

GENETYCZNE TESTY STOSOWANE W SPORCIE DO OCENY ZDOLNOŚCI WYSIŁKOWYCH

GENETIC TESTS FOR SPORT PERFORMANCE

Maria Ładyga

Instytut Sportu w Warszawie

Streszczenie

Jednym z pierwszych testów genetycznych do przewidywania zdolności sportowych był test o nazwie *ACTN3 Sports Performance Test™*, który w 2004 roku wprowadziła na rynek firma australijska. Obecnie w Polsce, jak wynika z informacji dostępnych w Internecie, w celu określenia predyspozycji do osiągnięć sportowych proponuje się oznaczanie polimorfizmów/mutacji 6 genów: *ACE*, *ACTN3*, *EPOR*, *HIF-1α*, *PPARα*, *PGC-1α*, jednego lub kilku razem. Dzieje się tak, mimo, że w wyniku dotychczasowych badań nie udało się jednoznacznie wskazać żadnego wariantu genu/polimorfizmu genu, który mógłby być jednoznacznie kojarzony ze zdolnościami wysiłkowymi/wynikiem sportowym. Również wyniki wszystkich prac nad występowaniem teoretycznie optymalnych profili wielogenowych u znakomitych sportowców, zarówno dyscyplin wytrzymałościowych, jak i siłowo-szybkościowych pokazują, że zaproponowane profile są niedoskonałe i nie wyjaśniają wybitnych zdolności sportowych tych zawodników. To powoduje, że również na podstawie określenia kilku wariantów genów np. *ACE*, *ACTN3*, *EPOR* i *HIF-1*, nie można przewidywać predyspozycji do osiągania sukcesów sportowych. Należy dodać, że te oznaczane geny/warianty genów są potencjalnie ważne tylko dla wydolności fizycznej, a przecież nie ma wątpliwości, że o zdolnościach wysiłkowych/sportowych decydują także cechy psychiczne, takie jak motywacja, chęć rywalizacji itp. Zdaniem profesora Rotha, który wielokrotnie uczestniczył w pracy naukowców z całego świata nad tworzeniem mapy genów związanych ze zdolnościami wysiłkowymi, wartość praktyczna zaleceń wydawanych na podstawie obecnych, genetycznych testów sportowych jest niepewna, ponieważ zostały one opracowane w oparciu o wyniki, które mają charakter wstępny i wymagają weryfikacji w dalszych badaniach naukowych.

Słowa kluczowe: Testy genetyczne, zdolności wysiłkowe, geny zdolności sportowych, predyspozycje genetyczne

Abstract

One of the first genetic tests to predict athletic ability was a test called *ACTN3 Sports Performance Test™*, which in 2004 launched an Australian company. Currently in Poland, according to the information available on the web, in order to determine suitability for sports achievements it is proposed to determine one or more of polymorphisms/mutations of 6 genes *ACE*, *ACTN3*, *EPOR*, *HIF-1α*, *PPARα*, *PGC-1α*. This is despite the fact that the results of previous studies have failed to unambiguously identify any variant of the gene/gene polymorphisms that could be clearly associated with the ability of an association with sport performance. Also, the results of all the work on the occurrence of theoretically optimal genetic profile of top-level sports athletes as well as endurance or power athletes show that the proposed profiles are imperfect and do not explain elite athlete status. It means that also on the basis of genotype determination of several variants of genes such as *ACE*, *ACTN3*, *EPOR* and *HIF-1α* one cannot predict predisposition to achieve sporting success. It should be noted that these identified genes or variants of genes are potentially valid only for physical fitness and yet there is no doubt that a physical capacity/sports performance also depend on psychological characteristics, mental attributes such as motivation, the desire to compete etc. According to Professor Roth, who worked in the group of investigators of genetics and genomics exercise to develop a map of genes relative to exercise, fitness and performance, the scientific validity of their recommendations is uncertain given the early stages of the underlying science.

Key words: Genetic testing, athletic performance, sports gene, genetic predisposition

Wstęp

Dużą popularność zyskują obecnie testy genetyczne polegające na bezpośredniej analizie DNA izolowanego z materiału pobranego od danej osoby; mogą być włosy, złuszczonego naskórek, ślina, ale zwykle jest to próbka krwi żyłnej lub wymaz komórek nabłonka wewnętrznej części policzka. W teście genetycznym bada się najczęściej występowanie określonej mutacji lub kilku mutacji, w jednym genie lub w wielu genach, w zależności od tego, co jest celem badań.

W medycynie testy te pozwalają diagnozować ważne choroby genetyczne oraz poznać genetycznie uwarunkowaną podatność na wiele schorzeń. W sporcie testy genetyczne mają służyć wskazaniu predyspozycji do uprawiania określonych dyscyplin sportowych i podatności na urazy.

Testy genetyczne do określenia wrodzonych zdolności do uprawiania sportu oferują różne laboratoria, pomimo braku jednoznacznych wyników badań na temat genów/polimorfizmów kojarzonych

ze zdolnościami wysiłkowymi/sportowymi i wzrostu niepewności nawet co do rzeczywistej roli wariantów polimorficznych dwóch najczęściej badanych genów: *ACTN3* i *ACE* w metabolizmie mięśni szkieletowych i rozwijaniu siły mięśniowej.

W większości testy genetyczne są sprzedawane bezpośrednio konsumentowi (ang. direct to consumer, DTC) i oferują oznaczenie wariantów jednego lub kilku genów. Klient otrzymuje wyniki oznaczeń wszystkich testowanych genów wraz z informacją np. o predyspozycjach do osiągnięcia sukcesu w sportach wytrzymałościowych lub siłowych, czy nadmiernej elastyczności stawów, która może zwiększać podatność na urazy narządu ruchu. Jednym z pierwszych testów genetycznych do oceny zdolności sportowych był test o nazwie *ACTN3 Sports Performance Test*TM, który w 2004 roku wprowadziła na rynek australijska firma

Obecnie na polskim rynku jest dostępnych kilka testów genetycznych oferowanych, jako badania służące określeniu predyspozycji do osiągnięć sportowych. Z informacji dostępnych w Internecie wynika, że w tym celu proponuje się oznaczanie różnych polimorfizmów/mutacji 6 genów: *ACE*, *ACTN3*, *EPOR*, *HIF-1α*, *PPARα*, *PGC-1α*, jednego lub kilku razem (panel genów).

