

CZY POLIMORFIZMY GENETYCZNE PREDYSPONUJĄ DO WYSIŁKU SPORTOWEGO?

DO GENETIC POLYMORPHISMS DETERMINE ATHLETIC PERFORMANCE?

Maria ŁADYGA

Zakład Fizjologii, Instytut Sportu, Warszawa

Streszczenie

Powszechnie dostępna wiedza o sekwencji ludzkiego genomu i zmienności genetycznej człowieka (głównie polimorfizmach pojedynczego nukleotydu, SNPs) oraz rozwój niezwykłych technologii umożliwiają badania nad identyfikacją genów/wariantów genów, które mogłyby wyjaśnić międzyosobnicze różnice zdolności wysiłkowych/sportowych i być może zrozumieć, dlaczego ktoś zostaje mistrzem w określonej dyscyplinie sportu. W badaniach tych przyjmuje się hipotezę, że za dużą część zmienności zdolności wysiłkowych/sportowych odpowiedzialne są polimorfizmy, których poszukuje się w genach o funkcji już znanej i dających się logicznie powiązać z tą, tak bardzo złożoną, cechą. Przedmiotem największej liczby badań są polimorfizmy dwóch genów: *ACE* i *ACTN3*, dla których wielokrotnie stwierdzono asocjacje z określonymi fenotypami, wytrzymałościowym lub szybkościowo-siłowym, a także poziomem sportowym. Niestety te asocjacje są umiarkowane lub słabe, a przyczyną tego są mało liczne grupy badanych, ponieważ, co dość oczywiste, liczba wybitnych zawodników w kraju/na świecie, w poszczególnych dyscyplinach sportowych jest ograniczona. Istotnym powodem zbyt małej mocy badań genetycznych nad identyfikacją polimorfizmów związanych ze zdolnościami wysiłkowymi/sportowymi jest także niedostosowanie progu istotności do testowanych hipotez w efekcie, czego stwierdzone asocjacje mają zbyt małą moc, aby uznać je za istotne. Również stwierdzona w GWAS istotna, zdaniem autorów, różnica w występowaniu siedemnastu SNPs u najlepszych sprinterów z Jamajki w porównaniu z grupą kontrolną nie osiągnęła progu istotności wymaganego dla tego typu badań ($p < 10^{-8}$). W 2011 roku autorzy *Advances in exercise, fitness, and performance genomics*, w trosce o poprawę jakości prac z zakresu genetyki sportowej, opisali bardzo dokładnie jakie warunki musi spełniać badanie, w którym testuje się asocjacje między polimorfizmem/polimorfizmami a różnymi cechami fenotypowymi, także cechami złożonymi (np. zdolnościami wysiłkowymi).

Słowa kluczowe: Genetyka, asocjacje gen-wysiłek fizyczny, polimorfizm pojedynczego nukleotydu, GWAS

Abstract

With nearly complete sequence of the human genome and commonly available knowledge of human genetic variation (mainly single nucleotide polymorphisms or SNPs), as well as the latest technological advances, we are now able to study genes/gene variants that could explain much of the variation in sport- and exercise-related traits. Most of these studies test hypotheses that genes of interest contain one or several genetic polymorphisms potentially associated with sport performance: SNPs are genotyped in elite athletes and control groups or evaluated for associations with this highly complex phenotype. The genes whose polymorphisms attract the most attention are *ACE* and *ACTN3*. A number of studies have provided evidence that *ACTN3* polymorphism contributes to muscular trait variation, while *ACE* polymorphism affects endurance phenotype and athletic performance. These associations, however, are grossly underpowered due to insufficient samples resulting from limited numbers of elite athletes on the national/international level and failure to adjust the threshold p -value for statistical significance to a particular hypothesis. The authors of the first GWA study (on elite human performance in Jamaican sprinters and Jamaican controls) reported that seventeen SNPs in the former crossed a predetermined significance threshold of $p < 10^{-5}$, but in fact the threshold p -value should have been adjusted for multiple comparisons ($p < 10^{-8}$). In 2011, the authors of *Advances in Exercise, Fitness and Performance Genomics* described the necessary conditions (including sample size and p -value threshold adjustment) for valid and conclusive exercise genomics studies testing associations between one or more polymorphisms and various traits, including complex ones (e.g. endurance performance).

Key words: Genetics, gene-exercise interactions, single nucleotide polymorphism, GWAS

Co powoduje międzyosobniczą zmienność różnych cech u ludzi?

Powszechnie wiadomo, że nie ma na świecie dwóch identycznych osób. Teraz wyniki badań genetycznych pokazują nam, dlaczego tak jest, mimo że wydaje

się, że na poziomie sekwencji DNA ludzie są bardzo podobni do siebie, bowiem u dwóch porównywanych osób około 99,6% par zasad jest identycznych [1]. Różnica wydaje się niewielka, bo zaledwie 0,4%, ale biorąc pod uwagę wielkość genomu, w przybliżeniu

6 000 000 000 par zasad (ang. *base pair* – bp) w każdym z jąder komórek somatycznych, oznacza to, że różnica ta pomiędzy dowolnymi dwiema osobami wynosi około 24 milionów par zasad. I taki właśnie zdaniem Feero i wsp. [2] jest znaczący rozmiar zróżnicowania indywidualnej zmienności genetycznej.

Zmienność genetyczną człowieka można podzielić na trzy główne kategorie: (1) zmiany pojedynczych par zasad, (2) małe i duże insercje oraz delecje, a także (3) przegrupowania strukturalne (translokacje). Skala i skutki tych zmian mogą się bardzo różnić w zależności od tego, gdzie i kiedy taka zmiana nastąpi. Przykładowo, zmiana pojedynczej pary zasad może mieć poważne konsekwencje zdrowotne (np. podstawienie tyminy na adeninę w ludzkim genie β -hemoglobiny prowadzi w rezultacie do anemii sierpowatej), natomiast w przypadku dużej, zrównoważonej translokacji, podczas której jedno ramię chromosomu może zamienić się miejscem z ramieniem innego chromosomu, może nie być żadnych skutków u osoby, u której ma miejsce ta zamiana [2].

Najlepiej poznane są zmiany pojedynczych par zasad w sekwencji DNA. Stało się tak dzięki badaniom prowadzonym w ramach projektu HapMap, których wyniki pozwoliły utworzyć mapę genomu powszechnych zmian pojedynczych par zasad nazywanych również polimorfizmami pojedynczego nukleotydu (ang. *single-nucleotide polymorphisms* – SNPs). U osób z różnych populacji wykazano, że SNPs są bardzo powszechne w całym ludzkim genomie, występują średnio, co około 800 par zasad. Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu mogą być stwierdzane w sekwencjach kodujących i niekodujących genów lub w regionach między genami [3]. Shen i wsp. [4] wykazali, że w każdym z 44 zsekwencjonowanych przez nich genomów było około 3 300 000 SNPs. Ze zmian pojedynczych zasad w DNA wynika około 90% międzyosobniczej zmienności genomu u ludzi [5].

Do 2010 roku baza informacji o sekwencji ludzkiego genomu zawierała około 10 mln powszechnych wariantów DNA, głównie SNPs, zidentyfikowanych przez Human Genome Project, SNP Consortium i HapMap Project [6]. Baza ta ciągle się zmienia, jest uzupełniana o wyniki nowych badań i przechowywana przez National Center for Biotechnology Information (NCBI) w banku danych o nazwie GenBank, który jest dostępny on line (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>).

