

FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA



MASTER RAD

**Eksperesivnost gena i njihov uticaj na dostizanje
vrhunskih sportskih rezultata**

Student:
Ivan Marković

Mentor:
Doc. dr Vladimir Ilić

Beograd, 2016.

FAKULTET SPORTA I FIZIČKOG VASPITANJA



MASTER RAD

Eksperesivnost gena i njihov uticaj na dostizanje vrhunskih sportskih rezultata

Student:
Ivan Marković

Mentor:
Doc. dr Vladimir Ilić

Članovi komisije:
Van. prof. dr Marija Macura
Van. prof. dr Marina Đorđević - Nikić

Beograd, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	5
2. TEORIJSKI OKVIR RADA.....	10
2.1. POJMOVI KOJI SU NEOPHODNI ZA RAZUMEVANJE NASLEĐIVANJA.....	10
2.2. TRANSKRIPCija I TRANSLACIJA	13
2.3. GENETSKA ŠIFRA ILI KOD	14
2.4. PROTEINI I NUKLEOTIDI.....	14
3. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA.....	16
4. PREDMET, CILJ I ZADACI RADA.....	19
5. GENETIKA U SPORTU	20
5.1. ACE GEN	20
5.2. ACTN3 GEN.....	22
5.3. HIF1 - FAKTORI INDUKOVANI HIPOKSIJOM.....	24
5.4. PPAR α -1 RECEPTOR AKTIVACIJE PROLIFERACIJE PEROKSISOMA GAMMA KOAKTIVATOR 1 ALFA	25
5.5. PPAR - RECEPTOR AKTIVACIJE PROLIFERACIJE PEROKSISOMA.....	26
5.6. NRF1 - JEDARNI RESPIRATORNI FAKTOR	26
5.7. VEGF1 - ENDOTELNI FAKTOR RASTA	27
5.8. GYS1 - GEN ZA MIŠIČNU SINTEZU GLIKOGENA	27
5.9. AMPD1 - ADENOZIN MONOFOSFAT DEAMINAZA	28
5.10. ADRB2 - BETA-2 ADRENERGIČKI RECEPTOR	29
5.11. HBB - HEMOGLOBIN GENI	29
5.12. PAS - ENDOTELNI PROTEIN	30
5.13. CHRM2 - MUSKARINSKI ACETILHOLINSKI RECEPTOR.....	30
5.14. OSTALI GENETSKI ELEMENTI - VDR, COL5A1, NOS3, CKMM, ATP1A2,	31
MSTN, MLCK.....	31
6. GENSKI DOPING.....	33
7. GENETIČKI MARKERI RIZIKA ZA NASTANAK SPORTSKIH POVREDA	36
8. GENETIKA I RASA	37
9. OMICS TEHNOLOGIJE ZA DETEKCIJU GENSKIH MARKERA VEZANIH ZA FIZIČKU AKTIVNOST.....	39
10. GENETIČKI TESTOVI ZA PREDIKCIJU SPORTSKOG TALENTA I UČINKA	40
11. GENETIČKO TESTIRANJE KAO OSNOVA PREPORUKE ZA FIZIČKU AKTIVNOST U CILJU PREVENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI	43
12. ZAKLJUČAK.....	45

SAŽETAK

Genetika je nauka koja proučava nasleđivanje i promenljivost osobina. Genom nekog organizma su svi njegovi nasledni podaci kodirani u DNK. Sport predstavlja relativno novo područje primene genetske analize u cilju identifikacije urođenih kapaciteta pojedinca za vrhunsko sportsko dostignuće, ili rizika od povrede. Trenutno su genetska istraživanja, koja su povezana sa sportskim dostignućem, relativno retka. Vrhunski rezultati u sportu se ne mogu postići samo primenom savremenih metoda treninga – uticaj spoljašnje sredine, već oni zavise i od genske uslovljenosti pojedinih antropoloških osobina, sposobnosti i karakteristika sportista, čime sportsko antropološka genetika dobija još važnije mesto u području sportske antropologije. Procedurama moderne molekularne biologije pokušava se doći do genetskih markera, gena, polimorfnih varijacija, i faktora koji određuju fenotipe svih funkcionalno-motoričkih sposobnosti. Veoma složena mapiranja traju i permanentno se sprovode nova istraživanja, iako je postavka pojedinih koncepata genetske mape vrhunskih sportista delimično utvrđena i prezentirana u mnogim naučnim radovima.

Ključne reči: GENETIKA / SPORTSKI UČINAK / GENETSKE MAPE

ABSTRACT

Genetics is a science dealing with an inheritance and changeability of traits. A genome of any organism represents all his inheritance data coded in DNA. Sport represents a relatively new area of use of genetic analysis for the purpose of an identification of inborn capacities for top sport achievement, or risks from an injury. The genetic researches related to sport accomplishments currently are relatively rare. Top results in sport cannot be accomplished only by the use of contemporary methods of training, but they also depend on the genetic condition of some anthropologic traits, abilities and characteristics of sport, by which the sport anthropologic genetics attains a more important place in the area of a sport anthropology. There are efforts to reach to the genetic markers, genes, polymorph variances and factors determining the phenotypes of all functional-motor abilities with the procedures of a modern molecular biology. A very complex mappings lasts and new researches are permanently being carried out, although the assumption of some concepts of a genetic map of elite athletes is partly determined and presented in many scientific works.

Key words: GENETICS / SPORT PERFORMANCE / GENETIC MAPS

1. UVOD

Sport predstavlja relativno novo područje primene genetske analize u cilju identifikacije urođenih kapaciteta pojedinca za vrhunsko sportsko postignuće ili rizika od povreda. Vrhunsko sportsko izvođenje je kombinacija bezbroj faktora koji utiču na slabo shvaćen, ali kompleksan način oblikovanja talentovanih pojedinaca u vrhunske sportiste. U području sportske nauke, vrhunsko izvođenje se smatra rezultatom i treninga i genetskih faktora. Međutim, u kojoj meri se prvaci rađaju ili stvaraju je pitanje od značajnog interesa, budući da postoje implikacije za identifikaciju i upravljanje talentovanim pojedincima za vrhunske rezultate u sportu. Debate o uticaju gena i okoline na ponašanje čoveka, pa tako i na rezultate u sportu, pokazale su da se uspeh ne može pripisati isključivo niti jednom, niti drugom. U poslednje vreme, u popularnoj literaturi je prevagnula teorija da je trening jedini važan faktor u stvaranju vrhunskih sportista, kroz koncept 10.000 sati treninga koji se akumuliraju kroz 10 godina rada kao nužnog predznaka za vrhunsko izvođenje. Ipak, istraživanja pokazuju da bez obzira na veliki broj sati treninga ponekad vrhunsko izvođenje izostaje, kao što je utvrđeno i obrnuto, uz manji broj sati treninga (4.000 – 6.000 sati).