Aby zrozumieć, dlaczego genotypuje się polimorfizmy tych genów, w skrócie zostanie opisana funkcja, jaką pełnią w organizmie człowieka białka kodowane przez każdy z genów (m.in. w oparciu o powszechnie dostępne informacje w bazie **National Center for Biotechnology Information, NCBI**). Przedstawione zostaną też wyniki prac, w których badano asocjację polimorfizmu określonego ze zdolnościami wysiłkowymi/sukcesem sportowym. Wszystkie te informacje posłużą do realizacji celu pracy, jakim jest odpowiedź na pytania:

1. Czy wyniki dotychczasowych badań pozwalają wskazać wariant/polimorfizm genu, który mógłby być jednoznacznie kojarzony/związany z określonymi, wybitnymi zdolnościami wysiłkowymi/wynikiem sportowym?
2. Czy istnieje uzasadnienie do genotypowania określonych polimorfizmów genów *ACE*, *ACTN3*, *EPOR*, *HIF-1α*, *PPARα*, *PGC-1α*, jeśli celem jest określenie predyspozycji do zdolności wysiłkowych/osiągnięć sportowych?

Co wiemy o genach i ich określonych polimorfizmach, które są kandydatami do wyjaśnienia zmienności cech związanych ze sportowymi/wysiłkowymi zdolnościami?

ACE

Gen *ACE* koduje enzym konwertazę angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme *ACE*), który bierze udział w katalizowaniu konwersji angiotensyny

I do fizjologicznie aktywnego peptydu angiotensyny II. Angiotensyna II silnie zwęża naczynia krwionośne i stymuluje aktywność aldosteronu, peptydu, który reguluje ciśnienie krwi i gospodarkę wodno-mineralną. Konwertaza angiotensyny odgrywa kluczową rolę w układzie renina-angiotensyna. W wielu badaniach powiązано obecność lub brak 287 par zasad (elementu *Alu*, czyli krótkich, przemieszczających się sekwencji) w 16 intronie genu *ACE* z poziomem krążącej we krwi konwertazy angiotensyny lub patofizjologią układu krążenia. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636>

Tak ważny dla układu krążenia enzym jest również istotnym dla każdego wysiłku fizycznego, bowiem zwiększając poziom angiotensyny II, która podnosi ciśnienie krwi, zwiększa również częstość skurczów serca, pobudza współczulny układ nerwowy oraz działa także jako czynnik wzrostu mięśni szkieletowych [1]. To spowodowało, że jeden z polimorfizmów genu *ACE*, o numerze rs4646994, jest często badany pod kątem asocjacji ze zdolnościami do wysiłku fizycznego. Polimorfizm ten powstał w wyniku zmiany odcinków DNA (ang. *simple sequence length polymorphism* – *SSLP*), czego efektem są 2 warianty genu *ACE*: allel I i allel D. Ekspresja allelu I i D skutkuje, odpowiednio, zmniejszeniem lub zwiększeniem poziomu angiotensyny II. Na tej podstawie przyjmuje się, że obecność allelu I teoretycznie sprzyja zdolnościom wytrzymałościowym [2], a występowanie allelu D usposabia do rozwijania większej siły/mocy, co jest ważne np. przy pływaniu na krótkich dystansach [3].

Wyniki badań asocjacyjnych polimorfizmu I/D genu *ACE* ze zdolnościami do określonego wysiłku fizycznego/startowego u sportowców przedstawili Wang i wsp. [4] w przeglądzie prac o genetycznych uwarunkowaniach zdolności sportowych. Z zaprezentowanego zestawienia wynika, że asocjację wariantu I *ACE* ze statusem sportowym zawodników wytrzymałościowych stwierdzono w 16 pracach, zaś w 11 wyniki był negatywny lub kontrowersyjny. Z kolei asocjację wariantu D *ACE* ze statusem sportowym zawodników siłowo-szybkościowych wykazano, bądź jej nie stwierdzono (lub wynik był kontrowersyjny) odpowiednio w 6 i 5 badaniach.

Jedno z polskich laboratoriów proponuje w ramach „Panelu predyspozycji genetycznych do osiągnięć sportowych” analizowanie polimorfizmu I/D genu *ACE* o numerze rs1799752. W bazie NCBI dbSNP nie ma odniesień do prac, w których testowano asocjację tego polimorfizmu ze zdolnościami wysiłkowymi/statusem sportowym najlepszych zawodników różnych dyscyplin sportowych. Są natomiast prace, w których badano asocjację z polimorfizmu rs1799752 z różnymi fenotypami: np. z długowiecznością [15], udarem niedokrwiennym [16], chorobą Alzheimera [17], niewydolnością nerek [18] i wydolnością fizyczną dzieci z mukowiscydozą [19].

Z dotychczasowych badań wynika, że genotypowanie polimorfizmu I/D *ACE* (rs 4649994) w celu określenia predyspozycji do osiągania sukcesów sportowych nie znajduje uzasadnienia, bowiem nie stwierdzono asocjacji allelu I ze statusem sportowym najlepszych zawodników wytrzymałościowych w 11 z 27 badań i allelu D ze statusem sportowym najlepszych zawodników siłowo-szybkościowych w 5 z 11 badań [4], a więc wyniki badań nie są jednoznaczne. Należy dodać, że również badania na temat roli polimorfizmu I/D genu *ACE* w patogenezie nadciśnienia przyniosły sprzeczne wyniki [20].

ACTN3

Gen *ACTN3* koduje α -aktyninę należącą do rodziny białek wiążących aktynę (ang. actin-binding protein, ABP). α -aktynina ulega ekspresji głównie w mięśniach szkieletowych i działa, jako element strukturalny prążka Z sarkomeru. Efektem polimorfizmu allelicznego tego genu jest obecność dwóch wariantów: kodującego i niekodującego, przy czym genom referencyjny reprezentuje allel kodujący aktyninę. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/89>

Polimorfizm R577X genu *ACTN3* (rs1815739) powstał w wyniku zmiany pojedynczych nukleotydów. Wariant X powoduje, że α -aktynina nie jest wytwarzana w komórkach. Wiedząc, że ekspresja *ACTN3* zachodzi prawie wyłącznie we włóknach mięśniowych szybkich i przypuszczając, że α -aktynina może minimalizować uszkodzenia mięśni poprzez koordynowanie skurczów, przyjmuje się, że genotyp RR, czyli wytwarzanie dużych ilości α -aktyniny, umożliwia osiągnięcie sukcesów na najwyższym poziomie w dyscyplinach siłowo-szybkościowych, takich jak skoki lub rzuty [21].