Co to są warianty genów i polimorfizmy?

Najlepiej będzie to pokazać na przykładzie genu *APOE* zlokalizowanego na chromosomie 19 (19q13.2), kodującego białko apolipoproteiny E. Apolipoproteina E jest głównym składnikiem określonego typu lipoprotein zwanych lipoproteinami o bardzo niskiej gęstości (VLDLs). VLDL usuwa nadmiar cholesterolu

z krwi i przenosi go do wątroby w celu przetworzenia. Istnieją trzy główne allele genu *APOE* oraz ponad 20 rzadkich wariantów. Główne allele nazywamy E2, E3 i E4. Najczęstszym allele jest E3, który znajduje się u ponad połowy ludzi z populacji ogólnej (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE>).

Zatem gen *APOE*, będący określonym odcinkiem DNA, może mieć 23 różne sekwencje nukleotydów – co oznacza, że w populacji ludzi na całym świecie są 23 allele genu *APOE*. Należy jednak pamiętać, że allele, które występują rzadko, określane są jako „warianty”, określenie „allele” zaś jest stosowane w odniesieniu do najbardziej rozpowszechnionych wersji genów w określonej populacji.

Jeśli częstość wariantów w ogólnej populacji jest większa niż 1%, to takie warianty są nazywane polimorfizmami [2].

Przykład hipotezy w badaniach nad genetycznym uwarunkowaniem międzyosobniczych zdolności wysiłkowych/sportowych

W badaniach nad genetycznym uwarunkowaniem niezwykłych zdolności wysiłkowych/sportowych dla wyjaśnienia, dlaczego ktoś może zostać mistrzem w jakiejś dyscyplinie sportu, przyjmuje się hipotezę, że za dużą część zmienności cech związanych ze zdolnościami sportowymi odpowiedzialne są polimorfizmy. W większości badań poszukuje się polimorfizmów w genach o funkcji już znanej i dających się logicznie powiązać z tymi cechami. Takie badanie asocjacyjne polega na porównywaniu częstości występowania wytypowanych polimorfizmów genetycznych, najczęściej SNPs, jednego lub większej liczby genów, u najlepszych sportowców wybranych dyscyplin sportowych i osób nietrenujących, o określonej płci i pochodzeniu etnicznym. Jeśli jakiś wariant genu występuje istotnie częściej u sportowców niż u ich nietrenujących odpowiedników (grupa kontrolna), to przyjmuje się, że istnieje związek (asocjacja, ang. *associate*) między tym genetycznym wariantem/wariantami a poziomem zdolności wysiłkowych/sukcesem sportowym. Ponieważ nie jest to, jak podkreślają Lucia i wsp. [7], związek przyczynowo-skutkowy, interpretując wyniki tego typu badań genetycznych lepiej jest używać określenia „asocjacja” niż „związek” i „skojarzony” niż „związany”, bo badany związek nie jest ilościowy.

Czy określone polimorfizmy genów *ACE* i *ACTN3* mogą być markerami sukcesów sportowych?

Dwa geny, gen kodujący enzym konwertujący angiotensynę I do angiotensyny II (*ACE*) i gen kodujący białko α -aktyninę-3, które jest głównym składnikiem błony sarkomeru zwanej prążkiem Z, do którego są przymocowane nitki aktyny (*ACTN3*), są najdokładniej badanymi genami zdolności wysiłkowych/sportowych, dla których wielokrotnie stwierdzono

asocjacje z określonymi fenotypami, wytrzymałościowym lub szybkościowo-siłowym, a także poziomem sportowym.

W przypadku genu *ACE* bada się częstość występowania dwóch wariantów powstałych w wyniku zmiany odcinków DNA (ang. *simple sequence length polymorphism* – SSLP): insercji (I) i delekcji (D). Ekspresja allelu I i D skutkuje, odpowiednio, zmniejszeniem lub zwiększeniem poziomu angiotensyny II, związku, który m.in. podnosi ciśnienie tętnicze krwi, zwiększa częstotliwość skurczów serca, pobudza współczulny układ nerwowy oraz działa także jako czynnik wzrostu mięśni szkieletowych. Na tej podstawie przyjmuje się, że obecność allelu I teoretycznie sprzyja zdolnościom wytrzymałościowym, a występowanie allelu D usposabia do rozwijania większej siły/mocy, co jest ważne np. w biegach na krótkich dystansach czy przy podnoszeniu ciężarów [8,9].

W genie *ACTN3* przedmiotem zainteresowania genetyków sportu jest polimorfizm zaistniały w wyniku zmiany pojedynczych nukleotydów, prowadzący do powstania dwóch wariantów tego genu – R i X (polimorfizm R577X), przy czym wariant X powoduje, że α -aktynina nie jest wytwarzana w komórkach. Wiedząc, że ekspresja *ACTN3* zachodzi prawie wyłącznie w włóknach mięśniowych szybkich i przypuszczając, że α -aktynina może minimalizować uszkodzenia mięśni poprzez koordynowanie skurczów (co jest niezwykle ważne przy wykonywaniu szybkich i silnych skurczów), przyjmuje się, że genotyp RR, czyli wytwarzanie dużych ilości α -aktyniny, umożliwia osiąganie sukcesów na najwyższym poziomie w dyscyplinach siłowo-szybkościowych, takich jak skoki lub rzuty [10,11].

Wyniki większości badań asocjacyjnych u sportowców nad polimorfizmami I/D genu *ACE* są zgodne z powyżej przedstawioną hipotezą – w wielu badaniach, którymi objęto najlepszych zawodników danego kraju, wykazano, że częstość występowania allelu R jest istotnie wyższa u sprinterów niż u zawodników dyscyplin wytrzymałościowych [12–16], jednak nie we wszystkich. Scott i wsp. [17] badając 221 kenijskich biegaczy wytrzymałościowych, w tym najlepszych na całym świecie zawodników, stwierdzili, że nie ma asocjacji między polimorfizmem I/D genu *ACE* a ich poziomem sportowym, zaś u najlepszych biegaczy izraelskich allel D występował częściej u maratończyków niż u sprinterów [18].

Podobnie jest z wynikami badań nad powiązaniem polimorfizmu R577X genu *ACTN3* ze zdolnościami siłowo-szybkościowymi. W większości prac, w których analizowano zdolności najlepszych zawodników danego kraju, wykazano, że częstość występowania allelu R jest istotnie wyższa u sprinterów niż u zawodników dyscyplin wytrzymałościowych [19–21]. Nie stwierdzono jednak różnic w częstości występowania wa-

riantów R i X genu *ACTN3* pomiędzy grupą kontrolną a 62 sprinterami z Nigerii [22] oraz 116 najlepszymi sprinterami z Jamajki i 114 ze Stanów Zjednoczonych [23]. Ponadto Lucia i wsp. [24] opisali przypadek dwukrotnego hiszpańskiego olimpijczyka, skoczek w dal, z genotypem *ACTN3* XX, którego rekord życiowy wynosił 8,26 m.