Iako trening i drugi činioci sredine kritično utiču na sportsko postignuće, oni sami po sebi ne mogu dovesti do vrhunskog sportskog rezultata. Možemo reći da postoji individualni prag u izvođenju koji je određen našim nasleđem, a trening možemo smatrati procesom u kojem se ostvaruje naš genetski potencijal. Kao primer, koristićemo modele dva pojedinca (A i E) koji nisu sportisti i četiri pojedinca (B, C, D, F) koji aktivno treniraju i takmiče se u sportu. Postoje razlike u „startnim pozicijama“ pojedinaca koje su određene genetikim i fenotipskim determinantama. Takođe postoje i razlike u maksimalnom dosegusposobnosti koji je određen genetikom. Sportista D iskoristio je sav svoj potencijal kroz trening i dalji napredak rezultata neće biti moguć. Sportista C je trenutni rekorder ali ima mogućnost i daljeg napretka. Sportista B, kojem je trenutno izvođenje slabije nego sportisti C, ima potencijal obaranja rekorda, i mogućnost da postane bolji od sportiste C. Dakle, elitni sportista s manje poželjnom genotipskom dispozicijom može uspeti ukoliko se podredi određenim uslovima treniranja. Ipak, može se zaključiti da je verovatnije da će sportista sa poželjnijim genotipom ostvariti one najviše rezultate u sportu.

Genetika je naučna disciplina koja proučava zakonitosti nasleđivanja i varijabilnosti naslednih osobina. Savremenim tehnikama molekularne biologije, kroz niz projekata identifikovan je i mapiran ljudski genom sa svim svojim funkcionalnim i fizičkim karakteristikama. Činjenica da sva živa bića nasleđuju svoje osobine od roditelja poznata je od davnina, međutim odnedavno je utvrđeno da genetika zaista može uticati na napredovanje ili stagniranje jednog profesionalnog sportiste. U vrhunskom sportu sve je podređeno rezultatima, pa čak i zdravlje sportiste. Kako bi došli do željenih rezultata sportisti moraju iz dana u dan

napredovati u aspektima snage, brzine, izdržljivosti, otpornosti na bolove itd. Faktori od kojih zavisi uspeh profesionalnog sportiste povezani su pored genetike za mentalnu snagu, motivaciju, pristup treninzima, kao i novac, kako bi razvili pun potencijal. Uzevši sve ove faktore u obzir, naučnici su došli do zaključaka da je genetika u profesionalnom sportu uključena sa 50%, dok svi ostali faktori potpadaju pod drugu polovinu. Možemo reći da pojedina svojstva sportiste predstavljaju univerzalnu prednost (ravnoteža, agilnost i sl.), dok pojedina svojstva mogu predstavljati prednost u jednom, a nedostatak u drugim sportovima (visina, izdržljivost i sl.).

Zavisno od sporta odnosno aktivnosti, mnogi činioci su uključeni u telesnu regulaciju - kardiovaskularni, respiratorni, nervno-mišićni, metabolički, hormonski i termoregulacioni. Na svako od ovih svojstava utiču različiti geni. Takođe, postoji i snažna interakcija između samih gena, ali i između gena i okoline (fenotip). Fenotip predstavlja skup svih osobina koji odlikuje jedan organizam i odnosi se na njegov izgled ili sposobnost da obavlja određene funkcije. Zbog ovakve složenosti mala je verovatnoća da naučnici mogu odrediti 1 ili 2 gena koji će biti dovoljni da neko postane svetski prvak u određenoj sportskoj disciplini.

Fenotipovi fizičkih performansi za koje se sumnja da je odgovorna genetska baza uključuju aerobni kapacitet, sastav mišićnih vlakana (odnos sporokontrahirajućih i brzokontrahirajućih vlakana), fiziološka obeležja, anaerobni prag, sposobnost tetiva i ligamenata na otpornost od povreda, fleksibilnost i dr. Isto tako geni određuju naš potencijal za razvoj mnogih strukturalnih i funkcionalnih karakteristika koje su važne u sportu. Dakle, neke osobine poput visine su pod snažnim uticajem gena, dok je npr. obim trbuha pod manjim uticajem genetike i većim uticajem spoljašnjih faktora.

Tabela 1 nam pokazuje koliko to geni utiču na pojedine strukturalne, funkcionalne i karakteristike izvođenja. One za koje je u tablici navedeno da su pod mali uticajem gena (npr. ravnoteža, preciznost) bolje će reagovati na trening, ishranu i druge spoljašnje faktore, dok će osobine za koje je navedeno da su pod većim uticajem genetike slabije reagovati na spoljašnje faktore. Stoga se mnoge od tih veština mogu poboljšati treningom. Geni takođe određuju i brzinu i opseg u kojem će telo reagovati na specifičan trening, ishranu i druge spoljašnje faktore.

KARAKTERISTIKA	UTICAJ GENA
Visina, dužina ruku	Veliki
Opseg struka	Mali do umeren
Veličina mišića	Veliki
Struktura mišića (mišićna vlakna)	Veliki
Broj mitohondrija po gramu mišića	Mali
Veličina srca	Veliki
Veličina i volumen pluća	Veliki
Aktivnost mišićnih enzima koji učestvuju u proizvodnji energije	Mali do umeren
Frekvencija srca u mirovanju	Veliki
Krvni pritisak	Umeren
Protok kiseonika kroz pluća	Umeren
Mišićna snaga	Veliki
Izdržljivost u snazi	Umeren do veliki
Brzina	Umeren
Ravnoteža	Mali
Fleksibilnost zglobova	Veliki
Vreme reakcije	Mali do umeren
Preciznost pokreta	Mali do umeren
Aerobna izdržljivost	Umeren do veliki
Anaerobni prag	Umeren

Tabela 1. Uticaj gena na strukturu, funkciju i izvođenje

Za neke karakteristike poput mišićne izdržljivosti ili mišićne snage genetika je vrlo značajna, ali takođe je veoma značajno i to kako će telo reagovati na trening. Stoga ako imate loš genetski potencijal za izdržljivost, možda ćete bolje reagovati na trening i razviti svoj potencijal više nego neko ko je imao bolju genetiku, ali je slabije reagovao na trening. Trening takođe povećava srčanu efikasnost, ali opseg tog povećanja značajno će zavisi od genetike. Genetski darovitiji sportisti postići će sigurno i bolji odgovor na trening, te će postići značajno povećanje kapilarne mreže i broja mitohondrija u ćelijama.

Kada govorimo o morfološkim karakteristikama i uticaju genetike na njihov razvoj vidimo da je kompozicija mišićnih vlakana 97% nasledna, telesna visina 97%, morfotip 87%, telesna masa 85%, sedeća visina 85%, širina ramena 68%. Što se tiče funkcionalnih sposobnosti, brzina je 97% nasledna, vreme reagovanja (refleksna reakcija) 95%, aerobna moć 92%, anaerobna moć 90%, a anaerobni kapacitet 80% nasledan. Pokretljivost ramena i kičmenog stuba su 88% nasledni.

Iz ovoga vidimo da je moguća nadgradnja genetike treningom. Za brzinu i do 10%, snagu i do 30%, izdržljivost od 8 do 20%, fleksibilnost do 20%. Dodatna pomeranja su moguća dopingom gde čovek pomera svoje granice, poništavajući odbrambene mehanizme koji ga štite da ide do krajnjih granica svojih mogućnosti kako bi se organizam zaštitio.