W większości prac, w których badano status sportowy najlepszych zawodników danego kraju pod kątem asocjacji z polimorfizmem R577X genu *ACTN3*, wykazano, że częstość występowania allelu R jest istotnie wyższa u zawodników dyscyplin siłowo-szybkościowych niż wytrzymałościowych [22-24]. Nie stwierdzono jednak różnic w częstości występowania alleli R i X *ACTN3* pomiędzy grupą kontrolną, a 62 sprinterami z Nigerii [25] oraz 116 najlepszymi sprinterami z Jamajki i 114 ze Stanów Zjednoczonych [26].

Nieoczekiwany wynik przyniosły badania Wanga i wsp. [27] przeprowadzone z udziałem 526 pływaków z populacji kaukaskiej i wschodnio-azjatyckiej (charakterystyka w tabeli poniżej), wśród których byli m.in. rekordziści świata, mistrzowie świata i olimpijczycy, na wszystkich dystansach, od 50 m do 25 km. Autorzy badali czy występuje asocjacja genotypów *ACTN3* z poziomem sportowym najlepszych pływaków i dystansem startowym. Wniosek z tych badań był krótki: polimorfizm R577X genu *ACTN3* nie jest istotnie związany ze statusem sportowym najlepszych pływaków na krótkim (SD), średnim (MD) i długim dystansie (LD), zarówno u sportowców pochodzenia kaukaskiego jak i wschodnio-azjatyckiego.

Taki wynik, zdaniem autorów, może wynikać z ograniczenia tego badania, jakim była wielkość kohorty, bo jak piszą: „mimo, że nasze badanie zostało przeprowadzone przy użyciu największej dotychczas kohorty elity pływaków, to nadal jest to stosunkowo niewielki rozmiar próby do badań genetycznych nad asocjacją i powinniśmy zachować ostrożność przy wyciąganiu jakichkolwiek zbyt silnych wniosków, ponieważ małe próbki są bardziej podatne na inne ukryte błędy, takie jak stratyfikacja populacji i tajemnicze pokrewieństwa, które mogą prowadzić do wzrostu prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju” [27], czyli odrzucenia hipotezy zerowej, kiedy jest ona prawdziwa.

Powyższy komentarz Wanga i współpracowników do własnych wyników pokazuje, że odpowiedź na pytanie o asocjację między genotypem RR *ACTN3* a zdolnościami siłowo-szybkościowymi/sportowymi wymaga dalszych badań z udziałem jeszcze liczniejszej kohorty, niż 526 wybitnych sportowców. Zatem aktualny stan wiedzy nie pozwala wnioskować jednoznacznie o predyspozycjach do sportu/osiągnięć sportowych na podstawie genotypu *ACTN3* (RR, RX i XX).

EPOR

Gen *EPOR* koduje białko zwane receptorem erytropoetyny (ang. erythropoietin receptor). Erytropoetyna jest hormonem, który kieruje wytwarzaniem nowych krwinek czerwonych (erytrocytów) w szpiku kostnym. Proces ten rozpoczyna przyłączenie erytropoetyny do receptora erytropoetyny, co stymuluje kilka szlaków

Tabela 1. Struktura kohorty pływaków z uwzględnieniem pochodzenia i długości dystansu [27]

Kohorta	Dystans	Zawodniczki (n)	Zawodnicy (n)	Całkowita liczba (n)
Typ Kaukaski	SMD ($\geq 400\text{m}$)	74	56	130*
	LD ($> 400\text{m}$)	42	28	70*
Azjaci	SD ($\leq 100\text{m}$)	101	65	166
Wschodni	MD (200-400m)	95	65	160

* nie u wszystkich badanych powiodło się genotypowanie i ostatecznie w analizie uwzględniono wyniki 193 przypadków z kohorty typu kaukaskiego

sygnalizacyjnych, prowadząc do powstawania i dojrzewania czerwonych krwinek. Zmiany w zapisie sekwencji receptora erytropoetyny mogą prowadzić m.in. do rodzinnej erytrocytozy, która charakteryzuje się zwiększoną liczbą krwinek czerwonych. Jedną z tych zmian jest tranzycja guaniny (G) do adeniny, 1316 nukleotydu sekwencji kodującej genu *EPOR*, co zmienia kodon TGG (dla tryptofanu) w kodon TAG oznaczający STOP, w efekcie, czego powstają skrócone cząsteczki *EPOR*. Tak zmieniona struktura receptora sprawia, że pozostaje on aktywny przez nienormalnie długi czas po związaniu z erytropoetyną i pobudza do wytwarzania czerwonych ciałek krwi nawet, kiedy nie są potrzebne, co prowadzi do nadmiaru tych komórek we krwi. (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/EPOR>)

Tego typu mutację stwierdzono u fińskiego narciarza biegowego Eero Mäntyranty [28]. Ponieważ jej efektem jest erytrocytoza i wysokie stężenie hemoglobiny, co prowadzi do zwiększenia zdolności transportowania tlenu przez krew, przypuszczalnie posiadanie takiej mutacji ułatwiło Eero Mäntyrancie osiąganie niezwykle sukcesów w biegach narciarskich, w tym zdobycie 3 złotych medali na IO. To zapewne jest powodem, dla którego w panelu testów genetycznych do identyfikacji predyspozycji do sukcesów sportowych oferuje się genotypowanie tej samej mutacji, jaką stwierdzono u Mäntyranty i 29 członków jego rodziny, czyli mutacji w 8 eksonie, o sekwencji referencyjnej numer 121917830.

Powstaje jednak pytanie, dlaczego genotypowanie mutacji rs 121917830 jest oferowane w panelu testów do określenia predyspozycji genetycznych do osiągnięć sportowych, skoro występuje ona bardzo rzadko, sporadycznie? Ponadto takich mutacji, które również skutkują wytwarzaniem skróconych receptorów w tym samym, 8 eksonie genu *EPOR* wykryto siedemnaście [29]. Poza tym dominujące mutacje receptora erytropoetyny odpowiadają tylko za około 15% przypadków wrodzonej erytropoezy [30]. W tej sytuacji może, zamiast wykonywać kosztowne badania genetyczne, sprawdzić masę hemoglobiny. U Mäntyranty była ona wybitnie wysoka, wynosiła średnio 204 g/litr (zakres: 181-231 g/l), podczas gdy norma, średnio 154 g/litr (zakres: 136-174) [28].