Badanie *in vitro* włókien mięśni szkieletowych pobranych od trzech mężczyzn z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (odpowiednio z genotypami R/R, R/X i X/X) ujawniło wprawdzie niższą prędkość skracania bez obciążenia włókien z genotypem XX, ale nie było różnic między badanymi mięśniami o trzech różnych genotypach w wielkości znormalizowanego piku siły [25]. Równocześnie Garatachea i wsp. [26] w badaniu z udziałem 22 mężczyzn i 59 kobiet w wieku 71–93 lat (śr. $82,8 \pm 4,8$ roku) wykazali, że posiadane polimorfizmy R577X genu *ACTN3*, a także polimorfizmy I/D genu *ACE* nie mają znaczącego wpływu na wielkość masy i siły mięśniowej osób starszych. Nie została też stwierdzona „niewłaściwa” kombinacja genotypów, która byłaby związana z przyspieszeniem utraty masy mięśniowej i obniżaniem się funkcji mięśni z wiekiem.

Zatem dotychczasowe wyniki badań nie wykazały jednoznacznych asocjacji żadnego z badanych polimorfizmów genu *ACE* i genu *ACTN3* z odpowiednimi, wybitnymi zdolnościami wysiłkowymi/sportowymi.

Czy najlepsi sportowcy posiadają optymalny profil genowy?

Wyniki badań nad poszukiwaniem genów/wariantów genów warunkujących zdolności wysiłkowe/sportowe posłużyły do utworzenia „mapy” genów kojarzonych z wysiłkiem sportowym i prozdrowotną aktywnością fizyczną (*Human gene map for performance and health-related fitness phenotype*), która po raz pierwszy została opublikowana w 2001 roku [27]. W wydanej w 2009 roku aktualizacji „mapy” podano, że łącznie ze zdolnościami wysiłkowymi sportowców i osób aktywnych fizycznie kojarzonych jest 214 genów w chromosomach autosomalnych, 7 genów chromosomu X i 18 genów mitochondrialnych, choć autorzy opracowania podkreślają, że ten wykaz genów powstał w oparciu o wyniki prac, w których były małe próby badanych, a więc ujawnione asocjacje mają małą moc statystyczną i mogą nie być prawdziwe [28]. Niemniej identyfikacja określonych polimorfizmów genów, dla których wielokrotnie stwierdzono asocjację ze zdolnościami wysiłkowymi/sportowymi, spowodowała, że pojawiło się zainteresowanie utworzeniem z nich optymalnych profili wielogenowych, które pełniej odzwierciedlałyby wpływ czynników genetycznych na zdolności wytrzymałościowe bądź siłowe niż pojedyncze polimorfizmy, oraz sprawdzeniem jak często taki profil występuje w ogólnej populacji ludzi, a także

– co najważniejsze – u najwybitniejszych sportowców różnych dyscyplin sportowych.

Badania te zapoczątkowali w 2008 roku William i Folland [29], którzy wyliczyli, jak często w populacji ludzi występuje teoretyczny, doskonały profil wytrzymałościowy składający się z 23 polimorfizmów zlokalizowanych w 19 genach (tabela 1). Dokonali całkowitej oceny genotypu (ang. *total score genotype* – TGS), oceniając każdy z polimorfizmów na podstawie związku: gen–efekt asocjacyjny. Gdy analizowany gen miał dwa warianty, homozygota kojarzona z lepszą wytrzymałością otrzymywała 2 punkty, heterozygota 1, a druga homozygota 0. Inaczej oceniano polimorfizm genu *APOE*, gdyż analizowano trzy allele (warianty), a więc sześć genotypów. Przyjęto, że optymalny dla fenotypu wytrzymałościowego jest allel E4, dlatego genotypy E4/E4 i E3/E4 uzyskały po 2 punkty, E3/E3 i E2/E4 po 1 punkcie, a E2/E2 i E2/E3 – 0 punktów. Oceny genotypów sumowano i normalizowano dla każdego polimorfizmu tak, aby TGS mieściła się w zakresie od 0 do 100, przy czym 100 oznaczało obec-

ność wszystkich najkorzystniejszych alleli. Następnie uwzględniając częstość występowania poszczególnych polimorfizmów w populacji ludzi, wyliczyli, że szansa spotkania osoby z maksymalną liczbą 23 polimorfizmów jest niezwykle mała i wynosi $8,2 \times 10^{-14}\%$, czyli 1 : 1212 bilionów osób, a zatem ta teoretyczna wielkość populacji przewyższa aktualną, rzeczywistą liczebność populacji ludzi na całym świecie.

Wykorzystując utworzony przez Williama i Follanda [29] model szacowania profilu genowego i wiedzę, że praktycznie niemożliwe jest spotkanie osoby z 23 najkorzystniejszymi polimorfizmami, Ruiz i wsp. [30] utworzyli optymalny profil wytrzymałościowy ograniczony tylko do polimorfizmów siedmiu genów, będących kandydatami do wyjaśniania międzyosobniczych różnic fenotypu wytrzymałościowego u ludzi rasy białej (*ACE* I/D, *ACTN3* R577TX, *AMPD1* Gln-12Ter, *CKMM* 1170 bp/985 + 185 pb, *HFE* His63Asp, *GDF-8* Lys153Arg i *PPARGC1A* Gly482Ser) i zbadali jego występowanie u 46 hiszpańskich sportowców światowej klasy (finalistów IO w biegach długodystan-

Tabela 1. Prawdopodobieństwo posiadania „doskonałego” wielogenowego profilu wytrzymałościowego (wg Williamsa i Follanda [29])

Liczba polimorfizmów	Nowy gen włączany na każdym z osobna etapie	Częstotliwość optymalnego genotypu (%)	Prawdopodobieństwo posiadania „doskonałego” profilu	
			% szansy	przybliżony iloraz szans
1	<i>ACE</i>	21	21,0	1 : 5
2	<i>ACTN3</i>	18	3,78	1 : 25
3	<i>ADRA2</i>	62	2,34	1 : 40
4	<i>ADRB2</i>	35	0,82	1 : 120
5	<i>AMPD1</i>	80	0,66	1 : 150
6	<i>APOE</i>	24	0,16	1 : 600
7	<i>ATP1A2*</i>	81	0,13	1 : 800
8	<i>ATP1A2</i>	5	$6,4 \times 10^{-3}$	1 : 16 000
9	<i>BDKRB2</i>	15	$9,6 \times 10^{-4}$	1 : 100 000
10	<i>CKM</i>	49	$4,7 \times 10^{-4}$	1 : 200 000
11	<i>EPAS1*</i>	33	$1,5 \times 10^{-4}$	1 : 600 000
12	<i>EPAS1</i>	19	$2,9 \times 10^{-5}$	1 : 3 000 000
13	<i>HFE</i>	4	$1,2 \times 10^{-6}$	1 : 85 000 000
14	<i>HIF1A</i>	77	$9,1 \times 10^{-7}$	1 : 110 000 000
15	<i>HLA-A</i>	2	$1,8 \times 10^{-8}$	1 : 5,5 miliarda
16	<i>MT-ND5*</i>	93	$1,7 \times 10^{-8}$	1 : 6 miliardów
17	<i>MT-ND5</i>	7	$1,2 \times 10^{-9}$	1 : 85 miliardów
18	<i>MT-ND5</i>	7	$8,3 \times 10^{-11}$	1 : 1,2 biliona
19	<i>MT-TT</i>	7	$5,8 \times 10^{-12}$	1 : 17 bilionów
20	<i>PPARA</i>	70	$4,0 \times 10^{-12}$	1 : 25 bilionów
21	<i>PPARGC1A</i>	40	$1,6 \times 10^{-12}$	1 : 62 bilionów
22	<i>UCP2</i>	17	$2,7 \times 10^{-13}$	1 : 364 bilionów
23	<i>VEGFA</i>	30	$8,2 \times 10^{-14}$	1 : 1212 bilionów

