiği hipotezinde bulunmuşlardır. Çalışmalarında miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-206, miR-208b, miR-486 ve miR-499 olmak üzere yedi farklı miRNA analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarına yaş aralıkları 17-26 olan sağlıklı ancak spor tecrübesi olmayan 11 erkek b. Bu çalışmada birey dahil edilmiştir. Akut ve kronik olmak üzere iki farklı egzersiz çeşidi deneklere uygulanmıştır. Yapılan ilk çalışma da denekler 60 dakika boyunca maksimum oksijen seviyeleri %70 olacak şekilde bisiklete bindirilmiş, ikinci çalışma da ise 4 hafta boyunca haftada 3 gün, 30 dakika ve maksimum oksijen seviyeleri %70 olacak şekilde bisiklet idmanı gerçekleştirmeleri sağlanmıştır. Yapılan ilk egzersizin ardından egzersizden hemen sonra, egzersizden 3 ve 24 saat sonra olacak şekilde bireylerden kan örnekleri alınmıştır. Diğer egzersiz için ise egzersizden hemen sonra örnek alınma işlemi gerçekleştirilmiştir. Akut egzersizden sonra sadece ci-miR-486 miktarında bir değişim saptanmıştır. Egzersizden hemen sonra alınan örneklerde ci-miR-486 seviyeleri başlangıca göre azalma göstermiş, ancak 24 saat sonraki örneklerde ise miktarın tekrar başlangıç seviyesine geri döndüğü gözlemlenmiştir. Diğer miRNA çeşitlerinde ise önemli bir seviyede değişim gözlemlenmemiştir. Kronik egzersizden sonra yine miR-486 miktarında azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca miR-486 ve maksimum oksijen değerleri arasında ters bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yazarlar bu azalmanın enerji mekanizması ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak gene yazarlar miR-486 azalmasının sebebi olarak kas hücrelerinden dolaşıma katılmış olma ihtimalini veya egzersizin miR-486'nın parçalanma hızını artırabileceğini bildirmişlerdir.

Sawada ve ark. (2013) gerçekleştirdiği çalışma da akut direnç egzersizinin ci-miRNA'lar üzerinde etkisini analiz etmişlerdir. miR-149, miR-146a ve miR-221 olmak üzere üç farklı miRNA molekülünün seviyelerini yaşları 28-31 arasında olan sağlıklı, sigara içmeyen ve fiziksel olarak aktif olan 12 erkek bireyde analiz etmişlerdir. Bu bireylerde kas grubu olarak göğüs ve bacak kasları hedef alınmıştır. Bireyler, toplamda 5x10 set tekrardan ve setler arası 1 dakika dinlenmenin olduğu bir program uygulanmış, egzersizlerin başlamasından yaklaşık 2 hafta önce, egzersizin başladığı anda, egzersiz bitiminden 1 saat, 1 gün ve 3 gün sonra da bireylerden örnekler alarak moleküllerin analizini gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre örneklerin yaklaşık %70'inde anlık tepki gözlemlenmemiştir. miR-149 seviyesinin 1 gün sonra arttığı ve 3 gün sonra yine artmaya devam ettiği gözlemlenmiştir. miR-146a ve miR-221 seviyelerinin ise 3 gün sonra azaldığı belirtilmiştir. miR-21 ve miR-222 seviyelerinin ise değişmediği gözlemlenmiştir.

