SPORTOVNÍ GENOMIKA: GENETICKÉ DETERMINANTY POHYBOVÉ ČINNOSTI

Miroslav Petr

KAROLINUM

Sportovní genomika: genetické determinanty pohybové činnosti

Miroslav Petr

Recenzovali:
prof. RNDr. Radoslav Omelka, Ph.D.
prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Vydání první

© Univerzita Karlova, 2017
© Miroslav Petr, 2017

ISBN 978-80-246-3745-7
ISBN 978-80-246-3764-8 (online : pdf)

Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum 2017

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

1 ÚVOD 7

2 GENETICKÉ ASPEKTY A FENOTYP 9
2.1 Lidský genom 9
2.2 Proteiny 11
2.3 Genový polymorfismus 12
2.4 Termíny genetika a genomika 12
2.5 Odhad heritability motorických schopností 13
2.5.1 Rodinné a adoptivní studie 13
2.5.2 Studie dvojčat 15
2.6 Historický vývoj molekulární genetiky ve sportovních studiích 16

3 METODOLOGIE A STATISTIKA VE SPORTOVNÍ GENOMICE 19
3.1 Hardy-Weinbergova rovnováha 19
3.2 Vazebná nerovnováha 21
3.3 Velikost souboru a opora výběru 22
3.4 Asociační studie s kandidátními geny 22

4 PŘEHLED ZKOUMANÝCH „SPORTOVNÍCH GENŮ“ 26
4.1 Geny systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a přidružené geny 30
4.1.1 *ACE* (Angiotensin konvertující enzym) 32
4.1.2 *AGT* (Angiotensinogen) 38
4.1.3 *NOS3* (Endoteliální NO syntáza) 38
4.1.4 *BDKRB2* (Bradykininový receptor typu 2) 42
4.2 Geny cytokinů, zánětlivé a protizánětlivé odpovědi 42
4.2.1 *TNFα* (Tumor nekrotizující faktor alfa) 47
4.2.2 *TNFR1* (Tumor nekrotizující faktor alfa receptor 1) 47
4.2.3 *TNFR2* (Tumor nekrotizující faktor alfa receptor 2) 49
4.2.4 *IL-6* (Interleukin 6) 50
4.2.5 *IL-15* (Interleukin 15) 50
4.2.6 *IL15-RA* (Interleukin-15 receptor alfa) 53
4.2.7 *IL-1RN* (Antagonista receptoru pro interleukin-1) 53
4.2.8 *CNTF* (Ciliární neurotrofický faktor) 56
4.2.9 CNTFR (Receptor pro ciliární neurotrofický faktor) 56
4.3 Geny proteinů kontraktilní a strukturální složky sarkomery (kosterního svalu) 56
4.3.1 *ACTN3* (Alfa-aktinin 3) 56
4.3.2 *MLCK* (Myozinkináza – lehký řetězec) 67
4.3.3 *AMPD1* (Adenosinmonofosfát deamináza 1) 68
4.3.4 *COL1A1* (Kolagen typu I, řetězec α1) 72

4.3.5 *COL5A1* (Kolagen typu V, řetězec α1) . . . 73
4.3.6 *COL6A1* (Kolagen typu VI, řetězec α1) . . . 75
4.4 Diferenciace, růstové faktory a faktory anabolismu/katabolismu . . . 75
4.4.1 *IGF1* (Inzulínu podobný růstový faktor 1) . . . 76
4.4.2 *IGF2* (Inzulínu podobný růstový faktor 2) . . . 78
4.4.1 *IGFBP3* (IGF vázající protein 3) . . . 78
4.4.2 *IGF2AS* (Inzulínu podobný růstový faktor 2 antisense) . . . 81
4.4.3 *PPP3R1* (Kalcineurin B) . . . 82
4.4.4 *BMP2* (Kostní morfogenetický protein-2) . . . 83
4.4.5 *MSTN* (Myostatin) . . . 84
4.4.6 *FST* (Folistatin) . . . 86
4.4.7 *ACVR2B* (Receptor aktivinu typu II B) . . . 87
4.5 Geny hormonů, jejich receptorů a metabolitů . . . 87
4.5.1 *DIO1* (Dejodáza typu I) . . . 88
4.5.2 *INS* (Inzulín) . . . 89
4.5.3 *NR3C1* (Glukokortikoidový receptor NR3C1) . . . 89
4.5.4 *ESR1* (Estrogenový receptor 1) . . . 90
4.5.5 *COMT* (Katechol-O-methyl transferáza) . . . 91
4.6 Geny adrenergních receptorů a odpojovacích proteinů (geny spojené s energetickým výdejem) . . . 91
4.6.1 *ADRA2A* (Alfa-2-adrenergní receptor) . . . 93
4.6.2 *ADRB2* (Beta-2 adrenergní receptor) . . . 93
4.6.3 *ADRB3* (Beta-3 adrenergní receptor) . . . 94
4.6.4 *UCP2* (Odpojovací protein 2) . . . 96
4.6.5 *UCP3* (Odpojovací protein 3) . . . 97
4.7 Geny spojené s vitamíny . . . 97
4.7.1 *VDR* (Receptor pro vitamín D) . . . 98
4.7.2 *MTHFR* (Methylentetrahydrofolát reduktáza) . . . 100
4.8 Geny buněčných mediátorů . . . 101
4.8.1 *PPARA* (Jaderný receptor aktivovaný látkami zmnožující peroxizomy α) . . . 101
4.8.2 *PPARD* (Jaderný receptor aktivovaný látkami zmnožující peroxizomy δ) . . . 104
4.8.3 *PPARGC1A* (Jaderný receptor aktivovaný látkami zmnožující peroxizomy γ, koaktivátor 1α) . . . 104
4.8.4 *PPARGC1B* (Jaderný receptor aktivovaný látkami zmnožující peroxizomy γ, koaktivátor 1β) . . . 107
4.8.5 *HIF1A* (Transkripční faktor 1A indukovaný hypoxií) . . . 107