Trenutno su aktuelna istraživanja na polju dodatnog razvoja genetike kod profesionalnih sportista, a sve u cilju postizanja vrhunskih sportskih rezultata. Genski doping predstavlja novu vrstu dopinga koji se zasniva na genskoj terapiji. Ona uključuje upotrebu modifikovanog genetskog materijala, a zasniva se na dodavanju ili menjanju gena koji se nalazi u ćeliji. Jedna od promena do koje dovodi određena aktivnost gena je i proizvodnja proteina, pošto kodirani delovi gena sadrže informacije za proizvodnju i regulisanje proteina. Tako se može postići proizvodnja veće količine određenog proteina promenom genetskog zapisa (informacije) i samim tim direktno uticati na regulaciju gena. Jedan od načina povećanja proizvodnje određenog proteina postiže se tako što se izvadi određeni kodirani deo gena i umesto njega stavi drugi kodirani deo, koji je aktivniji od prethodnog i koji se na kraju injekcijom ubrizga u organizam. Ovim postupkom postiže se regulacija gena, odnosno direktno se utiče na proizvodnju određenih proteina koji mogu pospešiti veći i brži razvoj samog organizma. Smatra se da se ovakvim postupkom postiže rast i razvoj tkiva (mišića) što dovodi do povećanja snage i mnogo bržeg oporavka od povreda. Takođe se smatra da je genski doping nemoguće ili mnogo teže otkriti u odnosu na neke druge metode dopinga.

Genetska terapija je još uvek u eksperimentalnoj fazi. Mada je prvenstveno razvijana za potrebe lečenja bolesti kao što su anemija, distorzija mišića, periferne vaskularne bolesti, nasledne bolesti i dr., u mogućnosti smo da prisustvujemo njenom sve većom korišćenju i u elitnom sportu. Mnogi istraživači osporavaju i izražavaju zabrinutost u vezi genskog dopinga, ukazujući na moralnu ali i etičku stranu sadašnjeg ali i budućeg istraživanja koje će potpuno izmeniti savremenog profesionalnog sportistu kao i smisao sporta uopšte.

Istorijski gledano, genetika, sagledavanje naslednih osobina, varijacija, postoji vekovima u različitim oblastima, mada prava otkrića značajna za čovečanstvo su se dogodila tek krajem prošlog veka. Još Galton među prvima u svojim teorijama objašnjava pojam naslednosti i ljudskih sposobnosti. Kroz vreme, Darwin, Mendel, Votson i Krik su eksperimentalnim ali i teorijskim objašnjenjima postavljaju osnove i temelj za razvijanje ove nauke. Iako je citološkim ispitivanjima utvrđeno da se u hromozomima nalaze činioci nasleđivanja, istraživanja na nivou molekula (molekularna biologija) su omogućila da se oni i identifikuju. „Projekat ljudskog genoma“ (Human Genome Project) je verovatno jedan od najsloženijih poduhvata u istoriji čovečanstva a sve sa ciljem da se odredi detaljna mapa genetike čoveka. Od 1990. pa do 2003. godine u različitim periodima prikupljali su se rezultati, čime se ostvarila značajna revolucija, a time i uticaj tih rezultata na naučno polje vezano za čoveka je enormno.

Spoj genetike i sporta dobija novu naučnu disciplinu koju različito nazivaju – Genetika u sportu i vežbanju; Kinezigenomika i sl. Ipak područje koji postavlja genetiku kao osnovu, ističući genetsku pozadinu anatomije i fiziologije čoveka sa naglaskom na funkcijama uključivanja i isključivanja gena je genomika (proističe iz „Projekta ljudskog genoma,,).

Genetska istraživanja u polju sporta počinju ranih 70tih godina od strane Klisurasa, Komia i Bušarda. Prva monografija dostupna u ovoj disciplini izdata je 1997. upravo od strane vodećeg istraživača u ovom prostoru Bušarda. Veza sa genetskim osnovama je postavljena od strane njega (Chagnon i sar., 1984) kada se utvrdilo da pojedini genetski markeri ne koreliraju u značajnoj meri sa statusom elitnih sportista tipa izdržljivosti. Nakon prvog objavljenog rada iz ove oblasti, pokreću se ideje, poduhvati i istraživanja (Rivera i sar., 1998) ka povezivanju motoričkih performansi čoveka i genetske osnove koju on poseduje.

Montgomeri (1998) sa svojim kolegama otkriva gen (ACE-antigenozni konvertujući gen) koji se smatra da u velikoj meri određuje nivo izdržljivosti čoveka. Praktična mogućnost korišćenja DNK informacija u sportu je postepeno rasla uporedo sa razvojem savremenih molekularnih tehnika. Pitanje vremenom prestaje da bude da li su sposobnosti čoveka genetski uslovljene, već koji konkretno genetski faktori to uslovljavaju. Traganje i mapiranje genetskih markera traje do danas, a fundamentalnu osnovu i preglednu bazu svih gena koji određuju sposobnosti čoveka su postavljeni u istraživanjima Rankinena (2001) koji je od 2001 u šest preglednih dopunjenih radova ilustruje genetsku mapu čoveka. Poslednji članak (Bray i sar., 2009) sadrži preko 214 autosomnih gena i 18 mitohondrijalnih koji takođe imaju uticaj na čovekove sposobnosti i fenotip sportske pripremljenosti.

Sa unapređenom genetskom osnovom, sportska nauka traga za informacijama o tome kako je moguće izbeći iznenadnu smrt na sportskim terenima (Williams, Wackerhage, i Miah, 2007), kako podići nivo sposobnosti i kako trenažna adaptacija deluje na genetske promene. Postojeći genetski koncept i trenažni faktori igraju veoma važnu ulogu i određuju nivo sposobnosti sportiste (Tucker i Collins, 2012; Vaeyens i sar., 2009; Schneider, 1997).