HIF-1 α

Gen *HIF-1 α* koduje podjednostkę alfa czynnika-1 aktywowanego hipoksją (ang. hypoxia inducible factor 1, alpha subunit), który jest heterodimerem składającym się z 2 podjednostek: α i β . HIF-1 funkcjonuje, jako główny regulator komórkowej i ogólnoustrojowej homeostazy w odpowiedzi na niedotlenienie. Będąc czynnikiem transkrypcyjnym działa poprzez aktywację transkrypcji genów, które biorą udział w metabolizmie energetycznym, angiogenezie, apoptozie oraz tych genów, których produkty białkowe zwiększają

dopływ tlenu lub ułatwiają metaboliczną adaptację do hipoksji (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3091>).

Poziom ekspresji HIF-1 α jest precyzyjnie regulowany przez komórkowe stężenie tlenu, tak, że poziom białka HIF-1 α i aktywność wiązania HIF-1 α z DNA wzrasta wykładniczo, gdy stężenie O₂ maleje. Hipoksja ponadto stabilizuje białko HIF-1 α , co również prowadzi do zwiększenia jego aktywności [31].

Zidentyfikowano różne warianty genu *HIF-1 α* , jednym z nich jest polimorfizm Pro582Ser (rs11549465). Stwierdzono, że polimorficzny wariant Ser582 *HIF-1 α* wykazuje istotnie większą aktywność transkrypcyjną, zarówno w warunkach normalnej zawartości tlenu jak i niedotlenienia (hipoksji), niż wariant Pro582 *HIF-1 α* [32]. Wykazano również, że w warunkach niskiej zawartości tlenu w komórce, glikoliza, będąca głównym źródłem energii beztlenowej u zwierząt, jest regulowana przez HIF-1 α , który przełącza metabolizm mięśniowy z tlenowego na beztlenowy [33]. Na tej podstawie przyjmuje się hipotezę, że obecność allelu Ser582 powodując wyższą aktywność HIF-1 α sprzyja większemu wykorzystaniu metabolizmu beztlenowego przy pozyskiwaniu energii przez mięśnie, przede wszystkim włókna mięśniowe typu IIx (glikolityczne), które są angażowane podczas wysiłków siłowych i siłowo-szybkościowych, zaś allel Pro852 wysiłkom wytrzymałościowym.

Wyniki zgodne z przyjętą hipotezą, czyli asocjację między częstością występowania allelu Ser582 a statusem sportowym w dyscyplinach siłowych i siłowo-szybkościowych, przejawiającą się wyższą częstością allelu Ser582 u sportowców, niż w grupie kontrolnej stwierdzili: Ahmetov i wsp. [34] u ciężarowców, Ciężczyk i wsp. [35] u 158 sportowców (48 biegaczy, 54 pływaków krótkodystansowych i 56 ciężarowców) oraz Gabbasov i wsp. [36] u 208 zawodników (122 ciężarowców i 86 zapaśników). Nie wykazano natomiast asocjacji allelu Pro582 ze statusem sportowym 316 najlepszych zawodników wytrzymałościowych (mężczyzn rasy kaukaskiej) [37]. Z kolei Eynon i wsp. [38] nie stwierdzili różnic w rozkładzie genotypów oraz alleli Ser 582 i Pro582 między lekkoatletami dyscyplin wytrzymałościowych (n=74), sprinterami (n=81) i grupą kontrolną (wszyscy byli białymi Izraelczykami od 3 pokoleń).

Trudne do interpretacji są wyniki uzyskane przez Ciężczyka i wsp. [39], którzy u 127 najlepszych (ang. elite) polskich wioślarzy stwierdzili istotnie większą częstość występowania allelu Ser582 niż w grupie kontrolnej (16,9 vs 10%, p=0,01). Wioślarstwo jest dyscypliną siłowo-wytrzymałościową i obecność allelu Ser582 powodując wyższą aktywność HIF-1 α , według przyjętej hipotezy, sprzyja wysiłkom siłowym. Jednak wioślarstwo jest też dyscypliną wytrzymałościową, a maksymalny pobór tlenu ($\dot{V}O_{2max}$), wskaźnik wydolności tlenowej, osiąga u wioślarzy jedne z naj-

wyższych wartości wśród sportowców wyczynowych. $\dot{V}O_2\text{max}$ jest też wskaźnikiem determinującym status sportowy wioślarzy: Klusiewicz i wsp. [40] badając 48 wioślarzy, seniorów kadry Narodowej Polski stwierdzili u 17 wioślarzy seniorów odnoszących sukcesy sportowe na zawodach międzynarodowych istotnie większy ($p < 0,001$) maksymalny pobór tlenu niż u 31 zawodników, którzy takich sukcesów nie mieli, a średni maksymalny pobór tlenu w obu grupach wynosił odpowiednio $5,92 \pm 0,29$ i $5,38 \pm 0,45$ l/min.

Zatem w dotychczasowych, bardzo nielicznych badaniach nie stwierdzono jednoznacznie asocjacji allelu Ser482 *HIF-1α* ze statusem sportowym zawodników uprawiających dyscypliny siłowo-szybkościowe, a badania, w których te asocjacje wykazano uczestniczyli także sportowcy odnosząc sukcesy na poziomie regionalnym i krajowym [35,36], a więc nie była to asocjacja allelu Ser 482 z wybitnymi zdolnościami sportowymi.

PPARα

Gen *PPARα* (znany także jako: *PPARA*; *PPARα*-*pha*, ang. peroxisome proliferator-activated receptor alpha) koduje białko receptora *PPARα*, który należy do rodziny steroidowych receptorów *PPAR*. *PPARs* wpływają na ekspresję genów biorących udział w proliferacji i różnicowaniu komórek oraz w odpowiedzi odpornościowej i zapalnej. Zostały zidentyfikowane trzy podtypy tych receptorów: alfa, delta i gamma. Za ich pomocą działają proliferatory peroksysomów, subkomórkowych organelli, które zawierają enzymy oddechowe oraz enzymy potrzebne do metabolizmu cholesterolu i lipidów. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5465>

PPARα jest ważnym czynnikiem regulującym homeostazę energetyczną komórki [41]. Wykazano, że trening wytrzymałościowy powoduje istotny wzrost stężenia *PPARα* oraz określonych enzymów szlaku β -oksydacji tłuszczów [42] oraz, że potreningowe zwiększenie poziomu *PPARα* może odgrywać ważną rolę w zwiększeniu potencjału oksydacyjnego mięśni i wrażliwości komórek na insulinę [43].