5 BUDOUCNOST SPORTOVNÍ GENOMIKY . . . 110

6 SOUHRN . . . 114

7 SUMMARY . . . 115

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY . . . 116

SEZNAM OBRÁZKŮ V TEXTU . . . 151

SEZNAM GRAFŮ V TEXTU . . . 152

SEZNAM TABULEK . . . 153

SEZNAM ZKRATEK . . . 155

1 ÚVOD

Hledání příčin, které stojí za mírou podobnosti a rozdílnosti mezi jednotlivci, je staré jako lidstvo samo. Od nepaměti si lidé kladou otázku, zda jsou fenotypové znaky člověka více odrazem dědičných vlivů (nature) nebo získaných vlivů prostředí (nurture). Obě komponenty jsou vzájemně propojeny a je prakticky nemožné porozumět genetickému základu určitého znaku, aniž by nebyl proveden odhad vlivu prostředí a naopak. Proto není pochyb, že člověk nemůže existovat bez obou.

Tělesná zdatnost je komplexní fenotyp, který je ovlivněn mnoha environmentálními a genetickými faktory, přičemž se dlouhodobě usuzuje, že variance lidského fyzického výkonu se opírá o silnou dědičnou komponentu (Macarthur & North, 2005). Do padesátých let 20. století se národním nebo dokonce mezinárodním šampiónem mohl stát jedinec, který nemusel patřit k nejtalentovanějšímu výběru tehdejší populace. Omezená konkurence v jednotlivých sportovních odvětvích vycházela z celkově nižšího počtu jedinců věnujících se sportu, k čemuž přispělo i tehdejší skrovné ekonomické zajištění profesionálních sportovců. V prvních dekádách 20. století bylo prakticky nemyslitelné být sportovcem na plný úvazek, sport byl více pojímán jako zábava a forma výplně volného času. Se zvyšujícím se počtem sportujících v mladé generaci spolu s expanzí znalostí ze zátěžové fyziologie, sportovního tréninku, psychologické přípravy, sportovní výživy a farmakologické subvence narostla konkurence v jednotlivých sportovních odvětvích do té míry, že pouze nejdisponovanější jedinci jsou schopni se v současnosti zařadit mezi mezinárodní sportovní elitu. Proces rozšiřování sportovní základny a tím i konkurenčního prostředí každým dnem pokračuje. Především v některých rozvojových zemích je sportovní činnost pro mládež jedinou nadějí, jak dosáhnout lepší životní úrovně a společenského uznání.

Přestože je v oblasti limitní sportovní výkonnosti stále mnoho nezodpovězených otázek, současná sportovní příprava v individuálních i kolektivních sportech může vycházet z ohromného množství poznatků. Poměrně přesná struktura sportovního výkonu byla definována pro naprostou většinu sportovních disciplín (Dovalil & authors, 2009), jejichž dílčí komponenty včetně podmíněnosti pohybových schopností jsou intenzivně studovány přidruženými obory – biomechanikou, biochemií, fyziologií, psychologií a dalšími. Bouchard et al. (1997, s. 366) uvádí, že pravděpodobně nejpřesněji jsou zmapovány determinanty vytrvalostního výkonu. Stejně tak poukazuje, že v obecné rovině není výzkum v oblasti sportovní medicíny a zátěžové fyziologie adekvátně finančně podporován, v důsledku čehož je postup získávání nových poznatků zdlouhavý. Je faktem, že řada zemí nemá v tomto oboru žádné výzkumné iniciativy.