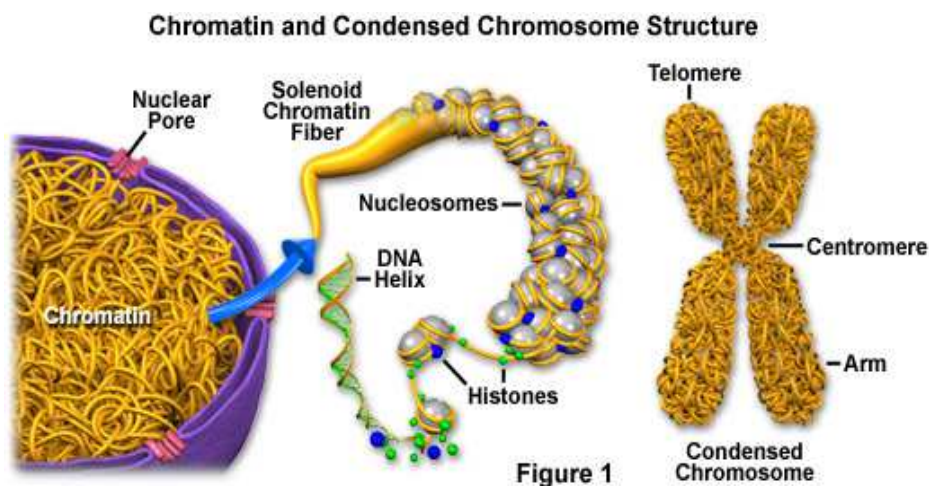
2. TEORIJSKI OKVIR RADA

Jedna od najvažnijih osobina živih bića jeste sposobnost razmnožavanja pri čemu potomci poseduju sve bitne odlike svojih roditelja. Nauka koja izučava zakonitosti nasleđivanja i varijabilnosti osobina naziva se genetika (genesis-poreklo). Genetika je nauka koja proučava nasleđivanje i promenljivost (varijabilnost) osobina kod organizama. Osobina je bilo koja odlika nekog organizma ili grupe jedinki - opis nekog dela tela (boja očiju) ili sposobnost da se ostvari neki fiziološki proces (prisustvo enzima, otpornost i dr.). Nasleđivanje predstavlja prenošenje osobina sa roditelja na potomke. Genetika se takođe bavi i mehanizmima i uzrocima nastajanja razlika između generacije roditelja i potomaka. Kao naučno polje ona daje odgovore na mnoga pitanja o strukturi i ulozi osnovnog genetskog materijala i u velikoj meri postavlja nove granice i principe u shvatanju čoveka kao jedinke.

Izučavanje nasleđivanja ima dugu istoriju, ali temelje klasične genetike kao nauke postavio je Gregor Mendel sredinom 19.veka. On je ustanovio način prenošenja osobina iz generaciju u generaciju i formulisao zakone koji su od presudnog značaja za razumevanje nasleđivanja.

2.1. Pojmovi koji su neophodni za razumevanje nasleđivanja

Hromozomi – su ćelijske strukture u jedru koje čine proteini i DNK.



Slika 1. Hromatin, DNK heliks i hromozom sa dve hromatide

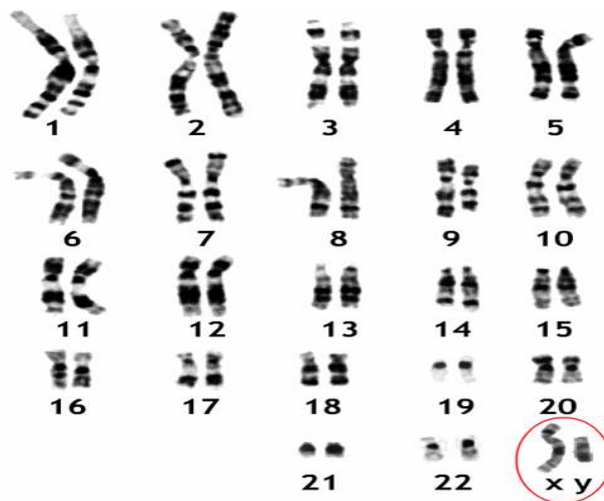
Kod čoveka, 22 hromozoma su morfološki slični svojim parnjacima. Takve hromozome nazivamo autozomima. Hromozomi jednog para se bitno razlikuju kod osoba muškog pola (X i Y hromozomi). Kod ženskog pola su slični (XX hromozomi). Hromozome tog para nazivamo polnim hromozomima.

Kariotip – je skup svih hromozoma u jednoj ćeliji. Kariotip muškarca je 22 + XY, a kariotip žene je 22 + XX.



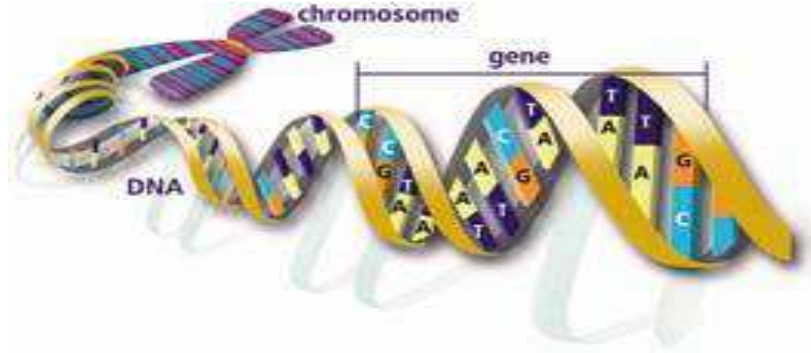
Slika 2. Kariotip

Kariogram – Hromozomi uređeni po parovima, poređani po veličini, numerisani i podeljeni u grupe.



Slika 3. Kariogram

Geni – su delovi DNK koji nose naslednu informaciju (prepisuju se u RNK i sintetiše se jedan polipeptidni lanac).



Slika 4. Hromozom, dvostruki heliks DNK i spajanje purinskih i pirimidinskih baza

Genski lokus – je gensko mesto u molekulu DNK.

Genski aleli – su različiti oblici istog gena. Razlike između alela mogu biti u jednom ili nekoliko nukleotida. Oni su posledica mutacija.

Monomorfni i polimorfni geni – monomorfni geni imaju jedan alel, a polimorfni geni više alela (gen za boju očiju, gen za krvne grupe, gen za hemoglobin – 13 različitih alela kod čoveka...).

Homologi hromozomi – to su hromozomi isti po obliku i sadržaju i rasporedu gena pri čemu jedan vodi poreklo od oca, a drugi od majke. U telesnim ćelijama se nalaze u parovima. Na odgovarajućem mestu u homologim hromozomima se nalaze isti geni nekada sa istim, a nekada sa različitim alelima.

Homozigotno stanje genskih lokusa – ukoliko su oba genska alela na homologima hromozomima ista onda kažemo da je gen u homozigotnom stanju i organizam je homozigot za tu osobinu.

aa, AA, A1A1, A2A2

Heterozigotno stanje genskih lokusa – ukoliko su genski aleli na homologima hromozomima za isti gen različiti onda kažemo da je gen u heterozigotnom stanju i organizam je heterozigot za tu osobinu.

Aa, A1A2, C3C5

Dominantno i recesivno – različiti aleli imaju različitu izražajnost. Uobičajeno je da se alel koji je izražajniji obeležava sa velikim slovom i kažemo da je dominantan (A), a alel sa manjom izražajnosti se obeležava sa malim slovom i kažemo da je recesivan (a).

Genotip – je skup svih naslednih faktora jednog organizma (gena).

Fenotip – je skup svih osobina koji odlikuje jedan organizam i odnosi se na njegov izgled ili sposobnost da obavlja određene funkcije. Fenotip zavisi od kombinacije naslednih činioca i činioca sredine u kojoj se organizam razvija. Fenotip je stvarni izgled organizma.

Varijacije u naslednoj osnovi koje se normalno sreću u populaciji zdravih ljudi nazivamo polimorfizmom. Polimorfizmi su posledica mutacija koje mogu biti u vidu zamene jedne baze do variranja u segmentu od čak nekoliko stotina baza. Postoje tri osnovna tipa DNK polimorfizma. Polimorfizam pojedinačnih nukleotida (engl. Single Nucleotide Polymorphism - SNP), polimorfizam broja uzastopnih ponovaka (engl. Variable Number of Tandem Repeats - VNTR) i inserciono/delecioni polimorfizam.