Wyniki m.in. powyższych badań zdecydowały, że gen kodujący *PPARα* stał się kandydatem do wyjaśnienia zmienności fenotypu, jakim są zdolności do wysiłku fizycznego/sportowego, a spośród wielu wariantów tego genu polimorfizm rs4253778, który powstał w wyniku zmiany G>C w 7 intronie. Przyjęto hipotezę, że allel C skutkując obniżeniem ekspresji genu *PPARα*, w konsekwencji prowadzi do ograniczenia przemian tlenowych i jego obecność jest niekorzystna dla zawodników dyscyplin wytrzymałościowych, u których w pozyskiwaniu energii do pracy mięśni dominuje metabolizm tlenowy, korzystne jest natomiast posiadanie przez nich allelu G. U zawodników dyscyplin siłowo-wytrzymałościowych ta zależność powinna być odwrotna.

Wyniki zgodne z przyjętą hipotezą uzyskali Petr i wsp. [44], wykazali bowiem że ci, którzy wśród 77 najlepszych czeskich hokeistów na lodzie byli nosicielami allelu C uzyskiwali wyższą moc maksymalną w teście Wingate. Również Ahmetov i wsp. [45] badając 786 sportowców z 13 różnych dyscyplin sportu stwierdzili tendencję do wzrostu częstości występowania allelu C wraz ze wzrostem udziału procesów bez-tlenowych w wysiłku startowym badanych ($p = 0,029$). Autorzy ci obserwowali także istotnie wyższą częstość występowania genotypu GG u zawodników dyscyplin wytrzymałościowych: pływaków (91,7%, $p = 0,021$), narciarzy biegowych (88,7%, $p = 0,0015$), łyżwiarzy (87,9%, $p = 0,026$) i triathlonistów (86,7%, $p = 0,048$) w porównaniu z grupą kontrolną (70,0%). Także w badaniach 30 najlepszych polskich wioślarzy wykazano istotnie wyższą częstotliwość zarówno genotypu GG ($p = 0,04$) jak i allelu G ($p = 0,009$), niż w grupie kontrolnej [46]. Tendencję do wyższego, ale nie istotnego statystycznie występowania genotypu GG *PPARα* zaobserwowano u izraelskich 74 lekkoatletów wytrzymałościowych w porównaniu do 81 sprinterów [47].

Wyniki sprzeczne z postawioną hipotezą uzyskali Cięszczyk i wsp. [48], bowiem u 60 najlepszych polskich zawodników sportów walki (judo, zapasy oraz boks) stwierdzili wyższą częstość występowania zarówno genotypu GG ($p = 0,04$) jak i allelu G ($p = 0,01$) w porównaniu do grupy kontrolnej prowadzącej siedzący tryb życia.

Warto też przytoczyć wyniki badań, które wskazują na brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem G/C genu *PPARα* i zdolnością do rozwijania siły w stawie kolanowym, w warunkach statyki i dynamiki u 500 zdrowych, młodych, dorosłych osób, bo wartością tej pracy jest stosunkowo liczna grupa badanych [49].

Zatem badania asocjacji polimorfizmu genu *PPARα* ze zdolnościami wysiłkowym bądź statusem sportowym zawodników są nieliczne, wyniki tych badań rozbieżne, testowane na mało licznych grupach najlepszych sportowców. Kohorta w badaniach Ahmetova i wsp. [45] liczyła wprawdzie 786 sportowców, ale tylko 61 z nich należało do kadry narodowej, pozostali byli klasyfikowani, jako tzw. liga okręgowa

PGC-1α

Gen *PGC-1α* (inne nazwy: *PPARGC1A*, *PGC1A*; *PPARGC1*, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha) koduje koaktywator-1 alfa receptora gamma aktywowanego proliferatorami peroksysomów, czyli białko, które jest koaktywatorem czynników transkrypcyjnych z grupy *PPAR*. Białko to może również wchodzić w interakcje i regulować aktywność białka CREB zależnego od cAMP (ang. cAMP response element-binding protein) i jądrowych czynników transkrypcyjnych (NRFs). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10891>.

Ekspresja genu *PGC-1 α* jest silnie wyrażona zwłaszcza w mięśniach szkieletowych czerwonych i ulega intensywnemu wzmożeniu po wysiłku fizycznym. W jaki sposób wysiłek fizyczny, a także ograniczenie kalorii, indukuje ekspresję *PGC-1 α* i jego aktywność oraz jak to wpływa na procesy i szlaki metaboliczne w komórce mięśniowej a także, jakie może mieć ogólnoustrojowe skutki fizjologiczne, przedstawili w ostatnim przeglądzie na temat roli *PGC-1 α* w mięśniach Chan i Arany [50]. Autorzy ci w oparciu o wyniki przeszło 120 badań o *PGC-1 α* utworzyli diagram, który pokazuje, że wzmożona aktywność *PGC-1 α* może powodować w mięśniach szkieletowych zwiększenie:

- Syntezy glikogenu
- Transportu kwasów tłuszczowych i ich utleniania
- Wychwyty glukozy
- Biogenezy mitochondriów i ich przebudowę
- Lipogenezy
- Cytokin pro-angiogenicznych
- Cytokin mięśniowych
- Cytokin prozapalnych
- a także:
- Przelączyć włókna mięśniowe
- Indukować geny złącza nerwowo-mięśniowego (ang. neuromuscular junction - NMJ),
- Zwiększać unaczynienie i pojemność tlenową mięśni
- Zmniejszać dystrofię i atrofię mięśni.

Sugeruje się, że skumulowane skutki krótkotrwałych okresów wzrostu aktywności *PGC-1 α* są jednym z ważnych mechanizmów adaptacyjnych do wysiłku fizycznego [51-52].

Wiedza o tym, jak kluczową rolę w mięśniach, szczególnie typu I (tlenowych) odgrywa białko *PGC-1 α* skłoniła genetyków sportu do badania asocjacji jednego z polimorfizmów genu kodującego to białko, polimorfizmu Gly482Ser (rs88192678), z niezwykle wysokimi zdolnościami sportowymi. Przyjęto hipotezę, że obecność allelu Ser482, zmniejszając aktywność *PGC-1 α* [53], może prowadzić do obniżenia potencjału tlenowego mięśni szkieletowych i dlatego jego obecność jest niepożądana u najlepszych sportowców dyscyplin wytrzymałościowych.

Powyższą hipotezę potwierdzili wskazując, że częstość występowania allelu Ser482 jest istotnie niższa u sportowców niż w grupie kontrolnej: Lucia i wsp. [54] u 50 kolarzy i 54 biegaczy światowej klasy, Ahmetov i wsp. [55] u 205 wioślarzy, Eynon i wsp. [56] u 74 izraelskich lekkoatletów wytrzymałościowych oraz Maciejewska i wsp. [57] u najlepszych sportowców, 378 dyscyplin wytrzymałościowych oraz 293 siłowo-wytrzymałościowych. Częstość allelu Gly482 natomiast, we wszystkich cytowanych badaniach była istotnie wyższa u sportowców niż w grupie kontrolnej.