Po dobu skoro již dvou dekád se sportovní genomika zaměřuje na testování jedné nebo několika málo variant v kandidátních genech. Tyto studie jsou prováděny na malých kohortách s počtem osob často nižším než 100, které jsou založeny na jednorázovém, průřezovém sledování. Tyto studie nejenže nemají dostatečnou významnost, ale mohou být potenciálně znečištěny nekontrolovanými a zkreslujícími vlivy. V poslední době zaznamenáváme určitý trend směrem k využívání rozsáhlejších kohort, jejich velikost však stále nedosahuje doporučení současného výzkumu v genomice (Sale, Mychaleckyj, & Chen, 2009). Původní studie založené na zkoumání rozsáhlých oblastí genomu využívajících mikrosatelity testovaly rodinné příbuzné. Tyto metody poskytly poziční kandidáty, avšak pouze několik málo z nich bylo dále potvrzeno v rámci přímého testování. Postupně se ukazuje, že tento postup není příliš vhodný u genů s malým působícím vlivem. V současné době se začínají uplatňovat celogenomové studie (GWAS) obsahující rozsáhlé počty polymorfismů, které cílí na znaky sportovního fenotypu (De Moor et al., 2009). Tyto metody by měly zajistit přísun dalších kandidátních genů pro následné testování (nejlépe v rámci kontrolovaných intervenčních studií). Dalším silným nástrojem k identifikaci kandidátních genů je využití metod genové exprese (Teran-Garcia, Rankinen, Koza, Rao, & Bouchard, 2005; Timmons et al., 2010). Uvedené metodické postupy představují velkou naději pro identifikaci genových variant spojených se sportovním fenotypem a jeho znaky.

Poněkud slibnější situace panuje v nutriční genomice, která se vyčlenila jako samostatný obor. Komplexní strava a její dílčí složky interagují s našimi geny a mají významný vliv na fenotyp. Za posledních patnáct let byly v této oblasti podniknuty důležité badatelské aktivity s mnohými zajímavými nálezy. Přitom jsou uplatňovány stejné nebo velmi podobné výzkumné postupy jako se sportovní genomice. Díky dostupnosti rozsáhlých souborů se navíc začínají využívat metodiky spočívající v integraci genotypových a fenotypových dat, jejichž cílem je optimalizace stravy na úrovni individuality. Při studiu působení stravy na zdraví se dále ukazuje nebývalý význam mikrobiomu.

Tato monografie se snaží přehledným způsobem shrnout současné poznání z oblasti molekulárně-genetických determinant sportovního výkonu a zdatnosti, a to s oporou o provedené asociační studie kandidátního genu spolu s uvedením výsledků vlastního výzkumu.

2 GENETICKÉ ASPEKTY A FENOTYP

2.1 LIDSKÝ GENOM

Normální lidský genom se skládá přibližně z 3 miliard (3×10^9) bází deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a je rozdělen do 24 typů nukleárních chromozomů (22 autosomálních a 2 heterosomálních chromozomů X a Y) a mnoha menších mitochondriálních chromozomů. Genom může být popisován a hodnocen mnoha způsoby s různou úrovní rozlišení a stupněm citlivosti v závislosti na klinických potřebách. Parametry lidského genomu jsou obsahem tabulky 1 a 2. Chromozomy jsou nejlépe studovány během metafáze dělení buněk, přičemž stanovení karyotypu je u pacientů již několik desetiletí hodnotnou a rutinní diagnostickou metodou (Trask, 2002).

Odhaduje se, že lidský genom obsahuje mezi 20 000–30 000 genů (tabulka 1), ale kódující segmenty DNA těchto genů zaujímají pouze necelá 2 % genomu. Většinová část genomu proto obsahuje DNA rozprostírající se v rozsáhlém prostoru mezi geny s velikostí i několik megabází (Mb), ve kterém se předpokládá, že nejsou obsaženy žádné geny (Clamp et al., 2007). Namísto původního označení odpadní DNA (junk DNA) se však v současnosti hovoří o regulační DNA, jejíž význam zkoumá např. projekt ENCODE. Je důležité zdůraznit, že proces rozpoznávání genomu a identifikace genů stále pokračuje navzdory robustnosti nedávných zjištění. Teoretická existence genů třeba i s klinickou relevancí, které jsou v současnosti nedetekované nebo které prezentují charakteristiky, u nichž není předpokládána asociace s geny, je stále možná. Okolo 5 % genomu je tvořeno DNA, která byla v průběhu evoluce zakonzervována, což je zřejmou indicií relevance. Na základě těchto úvah a výsledků zkoumání projektu ENCODE se odhaduje, že podstatně větší část lidského genomu než původních 20 % (Pheasant & Mattick, 2007) má funkční důležitost.