2.2. Transkripcija i translacija

Sinteza proteina obuhvata niz događaja u kojima se informacija sadržana u redosledu baza molekula DNK prepisuje u iRNK, a zatim se iRNK koristi kao model za vezivanje aminokiselina u polipeptidni lanac. Proces kojim se određena sekvenca (gen) prepisuje u RNK naziva se transkripcija, dok se proces prevođenja informacije sadržane u redosledu baza iRNK u redosled aminokiselina u polipeptidu naziva translacija. Generalno, DNK sadrži informaciju, RNK prenosi informaciju, a proteinu su odgovorni za većinu bioloških aktivnosti.

Transkripcija se odvija u jedru. Vezivanjem komplementarnih nukleotida za određene sekvence DNK sintetišu se tri vrste RNK, koje imaju različitu ali zajedničku ulogu u sintezi proteina. RNK polimeraza je enzim koji sintetiše RNK. Postoje tri tipa RNK polimeraze, od kojih svaka prepisuje određenu vrstu RNK. Značajnu ulogu u transkripciji ima muški polni hormon testosteron. On nastaje u lejdigovim ćelijama intersticijalnog tkiva testisa ali ga luči i nadbubrežna žlezda. Nakon što biva izlučen, on cirkuliše u krvi najviše 15 do 30 minuta, labavo vezan za belančevine plazme. Ovako dospeva do ciljanih tkiva gde se vezuje za odgovarajući receptor. Kada se veže za receptorsu belančevinu u citoplazmi, tako difunduje u jedro gde aktivira proces transkripcije DNK. To se naziva i faza aktivacije ili dodira gena. Povećana produkcija RNK koja nastaje kao rezultat aktivnosti testosterona na nivou DNK dovodi do porasta količine belančevina. Rezultat ovoga je ubrzana sinteza specifičnih proteina u ćeliji. Osnovni mehanizam dejstva testosterona je stimulacija sinteze belančevina u ćelijama (Đorđević – Nikić, 2004).

- *Informaciona RNK (iRNK)* prenosi šifrovanu informaciju prepisanu sa DNK u citoplazmu. Ova informacija je sadržana u redosledu baza, koji određuje redosled aminokiselina u proteinu. Na osnovu ovih informacija vezuju se aminokiseline u polipeptidni lanac.
- *Transportana RNK (tRNK)* prenosi određene aminokiseline do mesta sinteze proteina (ribozoma), dešifruje informaciju sadržanu u redosledu baza u iRNK i prevodi je na redosled aminokiselina u proteinu.
- *Ribozomska RNK (rRNK)* ulazi u sastav ribozoma, struktura koje sadrže mesta za vezivanje svih molekula potrebnih u sintezi proteina. Ribozomi se kreću duž iRNK i zajedno sa tRNK prevode njenu šifrovanu genetičku informaciju.

2.3. Genetska šifra ili kod

Kako postoji 20 različitih aminokiselina koje ulaze u sastav žive materije, a svega 4 različite organske baze u molekulu DNK, jasno je da jedna azotna baza ne može da odredi mesto jedne aminokiseline, već da informacija mora biti šifrovana ili kodirana. Pošto grupe od dve baze mogu dati samo 16 različitih kombinacija, što je nedovoljno za 20 različitih aminokiselina, genetsku šifru mora da čine grupe od po tri baze. Triplet baza predstavlja, dakle, genetski kod pomoću koga se informacije zapisane sa 4 slova (azotnih baza) prevode u 20 slova (aminokiselina). Genetski kod je univerzalan jer kod svih živih organizama isti tripleti odgovaraju istim aminokiselinama. Od ovog pravila odstupa jedino DNK mitohondrija čoveka.

Redosled baza (triplet) na iRNK koji odgovara određenoj aminokiselini naziva se kodon, komplementarni triplet baza na tRNK označava se kao antikodon. Aminokiseline metionin i triptofan imaju samo jedan kodon, dok druge imaju nekoliko različitih kodona.

Na svakom genu na kojem se prepisuje iRNK, kao i pri translaciji iRNK u protein, postoji signalna sekvenca (triplet) za početak i za kraj sinteze. Kodon AUG predstavlja start ili inicijalni kodon, a kodoni UAA, UAG i UGA stop kodone, koji signaliziraju prekid sinteze polipeptidnog lanca. Sinonimni kodoni, koji odgovaraju istoj aminokiselini, imaju uglavnom prve dve baze iste, dok treće može da varira.

2.4. Proteini i nukleotidi

Proteini predstavljaju najzastupljenije organske molekule. Oni su veoma značajni za funkcionisanje organizma, a njihova sinteza je genetski determinisana jer nastaju kao produkt prepisivanja redosleda aminokiselina od kojih su sastavljene, a koje su prepisane sa DNK molekula. Postoje mnoge funkcionalno vrlo različite proteinske molekule: enzimi, hormoni, antitela, transportni proteini (hemoglobin), kontraktilni proteini (mišići) i mnogi različiti tipovi

strukturnih proteina. Iako je njihova funkcionalna različitost ogromna, imaju isti plan građe, polimeri su linearno povezanih aminokiselina. Teorijski je moguće postojanje ogromnog broja proteina, ali samo 20 aminokiselina ulazi u sastav proteina. U proteinima su aminokiseline povezane peptidnim vezama. Redosled aminokiselina u lancu određuje karakteristike proteina.

Nukleotidi se sastoje od šećera pentoze, na čiji je prvi ugljenikov atom vezana azotna baza, a za peti fosfatna grupa. Dve vrste šećera ulaze u sastav nukleotida, riboza (u sastav ribonukleotida) i deoksiriboza (u sastav deoksiribonukleotida). Azotna baza u nukleotidu može biti purinska i pirimidinska. Purinske su: adenin i guanin, a pirimidinske: timin, citozin i uracil. Nukleotidi predstavljaju osnovne komponente genetskog materijala ćelije (DNK i RNK). Sekvence šećer – fosfat predstavljaju skelet DNK molekula. Specifični deo DNK predstavlja azotna baza.

Za razliku od dvostrukog DNK, RNK je u vidu jednostrukog lanca. Šećer koji ulazi u sastav RNK je riboza, za razliku od DNK gde je šećer deoksiriboza (Diklić i sar., 2001).

3. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA

Istorijski gledano, genetika postoji vekovima u različitim oblastima, mada su se prava otkrića značajna za čovečanstvo dogodila tek krajem prošlog veka. Među prvima, Galton u svojim teorijama objašnjava pojam naslednosti i ljudskih sposobnosti. Kroz vreme, Darwin, Mendel, Votson i Krik su eksperimentalnim ali i teorijskim objašnjenjima postavljali osnove i temelje za razvijanje ove nauke. Iako je citološkim ispitivanjima utvrđeno da se u hromozomima nalaze činioci nasleđivanja, istraživanja na nivou molekula (molekularna biologija) su omogućila da se oni i identifikuju. „Projekat ljudskog genoma“ (Human Genome Project) je verovatno jedan od najsloženijih poduhvata u istoriji čovečanstva, a sve sa ciljem da se odredi detaljna mapa genetike čoveka. Od 1990. pa do 2003. dobio se veliki broj rezultata, kojima se postepeno stvarala značajna revolucija u polju genetike, a sa njom se i uticaj tih rezultata na naučno polje vezano za čoveka enormno širio.