Gomes ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada kaslara özgü miR-1, miR-133a ve miR-206 seviyeleri yarı maraton koşusundan sonra bireylerden alınan örneklerden analiz edilmiştir. Bu çalışmada yaşları 27-36 arasında değişen sağlıklı 5 birey katılmıştır. Örnekler koşu egzersizlerinden hemen sonra alınarak miR-1 seviyesi 1.3 kat, miR-133a seviyesi 1.2 kat ve miR-206 seviyesi 4.3 kat arttığı belirtilmiştir. nceki yapılan çalışmalarda yarı maraton koşusunun kaslarda ekspresyonu sağlanan miRNA'ların, yani myomiRNA'ların, plazmadaki miktarlarını etkilediği gözlemlenmiştir (Mccarthy, 2008). MyomiR artışının sebebinin dayanıklılık egzersizi sonrası stres haline giren hücrelerden sızılan miRNA varlığı olduğu dşnlmştir. Ayrıca miR-1, miR-133a ve miR-206'daki artış miktarları bu moleküllerin kas hasarlarının belirlenebilmesi için potansiyel bir biyobelirteç görevi stlenebileceklerini yazarlar belirtmiştir.

Baggish ve ark. (2014) yaptıkları çalışmalarında aerobik egzersizin miR-1, miR-133a, miR-499-5p, miR-208a, miR-126 ve miR-146a seviyeleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmaya 21 erkek, sağlıklı ve Boston Maraton koşucusu birey katılmıştır. Kan rnekleri yarıştan hemen sonra ve koşu bittikten 24 saat sonra alınmıştır. Yarış bittikten hemen sonra alınan örnekler incelendiğinde tüm miRNA seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Ancak miR-1, miR-133a, miR-208a ve miR-146a moleküllerinin up-regüle olduğu belirlenmiştir. Diğer miRNA çeşitlerinin ise bu egzersiz şeklinden daha az etkilendiği belirtilmiştir. Alınan ilk örneklerde artışı belirlenen miRNA seviyelerinin 24 saat sonraki örneklerle kıyasla azaldığı gözlemlenmiştir. miRNA seviyesindeki azalmanın sebebi bilinmemekle beraber idrar ya da dışkı yoluyla atılmış olması veya egzersiz kaynaklı ci-miRNA'nın enzimatik olarak parçalanmasının olabileceği belirtilmiştir.

Wardle ve ark. (2015), yaşları 22-24 arasında olan 10 elit erkek sporcuda ci-miRNA seviyesinin egzersizin özelliklerine bağlı olarak değişip değişmediğini ve belirli egzersiz için biyobelirteç olarak kullanılabilmelerini araştırmışlar. Dayanıklılık ve g egzersizleri uygulanan sporculardan açlık durumlarında ve egzersizden 12 saat sonra kan örnekleri alınmış ve 14 ci-miRNA molekülü analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre miR-222 seviyesi tüm gruplarda farklı seviyelerde gözlemlenmiştir. En yüksek seviyesi dayanıklılık antrenmanından sonra ve en düşük seviyesi ise g antrenmanından sonra gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Dayanıklılık antrenmanı sonrası llen miR-21, miR-146a ve miR-221 seviyeleri de g antrenmanından sonra llen seviyelerinden daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca miR-1, miR-133a, miR-206 ve miR-499 seviyelerinin de düşük olduğunu bildirmişlerdir. Diğer ci-miRNA değerlerinde önemli farklılıklar gözlemlenmemiştir. Bu alışma sırasında ayrıca sporcularda gözlemlenen ve miRNA seviyelerine etki edebilecek kas kütlesi ve yağ seviyesi fenotipik farklılıklar da göz önüne alınmıştır. Elde edilen bulgularda miR-222 seviyesi ile boy ve kas kütlesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda bu durum g performansıyla da pozitif korelasyon göstermiştir.