Zatem we wszystkich badaniach, które przeprowadzono z udziałem najlepszych sportowców, wykazano

istnienie asocjacji polimorfizmu Gly482Ser *PGC-1 α* (rs88192678) ze statusem sportowym zawodników, są to jednak to tylko 4 badania. O wiele więcej jest badań nad związkiem allelu Ser482 z wieloma chorobami: z wysokim ciśnieniem krwi (58-61), ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 [62-65], ryzykiem otyłości [66], kardiomiopatią przerostową [67]. Wskazuje się też, że Ser 482 może być jednym z czynników predysponującym do sarkoidozy [68]. Jednak wszystkie te związki/asocjacje Ser482 z różnymi chorobami również wymagają dalszych badań i najpierw powinna zostać poznana rola polimorfizmu Gly482Ser *PGC-1 α* w patofizjologii wyżej wymienionych chorób, zanim zaproponuje się genotypowanie tego polimorfizmu, jako jednego z czynników genetycznych, który ma związek ze zdolnościami do określonego wysiłku fizycznego.

Podsumowanie

W wyniku dotychczasowych badań nie udało się jednoznacznie wskazać żadnego wariantu genu/polimorfizmu genu, który mógłby być jednoznacznie związany z wybitnymi zdolnościami sportowymi. Dotyczy to wszystkich polimorfizmów genetycznych, które są testowane przez polskie laboratoria w celu określenia predyspozycji do osiągnięć sportowych. To sprawia, że nie istnieje uzasadnienie do genotypowania określonych polimorfizmów genów *ACE*, *ACTN3*, *EPOR*, *HIF-1 α* , *PPAR α* , *PGC-1 α* , jeśli celem jest określenie predyspozycji do zdolności wysiłkowych/osiągnięć sportowych. Również zdaniem profesora Rotha, który wielokrotnie uczestniczył w pracy naukowców z całego świata nad tworzeniem mapy genów związanych ze zdolnościami wysiłkowymi, wartość praktyczna zaleceń wydawanych na podstawie genetycznych testów sportowych jest niepewna ze względu na wstępny charakter wyników dotychczasowych badań naukowych, które stanowiły podstawę do ich opracowania [69].

Również wyniki wszystkich badań nad występowaniem teoretycznie optymalnych profili wielogenowych u najlepszych sportowców klasy światowej, zarówno dyscyplin wytrzymałościowych, jak i siłowo-szybkościowych, pokazują, że zaproponowane profile są niedoskonałe i nie wyjaśniają niezwykle wysokich zdolności sportowych tych zawodników [70-73]. To powoduje, że również na podstawie określenia kilku wariantów genów np. *ACE*, *ACTN3*, *EPOR* i *HIF-1 α* , nie można przewidywać predyspozycji do sukcesów w określonych dyscyplinach sportowych.

Nie można przewidywać predyspozycji do osiągnięcia sukcesów w jakiejkolwiek dyscyplinie sportu na podstawie testowania wariantów jednego genu czy kilku genów również dlatego, że proponowane testy genetyczne zawierają oznaczenia genów/wariantów genów ważnych tylko dla wydolności fizycznej. A przecież nie ma wątpliwości, że o zdolnościach sportowych

decydują także cechy psychiczne, takie jak motywacja, chęć rywalizacji itp. Zresztą sama wydolność fizyczna jest też niezwykle złożonym fenotypem, na który składa się wiele elementów, takich jak siła, wytrzymałość, szybkość ruchów, szybkość reakcji, zręczność itd. [74] i nie można zmienności międzyosobniczej tej cechy u ludzi wyjaśnić obecnością/brakiem kilku wariantów genów.

Dobry przykładem, aby pokazać genetyczne uwarunkowania złożonych fenotypów jest wysokość ciała, cecha łatwa do zmierzenia (w przeciwieństwie do wydolności fizycznej) i jak oszacowano, w około 80% zdeterminowana genetycznie [75]. W badaniu [76], w którym brało udział 298 jednostek badawczych z całego świata, wykazano, że najsilniejsze stwierdzone dotychczas asocjacje ~2000, ~3700 i ~9500 SNPs (polimorfizmy pojedynczego nukleotydu) wyjaśniają odpowiednio ~21%, ~24% i ~29% wariancji fenotypu, jakim jest wysokość ciała. Wyliczono także, że nowe zidentyfikowane 697 SNPs (w wyniku zsekwencjonowania genomów 253288 osób), wykazujące istotną asocjację z wysokością ciała, odpowiadają za jedną piątą dziedziczności wysokości ciała dorosłej osoby. Zdaniem autorów tej pracy wysokość ciała charakteryzuje bardzo duża, ale jak piszą optymistycznie autorzy, skończona liczba (tysiące) polimorfizmów.

Przyjrzyjmy się raz jeszcze wariantom genu ACTN3 testowanym pod kątem asocjacji z wybitnymi zdolnościami wysiłkowymi/statusem sportowym. W populacji europejskiej częstość występowania allelu R wynosi 57% zaś allelu X 43%. Zgodnie z prawem Hardy'ego-Weinberga, które opisuje dziedziczenie w populacji mendlowskiej, w Europie 49% ludzi ma genotyp XR, 32,5% RR i 18,5 % XX. Zatem, gdyby tylko genotyp RR ACTN3 decydował o wybitnych zdolnościach siłowo-szybkościowych wówczas, co 3 osoba w populacji europejskiej mogłaby być np. znakomitym sprinterem. Zapewne posiadanie genotypu RR ACTN3, a co za tym idzie α -aktyniny, pomaga minimalizować uszkodzenia mięśni przy szybkich i silnych skurczach, ale nie wiadomo, za jaki procent zmienności danej cechy/fenotypu (w tym wypadku zdolności siłowo-szybkościowych) odpowiada.