Tabulka 1 Charakteristika lidského genomu

Verze databáze	87.38
Délka lidského genomu (počet párových bází; bp)	3 547 762 741
Počet rozpoznaných protein kódujících genů	20 441
Počet nekódujících genů	22 219
Počet pseudogenů	14 606

Dle databáze Ensembl verze 87 z prosince 2016 (Ensembl, 2014b)

Tabulka 2 Rozdíly mezi jednotlivými lidskými chromozomy

Chromozom	Počet bází (bp)	Počet genů kódujících proteiny	Počet nekódujících „genů“	Počet pseudogenů	Počet krátkých variant
1	248 965 422	2 058	1 888	1 220	12 151 146
2	242 193 529	1 309	1 588	1 023	12 945 965
3	198 295 559	1 078	1 143	763	10 638 715
4	190 214 555	752	989	727	10 165 685
5	181 538 259	876	1 198	721	9 519 995
6	170 805 979	1 048	978	801	9 130 476
7	159 345 973	989	956	885	8 613 298
8	145 138 636	677	1031	613	8 221 520
9	138 394 717	786	777	661	6 590 811
10	133 797 422	733	872	568	7 223 944
11	135 086 622	1 298	1 040	821	7 535 370
12	133 175 309	1 034	1 190	617	7 228 129
13	114 364 328	327	576	372	5 082 574
14	107 043 718	830	851	523	4 865 950
15	101 991 189	613	982	510	4 515 076
16	90 338 345	873	1 037	456	5 101 702
17	83 257 441	1 197	1 168	531	4 614 972
18	80 373 285	270	603	247	4 035 966
19	58 617 616	1 472	868	512	3 858 269
20	64 444 167	544	583	249	3 439 621
21	46 709 983	234	400	185	2 049 697
22	50 818 468	488	497	324	2 135 311
X	156 040 895	842	629	874	5 753 881
Y	57 227 415	71	109	388	211 643
MT	16 569	13	24	–	2 159

Dle databáze Ensembl verze 87 z prosince 2016 (Ensembl, 2014a)

Kromě toho, že výskyt genů v lidském genomu je řídký, distribuce genů v chromozomech je poměrně nenáhodná. Některé chromozomy jsou relativně bohaté na geny, některé naopak chudé, přičemž denzita se pohybuje mezi 3–22 geny/Mb (kromě chromozomu Y a mitochondriálního chromozomu). V rámci jednotlivých chromozomů se geny klastrují v určitých regionech nebo specifických cytogenetických pruzích.

2.2 PROTEINY

Látková přeměna, která představuje samu podstatu života, má svoji stránku energetickou, látkovou a také informační. Teprve všechny tyto stránky jsou schopny zajistit fungování živých systémů. Stránka informační spočívá ve zprostředkování regulace biochemických procesů na úrovni vlastního metabolického děje, dále na úrovni organely, buňky, tkáně, orgánu a konečně celého organismu. Toho se dosahuje změnami koncentrací nejrůznějších informačních molekul, počínajíc ionty kalcia a končíc hormony proteinového typu. Vedle toho je však třeba udržet informaci o dosaženém stupni složitosti organizace organismu především na úrovni struktury proteinů (Černý, 2010, s. 283).

K základní úloze genů patří specifikace charakteru proteinů, které jsou výsledkem procesu transkripce a translace. Proteiny lze proto pokládat za zprostředkovatele vztahu mezi geny a fenotypy. Proteiny jsou účastny prakticky veškerých chemických reakcí v organismu, kde zaujímají přes 50 % hmotnosti buněk v dehydratované podobě. Nejvýstižnější je pravděpodobně popis proteinů dle jejich definovaných funkcí (tabulka 3).

Tabulka 3 Klasifikace proteinů dle jejich funkcí

Protein	Příklad
Strukturální	Kolagen je nejhojněji se vyskytující protein lidského těla, je součástí mnoha pojivových tkání.
Zásobní	Ovalbumin je během embryonálního vývoje hlavním stavebním proteinem a zároveň zdrojem energie.
Transportní	Hemoglobin transportuje kyslík z oblasti s vysokou koncentrací v plicích do tkání s nižšími koncentracemi.
Receptorový	Inzulínové receptory jsou proteiny inkorporované do buněčné membrány, které vystupují z povrchu buněk. Vazbou inzulínu na receptor je umožněn transport glukózy do buněk.
Hormonální	Lidský růstový hormon (hGH) uvolňovaný z hypofýzy stimuluje růst většiny tkání a má všeobecný metabolický efekt.
Protektivní	Protilátky jsou v organismu uvolňovány v důsledku přítomnosti cizorodých organismů, látek nebo tkání.
Kontraktilní	Aktin a myozin ve svalových vláknech jsou dle teorie klouzajících filament zprostředkovateli kontrakce.
Regulační	Regulační proteiny zasahují do exprese genů. Receptory pro steroidní hormony v cílových buňkách jsou klasickým příkladem.
Enzymatický	Enzymy jsou největší a zároveň nejrůznorodější skupinou proteinů. Kreatin kináza (CK) účastnící se fosforylace adenosindifosfátu (ADP) za vzniku adenosintrifosfátu (ATP) využívá fosfokreatin (PCr) jako substrát.