Maraton atletlerinde koşu sonrası kalp, kas ve inflamasyonla ilişkili miRNA seviyelerinin llmesinin gerçekleştirildiği çalışmada Mooren ve ark. (2014) miR-1, miR-133, miR-206, miR-499, miR-208b, miR-21 ve miR-155 olmak üzere 7 farklı miRNA seviyelerini uzun mesafe atletlerinde analiz etmiştir. Bu amaçla yaşları 36-49 arasında değişen 14 erkek sporcuya dayanıklılık egzersizi uygulanmış ve bu bireylerden koşudan önce, koşu bitince ve koşu bittikten 24 saat sonra olacak şekilde kan örnekleri

alınmıştır. Egzersizden hemen sonra elde edilen örneklerde miR-1, miR-133a, miR-206, miR-208b ve miR-499 seviyelerinde önemli bir artış gözlemlenmiştir. miR-21 ve miR-155 seviyelerinin ise belirgin bir yükseklikliye ulaşmadığı bildirilmiştir. Koşudan 24 saat sonra ise yine miR-1, miR-133a ve miR-206 seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir ancak, miR-499 ve miR-208b seviyeleri egzersiz öncesindeki miktara döndüğü yazarlar tarafından belirtilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak iskelet ve kalp kasına özgü miRNA seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Akut dayanıklılık egzersizleri kalp ve çizgili kaslardaki miRNA seviyelerinin artmasına sebep olur. miR-1, miR-133a gibi düzenleyici RNA molekülleri aerobik performans değişkenleriyle ilişki göstermektedir. miR-1, pro-apoptik bir molekül olması nedeniyle kalp kas hücrelerinde fibrozisin önünü açarak kalp kasının eskisinden daha az güçte performansına neden olmaktadır. miR-133a molekülü ise anti-apoptik aktivite gösterir ve kalp kasını hipertrofiye uğratar. En büyük etkisi septum interventriculare yani ventriküller arası duvar üzerinde olmaktadır. Bu septum hipertrofiye uğrayarak kalbin daha güçlü kasılmasına neden olmaktadır.

miRNA'ların metabolik sendrom gibi kronik hastalıklarında ki metabolizmalarını incelemek için yaşları 55-70 arasında değişen toplam 209 birey ve 234 kişilik bir kontrol grubunda fiziksel aktivite ile yaklaşık 55 miRNA'nın ilişkisi analiz edilmiştir (Zhou ve ark., 2014). Bireylere belirli bir süre egzersiz programı uygulanmış ve sonrasında farklı zamanlarda bireylerden miRNA analizleri gerçekleştirilmiştir. İki grup arasında en belirgin fark miR-126' da gözlemlenmiştir. Yazarlar bu sonucu fiziksel aktivite ve metabolik sendrom arasındaki ilişkinin miR-126'dan kaynaklanabileceği şeklinde yorumlamışlardır ve miR-126'nın kronik hastalıklardaki gelişim sürecinin metabolizması için önemli olabileceğini belirtmişlerdir.

SONUÇ

RNA moleküllerinin özellikleri her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Gen dopingi veya egzersizin biyokimyasal etki mekanizmaları bakımından düşünüldüğünde miRNA'lar ile ilerleyen yıllarda çok daha fazla çalışma yapılacağı aşikardır. Yapılacak çalışmalar ile özellikle fizyolojik ve hastalık mekanizması ve egzersiz ilişkisi hakkında elde edilecek bilgiler daha da artacak ve önem kazanacaktır. Bu çalışmalar eşliğinde gelecekte atletik performansın öncü alınacağı kişisel egzersiz programları düzenlenmesi de gündeme gelebilecek önemli yaklaşımlar arasındadır. Dünya ve Türk sporcuları için yüksek sayılı analiz çalışmalarının az olmasından dolayı yapılan bu literatür değerlendirmesinin miRNA'ların sporculardaki dağılımı ve atletik performansa etkisi hakkındaki genel bilgi vereceğini düşünmekteyiz. Ayrıca spor genetiği ve miRNA analizini içerecek sonraki çalışmalar için önemli bir veri kaynağı olacağını kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Aoi, W., Ichikawa, H., Mune, K., et. al. Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. *Frontiers in Physiology*. 2013; 4(80): 1-7.
- Baggish, A. L., Hale, A., Weiner, R. B., et. al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *The Journal of Physiology*. 2011; 16: 3983-3994.