Tym, którzy jednak będą chcieli określać predyspozycje do sportu/osiągnięć sportowych na podstawie określenia polimorfizmu jednego genu, ACTN3 (rs1815739), warto przytoczyć wypowiedź profesor Ewy Bartnik z Instytut Genetyki i Biotechnologii UW, na temat interpretacji wyników testów genetycznych medycznych: „nie wystarczy zbadać parędziesiąt genów by powiedzieć, co grozi danej osobie. Posiadanie genu „na coś tam” znaczy tylko, że mamy predyspozycje do zachorowania na „coś”. Mówimy raczej o prawdopodobieństwie (wyjątkiem są choroby, w których jeden gen określa dokładnie przebieg choroby) właściwym dla populacji, a nie

dla konkretnej pani X, która oprócz badanego genu może mieć inne łagodzące a nawet znoszące jego efekty lub żyć w warunkach, które uaktywniają geny polepszające lub pogarszające sytuację. Nawet dla bardzo konkretnych mutacji w konkretnych genach związanych z nowotworzeniem nie można powiedzieć, kto zachoruje. W tej chwili nasze zdrowie zależy od wszystkich naszych genów – i środowiska”.

Parafrazując tę wypowiedź, można dokładnie to samo powiedzieć, np. o przewidywaniu predyspozycji do osiągania sukcesów sportowych w dyscyplinach siłowych na podstawie wariantu R genu ACTN3. Przykładem tego niech będzie, przypadek dwukrotnego hiszpańskiego olimpijczyka, skoczka w dal, który na przekór obowiązującej hipotezie, z genotypem XX ACTN3 ustanowił rekord życiowy wynoszący 8,26 m [77].

Piśmiennictwo / References

1. Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; (6): 855-66.
2. Gayagay G, Yu B, Hambly B, i wsp. Elite endurance athletes and the ACE I allele: the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998; 103 (1): 48-50
3. Woods D, Hickman M, Jamshidi Y, i wsp. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet* 2001; 108 (3): 230-2
4. Wang G, Padmanabhan S, Wolfarth B i wsp. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Adv Genet.* 2013; 84:123-49.
5. Myerson S, Hemingway H, Budget R, i wsp. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* 1999; 87 (4): 1313-6
6. Collins M, Xenophontos SL, Cariolou MA, i wsp. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36 (8): 1314-20.
7. Tsianos G, Sanders J, Dhamrait S, i wsp. The ACE gene insertion/deletion polymorphism and elite endurance swimming. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92 (3): 360-2.
8. Hruskovicova H, Dzurenkova D, Selingerova M, i wsp. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in long distance runners. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46 (3): 509-13.
9. Cieszczyk P, Krupecki K, Maciejewska A, i wsp. The angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in polish rowers. *Int J Sports Med* 2009; 30 (8): 624-7.
10. Amir O, Amir R, Yamin C, i wsp. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes. *Exp Physiol* 2007; 92 (5): 881-6.
11. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, i wsp. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (10): 797-801
12. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, i wsp. Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106 (6): 785-90.
13. Kim CH, Cho JY, Jeon JY i wsp. ACE DD genotype is unfavorable to Korean short-term muscle power athletes. *Int J Sports Med* 2010; 31 (1): 65-71.
14. Wolfarth B, Rankinen T, Hagberg JM, i wsp. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; 46(5): 851-9.
15. Fiuza-Luces C, Ruiz JR, Rodríguez-Romo G, i wsp. Is the ACE I/D polymorphism associated with extreme longevity? A study on a Spanish cohort. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):202-7.
16. Domingues-Montanari S, Fernandez-Cadenas I, del Rio-Espinola A, i wsp. The I/D polymorphism of the ACE1 gene is not associated with ischaemic stroke in Spanish individuals. *Eur J Neurol.* 2010; 17(11):1390-2.