Podle Bouchard et al. (1997)

2.3 GENOVÝ POLYMORFISMUS

Pokud je srovnána sekvence zcela stejných oblastí DNA umístěných v určité chromozomální lokaci na velkém počtu chromozomů nesených různými jednotlivci z celého světa, je nalezena značně vysoká úroveň podobnosti. Ve skutečnosti se na každém úseku DNA dlouhém přibližně 1000 bp najde průměrně jen jeden pár bází, který se mezi dvěma příslušníky populace liší. Různé varianty určité sekvence DNA na určitém místě chromozomu (lokusu) jsou nazývány alely. Je-li některá alela tak častá, že se nachází na více než 1 procentu chromozomů v celé populaci, tvoří genetický polymorfismus. Oproti tomu pro alely s frekvencí nižší než 1 procento je pravidlem používat termín vzácné varianty (mutace). Změna sekvence DNA lokalizovaná mezi geny nebo v intronech nemusí mít vliv na funkčnost žádného genu a může být zjištěna přímou analýzou DNA. Jiné odchylky sekvence se nacházejí přímo v kódujících sekvencích genů a mohou způsobovat tvorbu odlišných variant proteinů, což může vést k ostře odlišným fenotypům. Mutované alely zodpovědné za závažná dědičná onemocnění často představují nejzřetelnější formu genetické diverzity. U mnoha proteinů bylo zjištěno, že se v různých populacích vyskytují v několika častých jasně odlišitelných formách (Nussbaum, Mclnnes, & Willard, 2004, s. 93).

Odhaduje se, že každý jednotlivec je pravděpodobně heterozygotem pro alely zodpovědné za strukturálně odlišné polypeptidy v přibližně 20 procentech ze všech lokusů. Při porovnání jednotlivců pocházejících z různých etnických skupin jsou polymorfismy nacházeny u ještě většího množství proteinů. V rámci lidstva tedy existuje značná biochemická individualita daná variantami enzymů a dalších genových produktů. Navíc, jelikož produkty mnoha genů spolu interagují v různých biochemických drahách, lze vyvodit, že každý jedinec, bez ohledu na zdravotní stav, má geneticky dané chemické složení těla, a tudíž reaguje na vlivy prostředí, výživu a léčiva jedinečných způsobem. Tento koncept chemické individuality, navržený na začátku minulého století Archibaldem Garrodem, zůstává platný dodnes (Nussbaum et al., 2004, s. 93–94).

Varianty přítomné v sekvenci DNA mohou mít několik podob (tabulka 4), z nichž nejběžnější je jednoduchý polymorfismus (SNP), který je nejmenší možnou genetickou změnou, týkající se pouze jednoho páru bází. Většina SNP pak leží mimo kódující sekvence, ty které leží uvnitř exonů, jsou převážně bez vlivu na aminokyseliny díky degeneraci genetického kódu (Šeda, Liška, & Šedová, 2006a), ale i tak mohou mít vliv na translaci vzhledem k tRNA.

2.4 TERMÍNY GENETIKA A GENOMIKA

Termín genetika zahrnuje studium dědičných příčin variability mezi jednotlivci. Lidská genetika omezuje toto zkoumání na lidský druh a lékařská genetiky se soustřeďuje na varianty, které vedou k nemoci nebo patologickým podmínkám. Termín genomika se objevil spolu se zahájením realizace Human Genome Project (HGP) původně jako název nového genetického časopisu, který byl takto pojmenován Thomasem H. Roderickem v roce 1986.

Ač jsou si oba termíny velmi podobné, genetika je tradičně vnímána jako zastřešující oblast, případně obor, který se zaobírá jednotlivými geny; naproti tomu genomika je oborem zaměřeným na studium celých genomů (sekvenace, porovnávání apod.). O genomu prvně