Tabela 2. Rozkład (n) osób nietrenujących (kontrola), zawodników wytrzymałościowych oraz lekkoatletów (sprinterów i skoczków) według liczby optymalnych genotypów (wg Ruiz i wsp. [32])

Liczba optymalnych genotypów	Grupa kontrolna (n = 100)	Sportowcy wytrzymałościowi (n = 100)	Lekkoatleci (sprinterzy, skoczkowie) (n = 53)
0	2	3	0 (0,0%)
1	14	17	4 (7,5%)
2	28	31	15 (28,3%)
3	35	29	13 (24,5%)
4	19	16	9 (17,0%)
5	2	4	7 (13,2%)
6	0	0	5 (9,4%)

sowych i kolarzy, którzy ukończyli Tour de France). Średnia wartość całkowitej oceny genotypu (TGS) była wprawdzie wyższa u sportowców ($70,22 \pm 15,58$) niż w grupie kontrolnej ($62,43 \pm 11,45$), co wskazuje, że sportowcy mają bardziej korzystny wytrzymałościowy profil genowy, to jednak żaden z nich nie miał profilu optymalnego, a tylko trzech sportowców, czyli 6,5% badanych, miało maksymalnie sześć polimorfizmów. Zatem o sukcesie sportowym nie decydowało posiadanie wszystkich wytypowanych polimorfizmów.

Zastosowanie takiego samego profilu wytrzymałościowego nie pozwoliło odróżnić wioślarzy wagi lekkiej klasy światowej (wszyscy byli medalistami mistrzostw świata) i krajowej, bowiem nie znaleziono żadnej różnicy w wielkości TGS między badanymi grupami. Nie stwierdzono również asocjacji między posiadanym optymalnym profilem genowym a liczbą medali zdobytych na mistrzostwach świata i zawodach krajowych, czyli sukcesem sportowym, co zdaniem autorów przeczy idei, że genotyp pozwala odróżnić mistrzów sportowych od najlepszych zawodników w danej dyscyplinie sportu [31].

Sprawdzano także częstość występowania optymalnego teoretycznego wielogenowego profilu szybkościowego składającego się z polimorfizmów sześciu genów, które są kandydatami do wyjaśnienia indywidualnej zmienności statusu najlepszych sportowców szybkościowych lub fenotypu szybkościowego (ACE I/D, ACTN3 R577X, AGT Met235Thr, GDF 8 K153R, IL6-174 G/C i NOS3-786T>C) u 53 hiszpańskich najlepszych lekkoatletów (sprinterów, skoczków), 100 sportowców wytrzymałościowych (biegaczy długodystansowych i kolarzy szosowych) oraz 100 nietrenujących osób [32]. Autorzy stwierdzili, że istotnie wyższa średnia TGS u sprinterów w porównaniu ze sportowcami wytrzymałościowymi i grupą kontrolną pozwala, przynajmniej częściowo, odróżnić sportowców szybkościowych od sportowców wytrzymałościowych i osób nietrenujących. Jednak szczegółowa analiza rozkładu poszczególnych genotypów w badanych grupach (tabela 2) pokazuje,

że 60% sprinterów i skoczków miało trzy lub mniej optymalnych genotypów (z sześciu możliwych) i 20% sportowców wytrzymałościowych miało cztery lub pięć optymalnych genotypów fenotypu szybkościowego. Zdaniem Hagberga i wsp. [33] taki wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych wynika zarówno ze stosunkowo niewielkiej liczby polimorfizmów zawartych w analizowanym TGS, ale – co ważniejsze – ze względu na małą moc statystyczną badania.

Zatem wyniki wszystkich badań nad występowaniem teoretycznie optymalnych profili wielogenowych u najlepszych sportowców klasy światowej, zarówno dyscyplin wytrzymałościowych, jak i siłowo-szybkościowych, pokazują, że zaproponowane modele profili wielogenowych są niedoskonałe i nie wyjaśniają niezwykłych zdolności wysiłkowych/sportowych tych zawodników. Zdaniem Santiango i wsp. [31] za sukcesy sportowe mogą odpowiadać polimorfizmy i interakcje genetyczne, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane bądź czynniki poza genetyczne.

Czy badania asocjacyjne całego genomu pomogą wyjaśnić różnice w zdolnościach wysiłkowych/sportowych ludzi?

Duże nadzieje w poznaniu genetycznych uwarunkowań międzyosobniczej zmienności wydolności fizycznej/zdolności sportowych są związane z badaniami asocjacyjnymi całego genomu (ang. *genome-wide association studies* – GWAS), które od kilku lat są stosowane przy identyfikacji polimorfizmów powiązanych z rozwojem powszechnych chorób. Umożliwiają one odnalezienie SNPs będących markerami genetycznymi danej cechy poprzez stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania analizowanych polimorfizmów w określonych grupach badanych (np. chorych i zdrowych, wybitnych sportowców i osób nieuprawiających sportu). Najczęściej analizuje się różnice w występowaniu co najmniej 500 000 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) w bardzo dużych grupach (20 000–250 000 osób). Wymóg tak dużych rozmiarów grup wynika

z faktu, że genotypowanie setek tysięcy SNP (czyli testowania setek tysięcy alternatywnych hipotez), z których każdy ma niewielki udział w wyjaśnianiu wielkości efektu fenotypowego badanej choroby/cechy, powoduje konieczność przyjęcia niskiego progu istotności ($p < 10^{-8}$), aby stwierdzone asocjacje miały odpowiednią moc i mogły być uznane za istotne [34]. Warto dodać, że ogromna jest również liczba osób, które te badania przeprowadzają. Flint [34] podaje, że 604 badania GWA była autorstwa 21 007 osób!

Pierwsze badania GWA z zakresu genetyki nad wysiłkiem fizycznym miały na celu identyfikację SNP, które mogłyby być skojarzone z aktywnością fizyczną, bowiem ostatnie wyniki imponujących badań: 13 676 bliźniąt MZ i 23 375 DZ par bliźniaczych z siedmiu różnych krajów wykazały, że czynniki genetyczne mają istotny wpływ na styl życia/aktywność fizyczną i oszacowano, że odziedziczalność tej cechy wynosi średnio 62% (27–70%, w różnych grupach i krajach) [35]. Ponieważ identyfikacja czynników genetycznych, które mają wpływ na aktywność fizyczną u ludzi, mogłaby pomóc zrozumieć, dlaczego niektóre osoby nie angażują się w regularne wysiłki fizyczne, i potencjalnie zaradzić tej sytuacji w razie konieczności (np. dla zachowania podstawowej sprawności fizycznej), podjęto próby ich znalezienia właśnie za pomocą GWAS. W pierwszych tego typu badaniach [36], w których uczestniczyło 1772 Holendrów i 978 Amerykanów, a genotypowano 470 719 SNP, ujawniono jedynie kilka SNP, dla których stwierdzono asocjację ze skłonnością do aktywności fizycznej dla wartości $p < 0,0004$ do $4,5 \times 10^{-6}$, ale żaden z SNP nie osiągnął powszechnie stosowanego w tego typu badaniach progu istotności ($p = 5 \times 10^{-8}$). Również w badaniach GWA, w których uczestniczyło 8842 Koreańczyków, nie stwierdzono asocjacji z aktywnością fizyczną żadnego z 352 228 analizowanych SNP [37]. Zdaniem autorów tej pracy przyczyną tego, że nie został znaleziony żaden polimorfizm genetyczny, który mógłby być kojarzony z zachowaniem/chęcią do regularnej aktywności fizycznej, są błędy w ilościowym określeniu aktywności fizycznej na podstawie informacji z kwestionariusza. Kim i wsp. [37] uważają, że powinno się stosować bezpośrednie metody pomiaru aktywności fizycznej, aby należycie określić fenotyp, co jest kluczowe w GWAS; ale jak to zrobić u tylu tysięcy osób?