17. Miners JS, van Helmond Z, Raiker M, i wsp. ACE variants and association with brain A β levels in Alzheimer's disease. *Am J Transl Res*. 2010; 3(1): 73-80.
18. Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, i wsp. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
19. Yvert T, Santiago C, Santana-Sosa E, i wsp. Physical Capacity-Related Genetic Polymorphisms in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Exerc Sci*. 2014 Jul 15. [Epub ahead of print]
20. Ciechanowicz A. Diagnostyka molekularna nadciśnienia tętniczego w XXI wieku. *Postępy Nauk Medycznych* 2003; 1-2, s. 7-16
21. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, i wsp. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet*. 1999; 21: 353-354.
22. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, i wsp. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet*. 2003; 73: 627-631.
23. Niemi A, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur. J. Hum. Genet*. 2005; 13: 965-969.
24. Orysiak J, Sitkowski D, Zmijewski P, i wsp. Overrepresentation of the ACTN3 XX genotype in elite canoe and kayak paddlers. *Journal of Strength and Conditioning Research* (w druku).
25. Yang N, MacArthur DG, Wolde B, i wsp. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2007; 39: 1985-1988.
26. Scott RA, Irving R, Irwin L, i wsp. ACTN3 and ACE Genotypes in Elite Jamaican and US Sprinters. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2010; 42: 107-112.
27. Wang G, Mikami E, Chiu LL, i wsp. Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(5): 892-900
28. de la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(10): 4495-9.
29. Bento C, Percy MJ, Gardie B, i wsp. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat*. 2014; 35(1):15-26.
30. Rives S, Pahl HL, Florensa L, i wsp. Molecular genetic analyses in familial and sporadic congenital primary erythrocytosis. *Haematologica*. 2007; 92(5): 674-7.
31. Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, i wsp. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension *Am J Physiol*. 1996; 271: C1172-C1180.
32. Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, i wsp. Hypoxia inducible factor-1alpha polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1779-1783.
33. Mason SD, Howlett RA, Kim MJ, i wsp. Loss of skeletal muscle HIF-1alpha results in altered exercise endurance. *PLoS Biol*. 2004; 2(10): e288.
34. Ahmetov II, Hakimullina AM, Lyubaeva EV, i wsp. Effect of HIF1A gene polymorphism on human muscle performance *Bull Exp Biol Med*. 2008; 146 pp. 351-353 (abstract)
35. Cięszczyk P, Eider J, Arczewska A, i wsp. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in polish power-orientated athletes. *Biol. Sport* 2011; 28: 111-114
36. Gabbasov RT, Arkhipova AA, Borisova AV, i wsp. The HIF1A gene Pro582Ser polymorphism in Russian strength athletes. *J Strength Cond Res*. 2013; 27(8): 2055-8.
37. Döring F, Onur S, Fischer A, i wsp. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* 2010; 108(6): 1497-500.
38. Eynon N, Alves AJ, Meckel Y, i wsp. Is the interaction between HIF1A P582S and ACTN3 R577X determinant for power/sprint performance? *Metabolism*. 2010; 59(6): 861-5.
39. Cięszczyk P, Kalinski M, Ostanek M, i wsp. Variation in the HIF1A gene in elite rowers. *J Strength Cond Res*. 2012; 26(12): 3270-4.
40. Klusiewicz A, Faff J, Zdanowicz R. Diagnostic value of indices derived from specific laboratory tests for rowers. *Biol. Sport* 1999; 16: 39-50.
41. van Raalte DH, Li M, Pritchard PH, Wasan KM. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha: a pharmacological target with a promising future. *Pharm Res*. 2004; 21(9): 1531-8.
42. Horowitz JF, Leone TC, Feng W, i wsp. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPAR α in the metabolic response to training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 348-355.
43. Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, i wsp. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor- α coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor- α in skeletal muscle. *Diabetes* 2003; 52: 2874-2881.
44. Petr M, S $\acute{a}$ stn $\acute{y}$ P, Pecha O, i wsp. PPARA Intron Polymorphism Associated with Power Performance in 30-s Anaerobic Wingate Test. *PLoS One*. 2014; 9(9): e107171.
45. Ahmetov II, Mozhayskaya IA, Flavell DM, i wsp. PPARalpha gene variation and physical performance in Russian athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(1): 103-8.
46. Maciejewska A, Sawczuk M, Cięszczyk P. Variation in the PPAR α gene in Polish rowers. *J Sci Med Sport* 2011; 14(1): 58-64.
47. Eynon N, Meckel Y, Sagiv M, i wsp. Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20(1): e145-50.
48. Cięszczyk P, Sawczuk M, Maciejewska A, i wsp. The variation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor α gene in elite combat athletes. *Eur J Sport Sci* 2011; 11(2): 119-123.
49. Broos S, Windelinckx A, De Mars G, i wsp. Is PPAR α intron 7 G/C polymorphism associated with muscle strength characteristics in nonathletic young men? *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(4): 494-500.
50. Chan MC, Arany Z. The many roles of PGC-1 α in muscle-recent developments. *Metabolism*. 2014; 63(4): 441-51.
51. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neufer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol* 2000; 279: E806-E814.
52. Leick L, Plomgaard P, Grønløkke L, i wsp. Endurance exercise induces mRNA expression of oxidative enzymes in human skeletal muscle late in recovery. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20(4): 593-9.
53. Zhang SL, Lu WS, Yan L, i wsp. Association between peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene polymorphisms and type 2 diabetes in southern Chinese population: Role of altered interaction with myocyte enhancer factor 2C. *Chin Med J*. 2007; 120:1878-1885.
54. Lucia A, Gómez-Gallego F, Barroso I, i wsp. PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. *J Appl Physiol*. 2005; 99(1): 344-8.
55. Ahmetov II, Popov DV, Mozhańska IA, i wsp. Association of regulatory genes polymorphisms with aerobic and anaerobic performance of athletes. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2007; 93(8): 837-43.
56. Eynon N, Meckel Y, Sagiv M, i wsp. (2009). Do PPARGC1A and PPARalpha polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 2009; 20, e145-e150.
57. Maciejewska A, Sawczuk M, Cięszczyk P, i wsp. The PPARGC1A gene Gly482Ser polymorphism in Polish and Russian athletes. *Journal of Sports Sciences*. 2012; 30 (1), 101-113.
58. Oberkofler H, Hölzl B, Esterbauer H, i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with hypertension in middle-aged men. *Hypertension*. 2003; 41(2): 368-72.
59. Cheurfa N, Reis AF, Dubois-Laforgue D, i wsp. The Gly-482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men. *Diabetologia*. 2004; 47(11): 1980-3.

60. Andersen G, Wegner L, Jensen DP, i wsp. PGC-1alpha Gly482Ser polymorphism associates with hypertension among Danish whites. *Hypertension* 2005; 45: 565–570.
61. Vimalaswaran KS, Luan J, Andersen G, i wsp. The Gly482Ser genotype at the PPARGC1A gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13,949 individuals. *J Appl Physiol*. 2008; 105(4): 1352–8.
62. Barroso I, Luan J, Sandhu MS, i wsp. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in PPARGC1A in type 2 diabetes and related phenotypes. *Diabetologia*. 2006; 49(3): 501–5.
63. Sun L, Yang Z, Jin F, i wsp. The Gly482Ser variant of the PPARGC1 gene is associated with Type 2 diabetes mellitus in northern Chinese, especially men. *Diabet Med*. 2006; 23(10): 1085–92.
64. Zhang KH, Huang Q, Dai XP, i wsp. Effects of the peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) Thr394Thr and Gly482Ser polymorphisms on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;50(9):1022–30.
65. Ruchat SM, Weisnagel SJ, Vohl MC, i wsp. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117(9): 455–9.
66. Ridderstråle M, Johansson LE, Rastam L, Lindblad U. Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men. *Diabetologia*. 2006; 49(3): 496–500.
67. Wang S, Fu C, Wang H. Polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene are associated with hypertrophic cardiomyopathy and not with hypertension hypertrophy. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45(8): 962–7.
68. Maver A, Medica I, Salobir B i wsp. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma/Pro12Ala polymorphism and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha/Gly482Ser polymorphism in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2008; 25(1): 29–35.
69. Roth SM. Critical overview of applications of genetic testing in sport talent identification. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2012; 6(3): 247–55.
70. Grimaldi KA, Paoli A, Smith GJ. Personal genetics: sports utility vehicle? *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2012; 6(3): 209–15.
71. Ruiz JR, Gómez-Gallego F, Santiago C, i wsp. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol*. 2009; 587: 1527–34.
72. Santiago C, Ruiz JR, Muniesa CA, i wsp. 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: 188–94.
73. Ruiz JR, Arteta D, Buxens A, i wsp. Can we identify a power-oriented polygenic profile? *J Appl Physiol*. 2010; 108: 561–6.
74. Kozłowski S. Znaczenie fizjologiczne i wartość praktyczna oceny maksymalnego zużycia tlenu, jako próby zdolności wysiłkowej. *Wych. Fiz i Sport*. 1964; 8 (3): 321–2.
75. Galton F. Hereditary stature. *Nature*. 1886; 33: 295–298.
76. Wood AR, Esko T, Yang J. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet*. 2014; 46(11): 1173–86.
77. Lucia A, Olivan J, Gomez-Gallego F, i wsp. Citius and longius (faster and longer) with no alpha-actinin-3 in skeletal muscles? *Br J Sports Med*. 2007; 41(9): 616–617.

Adres do korespondencji / Address for correspondence:

Maria Ładyga
Instytut Sportu w Warszawie
maria.ladyga@insp.waw.pl