Spoj genetike i sporta dobija novu naučnu disciplinu koju različito nazivaju – Genetika u sportu i vežbanju; Kinezigenomika i sl.. Ipak područje koji postavlja genetiku kao osnovu, ističući genetsku pozadinu anatomije i fiziologije čoveka sa naglaskom na funkcijama uključivanja i isključivanja gena je genomika (proističe iz „Projekta ljudskog genoma“). Sportska genomika je počela ubrzano da se razvija posle otkrića prvog genskog markera povezanog sa sportskim učinkom – polimorfizma u genu za ACE. Najčešći dizajn studija u sportskoj genomici su studije asocijacije parova (engl. case-control) studije u kojima se istražuje da li je jedna alelna varijanta u DNK sekvenci koja predstavlja genetički marker češća kod elitnih sportista nego u opštoj populaciji. Potrebno je ponoviti ovakav tip studije kod bar još jedne različite populacije sa grupom sportista i opštom populacijom da bi se izbegli lažno pozitivni rezultati.

Slično kao i u drugim područjima istraživanja, analize parova blizanaca su u početku bile glavni fokus istraživanja genetske osnove sposobnosti i izvođenja različitih aktivnosti. U 1970. posredno su se procenjivale genetske osnove sposobnosti čoveka i izvođenja aktivnosti pomoću dva modela i poredile varijacije unutar para: između jednojajčanih (MZ) i dvojajčanih (DZ) blizanaca, kroz koncept nazivan koeficijent urođenosti (H^2). On odražava varijansu populacije u svojstvu koja se može pripisati genetskim faktorima, a izračunava se deljenjem razlike varijanse između DZ i MZ blizanaca sa varijansom DZ blizanaca. Istraživanja s ovim pristupom pokazuju da je kod maksimalne potrošnje kiseonika (VO_2max) u 25 parova blizanaca (15 MZ i 10 DZ), visoka naslednost $H^2 = 0,934$. Heritabilnost od 0,50 znači da se 50% varijanse može pripisati nasleđu, a 50% okolini. Dakle, navedeno bi značilo da genetika može objasniti čak 93,4% od fenotipske varijacije u maksimalnoj potrošnji kiseonika. Isto tako, visoka naslednost procenjena je kod 15 MZ i 16 DZ blizanaca oba pola ($H^2 = 0,965$) u sastavu skeletnih mišićnih vlakana. Slično je utvrđeno i za sastav tela, neuromišićno i motoričko izvedenje (npr., hodanje, trčanje,

bacanje, balansiranje), kao i mogućnost menjanja $VO_2\max$ pod uticajem treninga. Noviji podaci u okviru istraživanja sa jednojajčanim blizancima pokazuju da genetski faktori mogu objasniti ~50% $VO_2\max$ kad se uzmu u obzir godine, telesna masa i sastav tela. U istraživanju 4488 odraslih britanskih blizanaca, heritabilnost „sportskog statusa“ se procenjuje na 66%. Kao što je vidljivo, ova istraživanja pokazuju relativno veliku urođenost sposobnosti i osobina koje se povezuju sa sportskim uspehom, a najveća im je kritika mali broj blizanaca i previše slični spoljašnji uslovi kojima su bili izloženi. Osim toga, ovakva istraživanja ne daju informaciju o specifičnim genetskim varijacijama u pozadini naslednih komponenti. Ograničenja i kritike ranih metoda dovela su do razvoja molekularnih laboratorijskih metoda koje omogućuju utvrđivanje genetskog uticaja na kompleksna svojstva, poput vrhunskog sportskog statusa, gde se razmatraju interindividualne fenotipske varijacije uzrokovane heterogenim, poligenim modelom sa više genskih varijanti, te spoljašnjim faktorima.

Genetska istraživanja i prva monografija dostupna u ovoj disciplini izdata je 1997. od strane Bušarda, vodećeg istraživača u ovom prostoru. On je postavio vezu genetskih osnova kada je utvrđeno da pojedini genetski markeri ne koreliraju u značajnoj meri sa statusom kod elitnih sportista tipa izdržljivosti (Chagnon i sar., 1984). Nakon prvog objavljenog rada iz ove oblasti, pokreću se nove ideje i istraživanja ka povezivanju motoričkih performansi čoveka i genetske osnove koju on poseduje (Rivera i sar., 1998). Montgomeri (1998) sa svojim kolegama otkriva gen (ACE-antigenozni konvertujući gen) za koji se smatra da u velikoj meri određuje nivo izdržljivosti čoveka. Praktična mogućnost korišćenja DNK informacija u sportu je postepeno rasla uporedo sa razvojem savremenih molekularnih tehnika. Vremenom prestaje da se postavlja pitanje da li su sposobnosti čoveka genetski uslovljene, već koji konkretno genetski faktori to uslovljavaju. Traganje i mapiranje genetskih markera traje do danas, a fundamentalnu osnovu i preglednu bazu svih gena koji određuju sposobnosti čoveka su postavljeni u istraživanjima Rankinena (2001) koji je od 2001. u šest preglednih dopunjenih radova ilustrovaio genetsku mapu čoveka. Poslednji članak (Bray i sar., 2009) sadrži preko 214 autozomalnih i 18 mitohondrijalnih gena koji takođe imaju uticaj na čovekove sposobnosti i fenotip sportske pripremljenosti.

Sa unapređenom genetskom osnovom, sportska nauka traga za informacijama o tome kako je moguće izbeći iznenadnu smrt na sportskim terenima (Williams, Wackerhage, i Miah, 2007), kako podići nivo sposobnosti i kako trenažna adaptacija deluje na genetske promene. Postojeći genetski koncept i trenažni faktori igraju veoma važnu ulogu i određuju nivo sposobnosti sportiste (Tucker i Collins, 2012; Vaeyens i sar., 2009; Schneider, 1997).

Poslednja istraživanja pokazuju da je više od 200 genetskih varijacija povezano sa motoričkim izvođenjem ili odgovorom na trenažni proces, dok je oko 50 polimorfizma specifično povezano sa vrhunskim sportskim statusom. Primera radi, u istraživanju Boucharda i saradnika utvrđeno je da set od 21 genetske varijacije objašnjava 49% mogućnosti promena $VO_2\max$ pod uticajem treninga. Korišćenjem bioinformatičkog pristupa za utvrđivanje individualnog i kombinovanog doprinosa grupe genetskih varijanti elitnom sportskom statusu,

Williams i Folland su proučavali postojanje ljudi sa teorijski „optimalnim“ genetskim profilom za sportove izdržljivosti. Kvantifikovali su optimalni profil sumiranjem bodova za uticaj pojedinih genskih varijanti na izdržljivost (0 do 100 bodova, pri čemu je 0 najlošija, a 100 najbolja genska kombinacija). Na sličan način utvrđeno je da je 46 španskih sportista u sportovima izdržljivosti, koji su bili olimpijski ili Tour de France finalisti, imalo značajno veći broj bodova od obične populacije, pri čemu oni najbolji imali oko 93 bodova.