Prowadzone są też badania GWA mające na celu identyfikację powszechnych wariantów genetycznych, które byłyby związane ze zdolnościami szybkościowymi najlepszych na świecie sprinterów. W 2012 roku na XXXII Światowym Kongresie Medycyny Sportowej (World Congress of Sports Medicine, Rzym, Włochy) zostały przedstawione (w formie streszczenia) przez Wanga i wsp. [38] wyniki badań GWA najlepszych sprinterów pochodzenia zachodnioafrykańskiego.

Analiza 643 019 SNP u 116 sprinterów (94 z Jamajki i 22 z Nigerii) i 102 Jamajczyków z grupy kontrolnej ujawniła 34 SNP, które występowały istotnie częściej ($p < 5 \times 10^{-5}$) u sportowców. Gdy w analizie uwzględniono sprinterów tylko z Jamajki, istotną różnicę w występowaniu wykazano jedynie dla siedemnastu SNP ($p < 5 \times 10^{-5}$) [cyt. za Wang i wsp. 2013]. Zdaniem autorów pracy [39], za którą są cytowane te wyniki, przed powtórным sekwencjonowaniem całych genomów najlepszych sportowców wymagana jest walidacja zastosowanej metody. Należy niemniej zauważyć, że żadna ze stwierdzonych przez Wanga i wsp. asocjacji nie osiągnęła wymaganego dla tego typu badań progu istotności ($p < 10^{-8}$) oraz że do tej pory wyniki tych badań nie zostały opublikowane w żadnym czasopiśmie naukowym.

Zatem dotychczasowe badania GWAS nad identyfikacją polimorfizmów, które miały wyjaśnić międzyosobnicze różnice w zdolnościach szybkościowych, przyniosły bardzo niewiele informacji. Nie wiadomo nawet, czy – jak twierdzą autorzy – te siedemnaście istotnie różnych SNP u sportowców wyjaśnia w jakimkolwiek stopniu niezwykle zdolności sprinterskie najlepszych na świecie zawodników, ponieważ nie została podana wielkość efektu tych siedemnastu SNP, czyli statystyczna miara siły związku między każdym z SNP a statusem sportowym badanych. Jest dość oczywiste, że ogromną przeszkodę w tego typu badaniach stanowi fakt, że liczba znakomitych sportowców na świecie jest ograniczona, a dodatkowo tę sytuację pogarsza jeszcze konieczność uwzględnienia w tego typu analizie, oprócz rodzaju uprawianej dyscypliny sportowej (wytrzymałościowej lub siłowo-szybkościowej), także pochodzenia etnicznego badanych. Wykazano bowiem, że np. rozkład genotypów RR, RX, XX i częstość występowania poszczególnych wariantów R i X genu *ACTN3* w populacji zależy od przynależności do określonej grupy etnicznej; u australijskich triathlonistów był on podobny jak u innych australijskich, hiszpańskich i włoskich sportowców wytrzymałościowych, ale różnił się od sportowców wytrzymałościowych Kenii, Etiopii i Finlandii [40]. Wprawdzie Wang i wsp. [39] utrzymują, że udział w GWAS sportowców najwyższej klasy światowej może pozwolić obejść wymóg wielotysięcznych kohort wymaganych w tego typu badaniach, to jednak uzyskane przez jego zespół dotychczasowe wyniki GWAS z udziałem 88 jamajskich sprinterów nie przekonują, że takie założenie jest słuszne.

Dlaczego ujawnione asocjacje polimorfizmów ze zdolnościami sportowymi nie zawsze mają wystarczającą moc statystyczną do świadczenia o prawdziwości znalezionej asocjacji?

Jedną z najczęściej obserwowanych słabości badań nad genetycznym uwarunkowaniem zdolności wy-

siłkowych jest to, że bazują one na małych próbach i w związku z tym mają małą moc statystyczną do testowania postawionych hipotez. Genetycy sportu próbują obejść ten powszechny problem małych rozmiarów prób, scalając próby z kilku ośrodków badawczych, tak jak to zrobili Eynon i wsp. [41], którzy połączyli 266 sportowców wytrzymałościowych i 285 sportowców szybkościowych z Hiszpanii, Polski i Rosji. Uzyskaną w ten sposób kohortę liczącą 551 sportowców, wykorzystali do testowania asocjacji pomiędzy statusem sportowym i polimorfizmem A/T genu *FTO* (ang. *fat mass and obesity associated gene*, rs9939609) mającym wpływa na rozwój otyłości.

Badanie Eynona i wsp. [41] jest odpowiedzią na wielokrotne apele uczonych, którzy przygotowując coroczne raporty *Postęp w badaniach genetycznych nad wysiłkiem, aktywnością fizyczną i wynikiem sportowym* (*Advances in exercise, fitness, and performance genomics*), od lat zachęcali, żeby małe laboratoria zajmujące się genetyką sportową podjęły współpracę po to właśnie, aby móc przeprowadzać badania na próbach dużych rozmiarów. Jest to konieczność, bowiem zdaniem Hagberga i wsp. [33] nawet badania prowadzone w ramach projektów: FAMUSS – zajmującym się wielkością mięśni i siły mięśni u około 1000 osób i HERITAGE – badanie rodzin, w którym ocenia się przede wszystkim sprawność krążeniowo-oddechową, występowanie cukrzycy i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u około 850 pacjentów, nie mają mocy statystycznej potrzebnej do zidentyfikowania SNPs lub genów, które mają niewielki wpływ na badaną cechę. To samo zapewne można powiedzieć o badaniach GWA prowadzonych przez Wanga i wsp., w których uczestniczyło 77 sprinterów z Jamajki.

Przyczyną zbyt małej mocy badań genetycznych nad identyfikacją polimorfizmów związanych z wysiłkiem fizycznym/aktywnością fizyczną jest także to, że w większości z nich nie dostosowano progu istotności do testowanych hipotez. To powoduje, że stwierdzone asocjacje mają zbyt małą moc, aby uznać je za istotne. W przeglądzie badań genetycznych nad wysiłkiem fizycznym z 2013 roku Pérusse i wsp. ukazali ten fakt na przykładzie pracy Eynona i wsp. [42], którzy badali asocjację statusu najlepszego sportowca i polimorfizmu R577X genu *ACTN3* w grupach: 278 sportowców wytrzymałościowych i 355 sportowców siłowo-szybkościowych z Hiszpanii, Rosji i Polski oraz u 808 osób z grupy kontrolnej. Autorzy analizując tylko wyniki grupy wytrzymałościowej, stwierdzili, że genotyp XX występował istotnie częściej niż genotypy RR i RX u sportowców klasy światowej w porównaniu ze sportowcami rangi krajowej na podstawie ilorazu szans wynoszącego 3,74 przy $p = 0,038$. Pérusse i wsp. [43] uznali, że przyjęty przez autorów tej pracy próg wartości p dla istotności statystycznej nie był odpowiedni dla porównań wielokrotnych i jest prawdopodobne, że

różnice w występowaniu tego polimorfizmu nie były naprawdę istotne, czyli nie mogą stanowić potwierdzenia dla asocjacji między polimorfizmem R577X genu *ACTN3* a poziomem najlepszego sportowca.