Tabulka 4 Běžné typy variant sekvencí DNA

Druh varianty	Příklad sekvencí DNA – kopie chromozomu 1 a 2*	Alely	Možné genotypy
Jednoduchý polymorfismus (SNP), substituce	ACT GGT CAT GCA ATT CCT GAT ACT GGT CAT GAA ATT CCT GAT	C A	C/C C/A A/A
Inzerční/deleční (ins/del) polymorfismus	ACT GGT CAT GCA ACT ATT CCT GAT ACT GGT CAT GCA - - - ATT CCT GAT	Inzerce (I) Delece (D)	I/I I/D D/D
Polymorfismus variabilního počtu tandemových repetic (VNTR)	ACT GGT CAT GCA CAG CAG ATT CCT GAT ACT GGT CAT GCA CAG CAG CAG CAG CAG ATT CCT GAT	Počet sekvencí CAG (nyní 2 a 5), který se liší mezi jednotlivci	Mnoho možných genotypů dle potenciálního počtu repetic
Polymorfismus typu opakovaných sekvencí DNA (CNV)	ACT GGT CAT (GCA … AAA) (GCA … AAA) ATT CCT GAT ACT GGT CAT (GCA … AAA) - - - … - - - ATT CCT GAT	Velké sekvence (1000 bp – 5 Mb), které se mohou vyskytovat v mnoha kopiích nebo chybí	Mnoho možných genotypů dle potenciálního počtu duplikací nebo delecí

* Znázorněno pouze jedno komplementární vlákno DNA.
Upraveno podle Roth and Thomis (2011)

hovoří Hans Winkler v roce 1920 a označuje jím všechny geny v zárodečných buňkách, spermiích a vajíčkách (Yadav, 2007). Lidská genomika je tedy studium všech lidských genů a jejich funkcí v průběhu celého života.

2.5 ODHAD HERITABILITY MOTORICKÝCH SCHOPNOSTÍ

V případě indikátorů motorických schopností, stejně tak jako u ukazatelů somatických, jde především o znaky kvantitativní, kde se uplatňuje polygenní dědičnost, resp. multifaktoriální dědičnost. Znak je určován mnoha geny spíše o malé působnosti, dochází tedy k sumování dílčích efektů, jejichž výsledkem je velká různorodost znaku v potomstvu (největší u rodičů se střední hodnotou znaku). Rozdělení fenotypů v populaci je kontinuální a blíží se normální křivce četnosti (Měkota & Novosad, 2007, s. 39). Kromě toho se na výsledném fenotypu podílejí i interakce mezi geny a interakce mezi geny a prostředím.

2.5.1 Rodinné a adoptivní studie

Jeden z přístupů posuzující odhad míry podílu genetických a negenetických vlivů na fenotyp představují rodinné studie. Podobnost znaků mezi rodinnými příslušníky umožňuje odhadovat míru heritability pro různé sportovní fenotypy včetně aerobní a anaerobní výkonnosti, síly, silové vytrvalosti, rychlosti, pohyblivosti, motorické docility nebo některých komponent či

determinant sportovního výkonu, jakými mohou být antropometrické a fyziologické parametry včetně svalové morfologie, enzymatických systémů a hormonálních regulací.

Při výzkumu se prostřednictvím korelačního koeficientu (r) vyjadřuje podobnost rodičů a dětí (např. otců a synů), sourozenců (bratr – bratr, bratr – sestra, sestra – sestra), vzdálenějších příbuzných (strýc – synovec, teta – neteř …) a manželů. Teoretické korelace u čistě geneticky determinovaného znaku jsou u nepříbuzných jedinců r = 0, příbuzných prvního stupně, tj. rodič – dítě, bratr – sestra, dizygotní (DZ) dvojčata, r = 0,5 a u identických jedinců – monozygotních (MZ) dvojčat r = 1,0. S těmito hodnotami se srovnávají empiricky zjištěné korelace v rodinné studii (Měkota & Novosad, 2007, s. 44).

V antropomotorice studium podobnosti rodičů a dětí často naráží na nepřekonatelné obtíže při testování motorických znaků u rodičů; různé mezigenerační vlivy pak způsobují zkreslení. V rodinné studii nelze rozlišit podíl genetické a kulturní heritability, koeficient r postihuje kombinovaný efekt. Tuto nesnáz se badatelé snaží řešit využitím adoptivních studií (Měkota & Novosad, 2007, s. 44). Jedinec adoptovaný rodinou, s níž není v příbuzenském vztahu, sdílí s touto rodinou environmentální vlivy (nikoliv genetické). Naopak, adoptovaní sdílí geny se svými biologickými rodiči, ale nesdílejí podobné nebo totožné environmentální faktory. Biologové proto předpokládají, že podobnost mezi adoptovanými a adoptivními rodiči odráží především environmentální vlivy, zatímco podobnosti mezi adoptovanými a jejich biologickými rodiči odráží hlavně genetické faktory. Informace od obou stran – od rodičů i vychovatelů, mohou pomoci odhalit, jak se na jednotlivých znacích promítá dědičnost a jakou měrou vlivy prostředí. K poznání úlohy genetických faktorů na sportovní výkon přispěly největší měrou následující tři rozsáhlé studie rodin: Quebec Family Study (QFS), Canady Fitness Survey (CFS) a Health, Risk factor, exercise Training and Genetics (HERITAGE). První fáze projektu QFS byla zahájena v roce 1979 a jejím cílem bylo nalezení genetických základů fyzického výkonu a kondice. Za dobu čtyř let byla nashromážděna data od 1 630 členů z 375 rodin francouzských předků obsahující různé stupně příbuznosti včetně adoptovaných jedinců. Druhá fáze započala v roce 1992 s cílem prozkoumat genetické faktory obezity a přidružených metabolických komplikací. Druhé fáze se zúčastnilo 385 členů rodin z první fáze projektu a dále 372 nových probandů ze 74 rodin, ve kterých byl minimálně jeden člen rodiny obézní. Počátek třetí fáze se datuje do roku 1998, kde v rámci pětiletého sběru dat přibylo k probandům z první fáze projektu 194 nově rekrutovaných jedinců. Za dobu 25 let tak bylo testováno 2.193 členů ze 493 rodin. Většina nálezů projektu QFS týkající se genetiky sportovní výkonnosti a kondice však spadá do období první fáze (Pérusse, 2011, s. 91).