- Baggish, A. L., Park, J., Min, P., et. al. Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2014; 116(5): 522–531.
- Boehler, J. F., Hogarth, M. W., Barberio, M. D., et. al. Effect of endurance exercise on microRNAs in myositis skeletal muscle – A randomized controlled study. *Plos One*. 2017; 12(8): 1–17.
- Corak, A., Kapıcı, S., Sercan, C., Akkoç, O., Ulucan, K. A pilot study for determination of anxiety related *SLC6A4* promoter “S” and “L” alleles in healthy Turkish athletes. *Cellular and Molecular Biology*. 2017; 63(5), 29–31.
- Denham, J., Prestes, P. R. Muscle-Enriched MicroRNAs Isolated from Whole Blood Are Regulated by Exercise and Are Potential Biomarkers of Cardiorespiratory Fitness. *Frontiers in Genetics*. 2016; 7: 1–8.
- Duttagupta, R., Jiang, R., Gollub, J., et. al. Impact of Cellular miRNAs on Circulating miRNA Biomarker Signatures. *Plos One*. 2011; 6(6): 1–14.
- Gomes, C., Oliveira-Jr, G., Madrid, B., et. al. Circulating miR-1 , miR-133a , and miR-206 levels are increased after a half-marathon run. *Biomarkers*. 2014; 19(7): 1–5.
- Hussin, O. H. Effects of Tapering for Competition on MicroRNA and Performance and Physical Skills for Female Handball Players. *Journal of Applied Sport Science*. 2015; 5(1): 155–162.
- Mccarthy, J. J. MicroRNA-206: The skeletal muscle-specific myomiR. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008; 1779(11): 682–691.
- Mooren, F. C., Viereck, J., Krüger, K., et. al. Circulating micrnas as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *American Journal of Physiology*. 2014; 306(4): 557–563.
- Nielsen, S., Scheele, C., Yfanti, C., et. al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2010; 20: 4029–4037.
- Nieman, D. C., Nehlsen-Cannarella, S. L. The Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunoglobulins. *Sports Medicine*. 1991; 11(3): 183–201.
- Sansoni, V., Perego, S., Vernillo, G., et. al. Effects of repeated sprints training on fracture risk-associated miRNA. *Oncotarget*. 2018; 9(26): 18029–18040.
- Sapp, R. M., Shill, D. D., Roth, S. M., et. al. Circulating microRNAs in acute and chronic exercise: more than mere biomarkers. *Journal of Applied Physiology*. 2017; 122(3): 702–717.
- Sawada, S., Kon, M., Wada, S., et. al. Profiling of Circulating MicroRNAs after a Bout of Acute Resistance Exercise in Humans. *Plos One*. 2013; 8(7): 1–8.
- Tsiloulis, T., Pike, J., Powell, D., et. al. Impact of endurance exercise training on adipocyte microRNA expression in overweight men. *The FASEB Journal*. 2016; 31(1): 1–12.
- Uhlemann, M., Möbius-winkler, S., Fikenzer, S., et. al. Circulating microRNA-126 increases after different forms of endurance exercise in healthy adults. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014; 21(4): 484–491.
- Arica, S., Solgun, H.A., Dengi, A.S.D., Bakmaz, E., Akçay, T., Kapıcı, S., Sercan, C., Ulucan, K. –174 G/C polymorphism of interleukin 6 gene is not significantly different in Turkish professional short and long distance runners. *Cell Mol Biol (Noisy le Grand)*. 2018; 64(11), 85–87.
- Wardle, S. L., Bailey, M. E. S., Kilikevicius, A., et. al. Plasma microRNA levels differ between endurance and strength athletes. *PLoS ONE*. 2015; 10(4): 1–15.
- Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., et. al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *American Journal of Human Genetics*. 2003; 73(3): 627–631.
- Zhou, J., Zheng, Q., Xu, T., et. al. Associations Between Physical Activity-related miRNAs and Metabolic Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 2014; 46(3): 201–205.