Jaka liczebność grup i jakie progi istotności są konieczne przy testowaniu asocjacji SNP/SNPs z różnymi cechami fenotypowymi?

O tym, jak ważna jest liczebność grup i przyjęcie odpowiedniego progu istotności dla uzyskania wysokiej mocy badania, pisali obszernie w 2011 roku Hagberg i wsp. [33] w przeglądzie prezentującym wyniki badań genetycznych nad wysiłkiem sportowym i prozdrowotną aktywnością fizyczną. Autorzy na podstawie utworzonych graficznych (matematycznych) symulacji badań wyliczyli, jakie warunki musi spełniać badanie, w którym testuje się asocjację między polimorfizmem/polimorfizmami a określoną cechą fenotypową, aby znalezioną asocjację uznać za istotną z mocą 80%, bowiem powszechnie przyjmuje się, że badanie dające 80% prawdopodobieństwo wykrycia istniejącej różnicy posiada dostateczną moc. Te informacje, które podam poniżej, za autorami tego opracowania, są kluczowe przy projektowaniu tego typu badań, ale też ważne dla odbiorców wyników tych badań, aby mieli świadomość ich wartości.

Określenie wielkości efektu (ang. *effect size*) polimorfizmu, czyli statystycznej miary siły związku między SNP a zdolnościami wysiłkowymi/sportowymi (np. $\dot{V}O_2\text{max}$ /wynikiem sportowym), ma pokazać, w jakim stopniu dany SNP wyjaśnia badaną cechę, czyli fenotyp (który, co oczywiste, musi być dobrze zdefiniowany).

Wielkość efektu może być mierzona jako R^2 (współczynnik determinacji) lub jako iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR).

Gdy określamy asocjację SNP z cechą ciągłą (np. wzrostem, masą ciała), wówczas wielkość efektu badanego SNP wyrażamy jako R^2 i zdaniem Hagberga i wsp. [33] powinno się przyjąć że:

- gdy testujemy tylko jeden SNP pod kątem asocjacji z interesującą nas cechą, potrzeba wówczas prawie 800 badanych, aby zidentyfikować istotną asocjację, która odpowiada za 1% wariancji cechy ($R^2 = 0,01$). W przypadku gdy SNP wyjaśnia jedynie 0,5% wariancji ($R^2 = 0,005$), konieczna jest próba około 1500 badanych. Minimalny próg istotności w takim badaniu powinien wynosić $p = 0,05$;
- gdy genotypujemy 500 polimorfizmów, to każdy z nich musi być testowany pod kątem asocjacji z interesującą nas cechą, i wówczas wielokrotne testowanie powoduje, że aby zidentyfikować istotną asocjację 1 SNP, który odpowiada za 1% wariancji cechy ($R^2 = 0,01$), potrzeba co najmniej 2200 osób. Minimalny próg istotności w takim badaniu powinien wynosić $p = 0,0001$;

- gdy analizowanych jest 1 mln SNP, jak to jest w GWAS, wówczas potrzeba prawie 4000 badanych, aby wykryć 1% wielkość efektu jednego SNP. Poziom istotności powinien być ustawiony przy $p = 5 \times 10^{-8}$.

Gdy badamy asocjację SNP z cechą złożoną, jaką jest np. zdolność wysiłkowa/sportowa w tzw. badaniach kliniczno-kontrolnych (w którym stosunek badanych w grupach wynosi 1 : 1, ang. *case-control study*), wówczas wielkość efektu badanego SNP wyrażamy jako iloraz szans (OR). Zdaniem Hagberga i wsp. [33] powinno się przyjąć dla ilorazu szans wartość 1,2 (ponieważ taką wielkość uzyskało większość ilorazów szans pochodzących z GWAS dla powszechnych chorób z badań kliniczno-kontrolnych), aby uzyskane wyniki miały dostateczną moc statystyczną. Jeśli zatem przyjmujemy iloraz szans 1,2, to:

- przy testowaniu jednego SNP wymagane jest 1400 badanych w każdej z grup, sportowców i grupie kontrolnej, aby wykryć znaczącą różnicę (przy $p = 0,05$) w występowaniu jednego SNP pomiędzy grupą przypadków (sportowców) i kontrolną;
- przy testowaniu 500 SNPs potrzebnych jest 4000 osób w każdej z grup, a próg istotności powinien być ustawiony przy $p = 1 \times 10^{-4}$;
- przy testowaniu 1 mln polimorfizmów (w GWAS) można wykryć znaczącą różnicę (przy $p = 5 \times 10^{-8}$ lub mniejszym) w występowaniu jednego SNP pomiędzy grupą przypadków (sportowców) a kontrolną, jeżeli mamy około 7100 badanych w każdej grupie.

Ponadto, jak podkreślają Hagberg i wsp. [33], jeśli częstość występowania danego polimorfizmu w ogólnej populacji jest mniejsza niż 20%, wówczas trzeba nawet większych rozmiarów porównywanych grup. Odwrotnie, gdy częstość występowania polimorfizmu zbliża się do 50%, wówczas wielkość wymaganej próby zmniejsza się o jedną trzecią. Należy też zaznaczyć, że w tych powyższych symulacjach badań moc statystyczna wynosiła 80%. Jeśli moc wzrośnie do najczęściej stosowanej wartości 90%, wówczas wymaga to znacznego zwiększenia rozmiaru kohorty.

Mimo że powstały tak dokładane wskazania, nadal publikowane są prace, które bez względu na liczbę genotypowanych SNPs i wielkość badanych grup przyjmują próg istotności przy $p = 0,05$ dla stwierdzenia istotności uzyskanych wyników. Przykładem może być opublikowana w 2013 roku praca Ben-Zakena i wsp. [44], którzy badali różnice w występowaniu różnych profili genowych pomiędzy 82 sportowcami szybkościowo-siłowymi, 87 sportowcami wytrzymałościowymi i 119 osobami z grupy kontrolnej. Należy też dodać, że takie przykłady badań to nie tylko sprawa genetyków sportu, ale ogólnie wszystkich badań z obszaru genetyki człowieka. Dlatego Johnson [45] proponuje, aby w tego typu badaniach przyjąć mini-

malny próg przy $p = 0,005$ dla zależności istotnych i $p = 0,001$ dla wysoce istotnych.

Reasumując: w wyniku dotychczasowych badań nie udało się jednoznacznie wskazać żadnego wariantu genu/profilu wielogenowego, który mógłby być jednoznacznie skojarzony z wybitnymi zdolnościami wysiłkowymi/wynikiem sportowym. Nawet stwierdzone asocjacje dwóch najczęściej badanych genów, *ACE* z wytrzymałością i *ACTN3* ze zdolnościami do rozwijania siły i mocy, są umiarkowane lub słabe. Przyczyną tego są mało liczne grupy najlepszych sportowców, co wynika z ograniczonej liczby wybitnych zawodników w kraju/na świecie w poszczególnych dyscyplinach sportowych. Niedostosowanie progu istotności do testowanych hipotez jest również powodem zbyt małej mocy badań genetycznych nad identyfikacją polimorfizmów związanych ze zdolnościami wysiłkowymi/aktywnością fizyczną/poziomem sportowym. To także powoduje, że stwierdzone asocjacje mają zbyt małą moc, aby uznać je za istotne.