4. PREDMET, CILJ I ZADACI RADA

Genetika je naučna disciplina koja proučava zakonitosti nasleđivanja i varijabilnosti naslednih osobina. Savremenim tehnikama molekularne biologije, kroz niz projekata identifikovan je i mapiran ljudski genom sa svim svojim funkcionalnim i fizičkim karakteristikama. Motoričke i funkcionalne sposobnosti čoveka zahtevaju određene mišićne, metaboličke, kardiovaskularne i pulmonarne kapacitete. Njihovo funkcionisanje u najvećoj meri podleže pod specifičan genetski materijal. Sportski učinak zavisi od genetike sportiste, onog što je nasledio od roditelja, kao i od faktora spoljašnje sredine koji na njega utiču.

Predmet ovog istraživanja predstavlja nasledni materijal koji je smešten u hromozomima čoveka, zapravo u njegovim DNK lancima i markiranje pojedinih gena značajnih za sportski učinak. Pored nasleđa koje predstavlja potencijal koji sportista može, ali i ne mora da iskoristi, imamo i uticaj spoljašnje sredine koja utiče na aktiviranje određenih gena i proizvodnju odgovarajućih proteina koji omogućavaju da sportista maksimalno iskoristi svoje potencijale dobijene rođenjem.

Cilj ovog rada predstavlja utvrđivanje koji su to geni, ali i njihovi polimorfizmi zaduženi za postizanje vrhunskih sportskih rezultata.

Iz svega do sada navedenog, kao i cilja ovog rada, postavljaju se zadaci koji bi trebalo da odgovore na sledeća pitanja.

- Postoji li mogućnost utvrđivanja da li određena osoba poseduje predispozicije da postane vrhunski sportista?
- Treba li se neko ko ne poseduje određeni tip gena baviti određenim tipom sportske aktivnosti?
- Može li se na osnovu znanja o genima i dobijenih informacija o sklonostima ka određenim povredama sportista uticati na njihovu prevenciju?
- Da li se genetski materijal određenih ljudskih rasa razlikuje i da li su pojedine rase u prednosti za ostvarivanjem vrhunskih sportskih rezultata u odnosu na druge?
- Da li je pojedinac ili određena grupa ljudi podložna riziku od određenih bolesti, pre svega kardiopulmonalnih, jer su to sistemi koji su nam od izuzetnog značaja za funkcionisanje ljudskog organizma u različitim uslovima rada, a samim tim utiču i na sportski učinak.

5. GENETIKA U SPORTU

Sa biološke tačke, brojni fiziološki i biohemijski sistemi i putevi moraju optimalno funkcionisati da bi se ostvarilo vrhunsko sportsko izvođenje. To uključuje fiziološke i biohemijske procese unutar mišićno-koštanog, krvnoživčanog i disajnog sistema. Optimalne biološke osobine su specifične za svaki pojedinačni sport. Primera radi, svojstva skeletnih mišića vrlo su različita za sportiste u sportovima izdržljivosti u odnosu na sportove snage. Kada se posmatra pojedinačno, svaki biološki sistem sastoji se od različitih tipova ćelija, proteina i drugih makromolekula. Više gena lociranih duž celog ljudskog genoma određuje genetski „otisak“ za svaki pojedini biološki sistem (Tucker & Collins, 2012). U tolikoj složenosti celog tela pa sve do genetskog materijala u svakoj ćeliji, vrlo je malo verovatno da samo jedan ili nekoliko genetskih elemenata determinišu vrhunsko sportsko izvođenje. Vrhunsko sportsko postignuće je poligena karakteristika. Brojnim pokušajima u poslednjih nekoliko godina da se otkriju genetske varijante povezane sa elitnim sportskim postignućem, došlo se do određenog napretka zahvaljujući malom broju koordiniranih istraživačkih napora koji su se uglavnom oslanjali na gene kandidate odnosno mali broj polimorfizama (SNP) i strukturnih varijanti. Trenutno je identifikovano 52 varijante (polimorfizama) kod 36 gena podeljenih u pet kategorija sportskog postignuća: izdržljivost, mišićne karakteristike, kapacitet kardiopulmonalnog sistema, metaboličke karakteristike i kvalitet tetivno-ligamentnog aparata. Genetski profil koji se povezuje sa sposobnostima izdržljivosti odnosi se na sedeće gene i varijacije: ACE I, 577X, PPARA rs4253778 G, PPARGC1A Gly482, BDKRB2, NOS3, HIF-1, VEGF, EPOR. Nadalje, niže navedene genske varijacije povezuju se sa mišićnim sposobnostima značajnim za sport, genetički markeri za uspeh u sportovima snage: ACE D, ACTN3 Arg577, AMPD1 Gln12, DIO1, MCT-1, 582Ser, MTHFR rs1801131 C, NOS3 rs2070744 T, PPARG 12Ala. Posebno su zanimljive genetske varijacije povezane sa rizikom od tendinopatija: COL1A1, COL5A1, MMP3.

Najčešće izučavani polimorfizmi u istraživanjima vezanim za sport su polimorfizmi u genu za ACE i alfa-aktinin 3 (ACTN3).

5.1. ACE gen

ACE je jedan od najistraženijih gena u sportskoj nauci i genetici vezanoj za sportska postignuća. Takođe on je jedan od prvih gena koji je dovođen u vezu sa fizičkim sposobnostima ljudi (Montgomery, i sar., 1998). On sam kao i njegove modifikacije (ACE/I) su povezane sa izdržljivošću. Postoje i druge modifikacije koje utiču na snagu i brzinu. Na primer, primećeno je veće prisustvo I-alela kod sportista veće izdržljivosti, trkača na duge staze, alpinista, dok je prisustvo D-alela bilo veće u sportovima snage, sprintu, plivanju na kratke staze (Costa, i sar., 2008). U mišićima ACE ima ulogu degradacije vazodilatacije i stimulisanja produkcije

vazokontraktilnog angiotenzisa 2 tokom vežbanja. Skeletni mišići imaju sopstveni renin-angiotenzni sistem koji može biti vezan za rast i mišićnu hipertrofiju. Mogući mehanizam dejstva ACE genotipa na skeletne mišiće se verovatno dešava na ćelijskom nivou i to možda kroz uticaj angiotenzina II na redirekciju krvnog toka iz mišićnih vlakana tipa I prema mišićnim vlaknima tipa II, što je favorizovan proces u sportovima snage (Vitošević, 2011). Povezan je sa kardiovaskulanom izdržljivošću i povećanim aerobnim sposobnostima. Stavlja se u prvi plan kao gen koji je rasprostranjen kod velikog broja sportista tipa izdržljivosti kao što su trkači na duže distance, veslači planinari (Montgomery i sar., 1998). Ovaj gen svojim mehanizmima ostvaruje povezanost sa dobrom izdržljivošću (Bouchard i Hoffman, 2011; Lippi i sar., 2009) i metaboličkom efikasnošću treniranih mišićnih jedinica. ACE ima uticaja na krvnu homeostazu, elektrolitni balans i na taj način pruža otpor zamoru u skeletnim mišićima (Montgomery i sar., 1998). ACE je ključna enzimska komponenta Renin-angiotenznog sistema imajući ulogu u regulaciji endokrinog sistema, krvnog pritiska i odnosa soli i tečnosti u organizmu (Bouchard i Hoffman, 2011). Iako postoje određene nedoumice i kontroverze po pitanju ovoga gena, nesumnjivo da je jedan od faktora koji ima ulogu u sportskom postignuću.