Realizace projektu CFS byla zahájena v roce 1981 na reprezentativním vzorku kanadské populace s cílem zhodnocení charakteristik životního stylu a kondice. Vzorek se sestával z 11 884 městských a venkovských domácností z celého území Kanady, z nichž účast v projektu potvrdilo 23 400 jedinců. U většiny zúčastněných domácností byla dostupná podoba příbuznosti mezi jednotlivými členy rodin, což umožnilo vytvoření rodinné databáze, kde bylo celkem 18 073 jedinců spojeno dle jejich biologické příbuznosti (Perusse, Leblanc, & Bouchard, 1988). Kromě toho, že tito jedinci podstoupili baterii fyzických testů k odhadu úrovně aerobních schopností, síly a ohebnosti, byla na podkladu dotazníků hodnocena habituální fyzická aktivita pro získání odhadu míry podobnosti energetického výdeje u rodinných příslušníků. Korelace dosáhla 0,28 u manželů, 0,12 u rodičů s dětmi a 0,21 u sourozeneckých párů. Nízké korelace předpokládají pouze nízký podíl genetických faktorů na rodinné agregaci volnočasového energetického výdeje (Perusse et al., 1988).

Projekt HERITAGE, který se uskutečnil se v období let 1992–2004, byl bezesporu jeden z nejpokročilejších v oblasti zkoumání sportovních genů. Hlavním cílem této třífázové studie bylo nalezení genetických determinant výkonnosti kardiorespiračního systému, metabolismu a hormonálních regulací během aerobního výkonu (C. Bouchard et al., 1995). V průběhu osmi let bylo testováno 483 členů z 99 europoidních rodin a 259 členů ze 105 afroamerických rodin a to před a bezprostředně po 20týdenním vytrvalostním tréninku na bicyklovém ergometru se supervizí. Projekt byl unikátní z toho důvodu, že zkoumal nejenom podíl genetických faktorů u důležitých sportovních fenotypů před tréninkovou intervencí, ale zároveň i individuální odpověď na tréninkový stimul (genetickou determinantu adaptace na trénink) (Pérusse, 2011, s. 91).

Na základě těchto studií a dalších dostupných poznatků je možné odhadovat, že míra vlivu genetických faktorů na aerobní výkon a kardiorespirační funkce činí asi 40–60 %, na anaerobní výkon 50–90 %, na svalovou sílu 30–70 % a na velikost srdce 20–30 % (Pérusse, 2011, s. 90).

2.5.2 Studie dvojčat

Jeden z nejhodnotnějších experimentů pro určení míry genetických a environmentálních vlivů poskytují studie s dvojčaty, které nahradily původní adoptivní studie. Dvojčata jsou jedinečným „experimentem přírody na lidech“ a studium souboru dvojčat přispělo značnou měrou k prvotní identifikaci genetické složky řady onemocnění (Šeda, Liška, & Šedová, 2006b). Využití dvojčat ke studiu genetického vlivu na fenotypové znaky je datováno do roku 1924, kdy německý dermatolog Hermann Siemens porovnal školní záznamy jednovaječných (monozygotních – MZ) a dvojvaječných (dizygotních – DZ) dvojčat. Popsal, že hodnocení a komentáře pedagogů byly mnohem podobnější v případě MZ dvojčat. Jednalo se o první materiál, který předpokládal podíl genů na inteligenci (Lewis, 2009, s. 141).