Należy też podkreślić, że dotychczasowe badania genetyków sportu koncentrowały się głównie na identyfikacji wariantów genów ważnych dla wydolności fizycznej, a przecież nie ma wątpliwości, że o zdolnościach wysiłkowych/sportowych decydują także cechy psychiczne, takie jak motywacja, chęć rywalizacji itp. Jednak rola czynników psychicznych w wysiłku startowym jest ciągle niezrozumiała, a ze względu na ich złożoność genetyczne profilowanie różnych cech psychicznych jest większym wyzwaniem niż identyfikowanie wariantów genów decydujących o niezwyklej wytrzymałości, sile czy szybkości sportowców [46].

Piśmiennictwo/References

1. Kidd J.M., Cooper G.M., Donahue W.F., et al. Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. *Nature* 2008; 453: 56–64.
2. Feero W.G., Guttmacher A.E., Collins F.S. Genomic medicine – an updated primer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2001–2011.
3. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299–1320.
4. Shen H., Li J., Zhang J., Xu C., et al. Comprehensive characterization of human genome variation by high coverage whole-genome sequencing of forty four Caucasians. *PLoS One* 2013; 8: e59494.
5. Collins F.S., Brooks L.D., Chakravarti A. DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998; 8: 1229–1231.
6. The International HapMap 3 Consortium. Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature* 2010; 467: 52–58.
7. Lucia A., Morán M., Zihong H., Ruiz J.R. Elite athletes: are the genes the champions? *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2010; 5: 98–102.
8. Montgomery H., Marshall R., Hemingway H., et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221–222.
9. Jones A., Montgomery H.E., Woods D.R. Human performance: a role for the *ACE* genotype? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002; 30: 184–190.
10. North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D., et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet.* 1999; 21: 353–354.

11. MacArthur D.G., North K.N. ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2007; 35: 30–34.
12. Gayagay 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.
13. Myerson S., Hemingway H., Budget R., et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 1313–1316.
14. 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.
15. Collins M., Xenophontos S.L., Cariolou M.A., et al. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36: 1314–1320.
16. Tsianos G., Sanders J., Dhamrait S., et al. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004; 92: 360–362.
17. Scott R.A., Moran C., Wilson R.H., et al. No association between angiotensin converting enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2005; 141: 169–175.
18. Amir O., Amir R., Yamin C., et al. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp. Physiol.* 2007; 92: 881–886.
19. Yang N., MacArthur D.G., Gulbin J.P., et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 627–631.
20. Eynon N., Duarte J.A., Oliveira J., et al. ACTN3 R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int. J. Sports Med.* 2009; 30: 695–698.
21. Niemi A., Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 965–969.
22. Yang N., MacArthur D.G., Wolde B., et al. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39: 1985–1988.
23. Scott R.A., Irving R., Irwin L., et al. ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010; 42: 107–112.
24. Lucia A., Olivan J., Gomez-Gallego F., et al. Citius and longius (faster and longer) with no alpha-actinin-3 in skeletal muscles? *Br. J. Sports Med.* 2007; 41: 616–617.
25. Broos S., Malisoux L., Theisen D., et al. Role of alpha-actinin-3 in contractile properties of human single muscle fibers: a case series study in paraplegics. *PLoS One* 2012; 7: e49281.
26. Garatachea N., Fiuza-Luces C., Torres-Luque G., et al. Single and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes in octogenarians. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112: 2409–2420.
27. Rankinen T., Pérusse L., Rauramaa R., et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33: 855–867.
28. Bray M.S., Hagberg J.M., Pérusse L., et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009; 41: 35–73.
29. Williams A.G., Folland J.P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J. Physiol.* 2008; 586: 113–121.
30. Ruiz J.R., Gómez-Gallego F., Santiago C., et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J. Physiol.* 2009; 587: 1527–1534.
31. Santiago C., Ruiz J.R., Muniesa C.A., et al. Does the polygenic profile determine the potential for becoming a world-class athlete? Insights from the sport of rowing. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2010; 20: 188–194.
32. Ruiz J.R., Arteta D., Buxens A., et al. Can we identify a power-oriented polygenic profile? *J. Appl. Physiol.* 2010; 108: 561–566.
33. Hagberg J.M., Rankinen T., Loos R.J., et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2010. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43: 743–752.
34. Flint J. GWAS. *Curr. Biol.* 2013; 23: R265–R266.
35. Stubbe J.H., Boomsma D.I., Vink J.M., et al. Genetic influences on exercise participation in 37,051 twin pairs from seven countries. *PLoS One* 2006; 20: e22.
36. De Moor M.H., Liu Y.J., Boomsma D.I., et al. Genome-wide association study of exercise behavior in Dutch and American adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009; 41: 1887–1895.
37. Kim J., Oh S., Min H., et al. Practical issues in genome-wide association studies for physical activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1229: 38–44.
38. Wang G., Fuku N., Padmanabhan S., et al. Genome-wide association study (GWAS) of elite sprinters of West African ancestry. *World Congress of Sports Medicine, Rome, Italy, 2012, Poster's Book* pp. 660.
39. Wang G., Padmanabhan S., Wolfarth B., et al. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Adv. Genet.* 2013; 84: 123–149.
40. Grealy R., Smith C.L., Chen T., et al. The genetics of endurance: frequency of the ACTN3 R577X variant in Ironman World Championship athletes. *J. Sci. Med. Sport* 2013; 16: 365–371.
41. Eynon N., Nasibulina E.S., Banting L.K., et al. The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes. *PLoS One* 2013; 8: e60570.
42. Eynon N., Ruiz J.R., Femia P., et al. The ACTN3 R577X polymorphism across three groups of elite male European athletes. *PLoS One* 2012; 7: e43132.
43. Pérusse L., Rankinen T., Hagberg J.M., et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2012. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013; 45: 824–831.
44. Ben-Zaken S., Meckel Y., Nemet D., Eliakim A. Genetic score of power-speed and endurance track and field athletes. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2013; 7 [Epub ahead of print].
45. Johnson V.E. Revised standards for statistical evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 19313–19317.
46. Roth S.M. Critical overview of applications of genetic testing in sport talent identification. *Recent Pat. DNA Gene Seq.* 2012; 6: 247–255.

Linki:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/APOE>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/89>
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACE>

Adres do korespondencji / Address for correspondence:
 Dr Maria Ładyga
 Instytut Sportu
 01-982 Warszawa
 ul. Trylogii 2/16
 e-mail: maria.ladyga@insp.waw.pl

SŁOWNICZEK

Allel – jedna z wersji genu w określonym miejscu (locus) chromosomu homologicznego. Allele tego samego genu różnią się jednym lub kilkoma nukleotydami. Allele, które występują rzadko, określane są jako „warianty”, określenie „allele” zaś jest stosowane w odniesieniu do najbardziej rozpowszechnionych wersji genów w określonej populacji.