MZ dvojčata vznikají dělením na dvě dále samostatně se vyvíjející blastomery, jsou tedy geneticky identická (s výjimkou náhodné inaktivace X-chromozómu u dvojčat ženského pohlaví) a sdílejí rovněž i intrauterinní prostředí. Naproti tomu DZ dvojčata vzešlá z oplodnění dvou různých oocytů sdílejí navzájem jen jednu polovinu genů, stejně jako jakýkoli sourozenecký pár (Šeda et al., 2006b). Znaky, které se vyskytují s vyšší četností u obou z členů MZ párů než u obou členů DZ párů, musí být alespoň částečně pod kontrolou dědičnosti. To ovšem za podmínky, že oba typy párů dvojčat jsou vystaveny stejným nebo podobným environmentálním vlivům. Tento předpoklad je kritický a představuje hlavní limitující faktor studií s dvojčaty. K dalším patří skutečnost, že ani MZ dvojčata nejsou po genetické stránce zcela totožná. Ukázalo se, že se odlišují variantami v počtu kopií genů označovaných CNV, navíc se MZ dvojčata liší epigeneticky (Lewis, 2009, s. 141). Přesto studie s MZ dvojčaty patří k hodnotným experimentům, zvláště v případě odděleně žijících párů dvojčat.

U dvojčat je propočítávána konkordance (shoda) a diskordance (neshoda) uvnitř páru dvojčat pro sledovaný znak. Porovnáním konkordance MZ a DZ dvojčat je možné odhadovat poměr genetické a negenetické determinace daného znaku, kde platí, že pokud nalezneme větší konkordanci mezi MZ dvojčaty ve srovnání s DZ dvojčaty, svědčí to pro přítomnost genetické složky sledovaného znaku. Pokud konkordance mezi MZ dvojčaty naopak není úplná, považuje se to za indikaci úlohy negenetických faktorů (Šeda et al., 2006b).

Rozdíly dané prostřednictvím CNV mohou určitou měrou přispět k diskordanci mezi MZ dvojčaty.

U dvojčat je míra heritability nejčastěji určovány srovnáním MZ a DZ párů dvojčat vychovávaných ve společném environmentálním prostředí. Vzhledem k tomu, že DZ dvojčata sdílí jen polovinu genů podobně jako stejně staří sourozenci, je vnitropárová korelace pro silně geneticky podmíněný znak významně vyšší u MZ než u DZ párů dvojčat. Metodou dvojčat zjištěné koeficienty zpravidla vycházejí vyšší a u rozdílných znaků navzájem vyrovnanější než u jiných metod. Představují horní hranici heritability (Měkota & Novosad, 2007, s. 44).

Podíl genetických faktorů u jednotlivých znaků motorických schopností na základě studií dvojčat je velmi podrobně zpracován v knize *Genetics of Fitness and Physical Performance* (Claude Bouchard et al., 1997, s. 311–345). Tabulka 5 obsahuje odhady některých znaků motorických schopností relevantních studií.

Tabulka 5 Odhad heritability znaků motorických schopností na základě studií dvojčat

Testovaný znak	Odhad heritability	Reference
Izometrická síla (po korekci na tělesnou hmotnost)	0,14–0,83	Data z 15 studií (Beunen et al., 2003)
Izokinetická síla (excentrická a koncentrická kontrakce)	0,29–0,90	(Arden & Spector, 1997; Maridaki, 2006; Ropponen, Levalahti, Videman, Kaprio, & Battie, 2004; M. A. Thomis et al., 1998)
Explosivní síla (skoky/odrazy, Wingate test)	0,34–0,97	(Beunen et al., 2003; Calvo et al., 2002; Engstrom & Fischbein, 1977; Chatterjee & Das, 1995; Maes et al., 1996; Maridaki, 2006; Okuda, Horii, & Kano, 2005; Tiainen et al., 2005)
Maximální aerobní výkon – VO_2max (po korekci na tělesnou hmotnost)	0,40–0,94	(C. Bouchard et al., 1986; Klissouras, 1971; Sundet, Magnus, & Tambs, 2007)
Submaximální aerobní testy – W150 (W/kg)	0,30–0,38	(C. Bouchard et al., 1984; Perusse, Leblanc et al., 1987; Perusse, Lortie et al., 1987)

2.6 HISTORICKÝ VÝVOJ MOLEKULÁRNÍ GENETIKY VE SPORTOVNÍCH STUDIÍCH

První studie molekulárně-genetických znaků u sportovců byla provedena v roce 1968 během Olympijských her v Mexiku. Byla zkoumána asociace mezi statusem účastníka OH a alelickými variantami genů s funkcí v krevním systému. Studie se zúčastnilo 1 265 (20,8 %) z celkového počtu 6 484 sportovců. Participace na OH nebyla asociována s alelickými variantami v antigenech ani v enzymech obsažených v erytrocytech (DeGaray, Levine, & Carter, 1977). Přestože se DeGaray et al. (1977) vyjadřují směrem k OH v Mexiku jako o poslední reálné příležitosti k tak rozsáhlému testování na účastnících OH s ohledem na výrazné zpřísnění bezpečnostních opatření, která nastala po OH v Mnichově v roce 1972, určitá kontinuita