Badania asocjacyjne genomu (ang. *genome wide association study* – GWAS) – metoda stosowana w badaniach genetycznych do poszukiwania asocjacji pomiędzy wariantami wielu genów (najczęściej polimorfizmami pojedynczych nukleotydów) i poszczególną cechą/schorzeniem/chorobą.

Delecja – jeden z typów mutacji dotyczącej zmiany sekwencji nukleotydów w DNA, który polega na utracie jednej lub większej liczby par nukleotydów.

DNA – kwas dezoksyrybonukleinowy, cząsteczka wewnątrz komórki, która przenosi informację genetyczną i przekazuje ją z pokolenia na pokolenie.

Fenotyp – cechy obserwowalne u pojedynczej osoby, takie jak wzrost, kolor oczu i grupa krwi itp. Niektóre cechy są w 100% zdeterminowane genetycznie, pewne w dużej mierze zależą od genotypu, podczas gdy rozwój innych cech w większym stopniu zależy od czynników środowiskowych.

Gen – podstawowa jednostka fizyczna i funkcjonalna dziedziczności. Gen jest uporządkowaną sekwencją nukleotydów zlokalizowanych w określonym miejscu na określonym chromosomie, który koduje specyficzny funkcjonalny produkt (tzn. białko lub cząsteczkę RNA).

Genom – cały zestaw instrukcji genetycznych występujących w komórce (geny, sekwencje regulatorowe i międzygenowe). U ludzi genom zawiera 23 pary chromosomów znajdujące się w jądrze oraz 4–10 cząsteczek kolistego DNA o długości 16 569 par zasad w mitochondriach.

Genotyp – kompletny zbiór genów danego osobnika. Termin ten może także odnosić się do dwóch alleli dziedzicznych dla danego genu, co można wyrazić symbolicznie jako aa, AA lub Aa, gdzie aa i AA oznaczają homozygotę pod względem tego genu, a Aa oznacza heterozygotę.

Genotypowanie – oznacza identyfikowanie lub sprawdzanie za pomocą technik molekularnych (np. sekwencjonowania) sekwencji nukleotydowej określonych rejonów DNA (genów lub ich fragmentów) lub zmian w tych rejonach (mutacji, polimorfizmów).

Haplotyp – zbiór alleli ułożonych liniowo wzdłuż cząsteczki DNA, które mają tendencję do wspólnego dziedziczenia razem (odnosi się do kombinacji alleli znajdujących się w tym samym chromosomie).

Heterozygota – organizm posiadający zróżnicowane allele tego samego genu (np. Aa), w tym samym miejscu (*locus*) w chromosomach homologicznych.

Homologiczne chromosomy – chromosomy tej samej pary w organizmie diploidalnym, z których jeden pochodzi od ojca, drugi od matki. To powoduje, że w komórkach somatycznych są po dwie kopie (allele) każdego genu, po jednej w każdym chromosomie homologicznym. Miejsce (*locus*) poszczególnych genów w obu chromosomach homologicznych jest takie samo.

Homozygota – organizm posiadający identyczne allele danego genu (np. aa lub AA) w tym samym miejscu (*locus*) w chromosomach homologicznych.

Insercja – jeden z typów mutacji dotyczącej zmiany sekwencji nukleotydów w DNA, która jest wynikiem wstawienia jednej lub większej liczby par nukleotydów w obrębie pojedynczego genu lub włączenia dłuższego fragmentu chromosomu.

Kohorta – termin stosowany w statystyce i naukach ją stosujących (np. demografia, medycyna), oznaczający zbiór obiektów, najczęściej ludzi, wyodrębniony z populacji z uwagi na zachodzące jednocześnie dla całego zbioru wydarzenie lub proces w celu przeprowadzenia analizy. Kohorta powinna być wyodrębniona na podstawie istotnych statystycznie cech i jednorodna pod ich względem.

Locus (l. mnoga loci) – określony obszar chromosomu zajmowany przez gen. Z założenia locus określonego genu jest stałe. Są jednak geny o zmiennym locus, tzw. transpozony (geny skaczące).

Mutacja – zmiana w sekwencji DNA. Mutacje, które występują w komórkach jajowych i plemnikach, mogą być przekazywane potomstwu, natomiast mutacje somatyczne występujące w komórkach ciała nie są przenoszone dalej. Słowo „mutacja” jest generalnie zarezerwowane do zmian w DNA, co, do których się przypuszcza lub wiadomo, że są patologiczne (np. mutacja w genie CFTR powodująca mukowiscydozę) oraz dla najnowszych zmian (np. zmiana zasady w DNA w komórkach nowotworowych, która nie jest obecna w DNA linii zarodkowej pacjenta).

Para zasad (ang. *base pair* – bp) – dwie zasady azotowe sparowane razem w podwójnej nici DNA przez słabe wiązania wodorowe. Parowanie zasad jest określone: adenina (A) tworzy parę z tyminą (T), a guanina (G) z cytozyną (C), co pozwala na dokładną replikację DNA. W parach zasad podaje się długość cząsteczek DNA.

Polimorfizm – wariant genu, którego częstość występowania w populacji ogólnej jest większa niż 1%.

Sekwencjonowanie DNA – technika odczytywania kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA, obecnie głównie za pomocą zautomatyzowanych urządzeń. Oferowana przez Illuminę nowa maszyna sekwencjonująca DNA o nazwie HiSeq X Ten, składająca się z 10 sekwencerów o ultrawysokiej wydajności, pozwala na sekwencjonowanie ponad 18 000 genomów rocznie.

SNP (ang. *single-nucleotide polymorphism*) – zmiana pojedynczego nukleotydu w sekwencji DNA

Opracowano na podstawie:

Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457–465.

Feero W.G., Gutmacher A.E., Collins F.S. Genomic medicine – an updated primer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2001–2011.

Stryer L. *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999.

<http://wikipedia.pl>

<http://www.illumina.com/systems/hiseq-x-sequencing-system/system.ilmn>

Co kodują geny, które zostały wymienione w pracy „Czy polimorfizmy genetyczne predysponują do wysiłku sportowego?”

1. ACE – enzym konwertujący angiotensynę I
2. ACTN3 – α -aktyninę 3
3. ADRA2 – receptor adrenergiczny $\alpha 2$
4. ADRB2 – receptor adrenergiczny $\beta 2$
5. AMPD1 – izozym mięśniowy deaminazy AMP
6. APOE – apolipoproteinę E
7. ATP1A2 – polipeptyd podjednostki $\alpha 2$ ATP-azy Na^+/K^+
8. BDKRB2 – receptor $\beta 2$ bradykininy
9. CKM – mięśniową kinazę kreatynową
10. EPAS1 – śródbłonkowe białko 1
11. HFE – białko należące do białek głównego układu zgodności tkankowej
12. HIF1A – czynnik indukowany hipoksją 1- α
13. HLA-A – białko głównego kompleksu zgodności tkankowej
14. MTND5 – dehydrogenazę 5-NADH
15. MTTT – tRNA dla treoniny
16. PPARA – białko α receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów
17. PPARGC1A – białko PGC-1 α pełniące funkcję koaktywatora dla receptorów PPAR
18. UCP2 – mitochondrialne białka rozprzegające oddychanie mitochondriów
19. VEGFA – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu
20. AGT – angiotensynogen
21. GDF-8 – miostatynę
22. IL-6 – interleukinę 6
23. NOS3 – syntazę tlenu azotu