ACE gen kodira Angiotenzin konvertujući enzim (ACE), koji je odgovoran za regulaciju pritiska i zapremine krvi, za ravnotežu elektrolita i sužavanje krvnih sudova. Renin-angiotenzin sistem (RAS) se smatra glavni regulatorom vaskularne homeostaze. Funkcionalni genetski polimorfizmi su identifikovani kod većine proteina ovog sistema, ali najviše proučavan je polimorfizam u genu za angiotenzin konvertujući enzim (ACE) (Puthuchery i sar., 2011). ACE gen se javlja u vidu I/D polimorfizma. Polimorfizam u genu utiče na nivoe ACE enzima u plazmi i tkivima. Inserciono/delecioni (I/D) polimorfizam u genu za ACE je prvi genski marker za koji je ustanovljena veza sa sportskim učinkom (Montgomery, 1998). Insercioni alel, predstavljen insercijom od 287bp Alu ponovka, u intronu 16 u genu za ACE je povezan sa nižim nivoima ovog enzima u serumu i smanjenom aktivnošću ovog enzima, kao i povećanim učinkom u sportovima izdržljivosti. Insercioni alel je više zastupljen kod elitnih sportista koji se takmiče u sportovima izdržljivosti, posebno triatlonaca. Deleciona forma ovog alela je povezana sa višim nivom i aktivnošću ovog enzima i povećanim učinkom u sportovima snage i sprintu, mada postoje i rezultati koji ne govore u prilog tome (Puthuchery i sar., 2011). Veća zastupljenost D alela je utvrđena kod elitnih plivača i olimpijaca i to posebno na kratkim stazama <200m (Puthuchery i sar., 2011). U pojedinim studijama, kod različitih etničkih grupa i sportova nisu pronađene prethodno navedene asocijacije sa polimorfizmima u ACE. Pošto su i I i D alel zastupljeni u svim svetskim populacijama smatra se da su oba alela povezana sa određenim evolutivnim prednostima. Poznato je da I alel doprinosi redukovanim nivoima ACE u serumu koji dovode do povećanog dotoka oksigenisane krvi u tkiva. I alel se povezuje sa povećanim korišćenjem kiseonika i tokom vežbanja i bolesti, a D alel doprinosi povećanom mišićnom volumenu kao odgovoru na trening snage (Puthuchery i sar., 2011). Pošto nosioci ACE insercionog alela imaju niži nivo ovog enzima u plazmi, ne može se isključiti mogućnost, mada nema dovoljna dokaza koji to potvrđuju, da bi ACE inhibitori mogli da doprinesu poboljšanju sportskog učinka.

Osobe sa I alelom imaju veću izdržljivost pri dugotrajnim, napornim fizičkim aktivnostima. Prednost ovog alela je stoga posebno izražena u sportovima koji zahtevaju povećanu izdržljivost (trčanje na duge distance, biciklizam, triatlon, planinarenje...

5.2. ACTN3 gen

Australijski naučnici otkrili su specifičan gen koji je povezan sa sportskim izvođenjem- ACTN3, koji proizvodi protein alfa actinin 3, koji dalje u mišićima uzrokuje brzu kontrakciju (u brzim poprečno prugastim mišićnim vlaknima, odgovornim za kratkotrajne, snažne kontrakcije). Deo familije proteina alfa-aktinina, koji imaju važnu ulogu u održavanju i regulaciji ćelijskog skeleta. Alfa-aktinini u sarkomeri odavno se smatraju prvenstveno strukturnim proteinima, međutim noviji rezultati dokazuju kako alfa-aktinin 3 igra značajnu ulogu u regulaciji metabolizma mišića. Svako od nas nasleđuje dve kopije gena od roditelja, ali samo troje od deset ljudi nasleđuje oba potpuno funkcionalna gena. ACTN3 genu, poznatiji kao R577X, se sastoji od konverzije kodona za arginine (R) na poziciji 577 sa stop kodonom (X). Postoje dve verzije ACTN3 kod čoveka, funkcionalnog R-alela i nultog X-alela. Normalna, funkcionalna verzija ovog gena naziva se 577R, a druga verzija istog gena naziva se R577X. R577X zaustavlja razvoj mišićne ćelije da može pročitati celi ACTN3 kod i proizvesti alfa-actinin-3 protein. Veliki deo ljudske populacije poseduje mutaciju u genu za ACTN3 koja dovodi do defektnog ACTN3 proteina. Ova mutacija je najređa kod Afrikanaca, a najčešća kod ljudi azijskog porekla. Studije su pokazale da neizmenjen oblik ACTN3 gena, 577R ima veliki uticaj na brzinu i eksplozivnost pri fizičkom naporu. Prednost ovog genotipa je najveća u sportovima koji zahtevaju eksplozivnu snagu. Prema članku koji je izdat u naučnom časopisu *Nature* "gotovo svaki muški olimpijski sprinter koji je ikada testiran nosi 577R varijantu ACTN3 gena". Oni koji nemaju R577X varijantu gena na bilo kojem od njihovih ACTN3 gena proizvediće puno alfa-actinin-3 proteina i moći će da proizvedu vrlo eksplozivan odgovor mišića. Ovakav genetskih profil čest je kod sportista u sportovima koji zahtevaju brzinu. Sportisti koji imaju dve kopije R577X koristiće gen ACTN2 da bi njihovi mišići pravilno radili, budući da njihov gen ACTN3 nije u mogućnosti da proizvodi alfa-actinin 3 protein. Ovaj genetski profil čest je kod sportista koji se bave sportovima izdržljivosti.

Brojne studije ukazuju na pozitivnu asocijaciju između R-alela i kapaciteta nastanka snažne mišićne kontrakcije. Sa druge strane, prisustvo X-alela može biti predispozicija za veću izdržljivost u fizičkim aktivnostima. Homozigot za X-alel (genotip XX) rezultira kompletnim odsustvom alfa-aktinina kod čoveka. Među privim genima koji se povezuju sa motoričkim sposobnostima i izdržljivošću (Bray i sar., 2009; Yang et al., 2003; Lippi i sar., 2009; Boucgrad i Hoffman, 2011; Yang i sar., 2003) sa posebnim naglaskom na ACTN3 R577X polimorfizmu. Istraživanja koja su vršena utvrdila su da se ACTN3 R577X pojavljuje kod velikog broja sportista tipa izdržljivosti. Ipak, jedna studija ukazuje na pojedina odstupanja i ističu da R577X

nije suviše dominantan alel kod sportista tipa izdržljivosti u odnosu na druge polimorfizme. Frekvencija XX genotipa razlikuje se u populaciji čoveka u rangu od oko 1% kod Afrikanaca, oko 18% kod Evropljana i oko 25% kod Azijata. Polimorfizam ACTN3 gena ima potvrđen biološki efekat na skeletne mišiće, a shodno tome, gubitak alfa-aktinina 3 iz brzih mišićnih vlakana ima štetan efekat na aktivnosti snage i brzine, a pozitivan na izdržljivost kod sportista ali i opšte populacije (Vitošević, 2011).

Nedostatak alfa-aktinina 3 dovodi do promene u karakteristikama brzih mišićnih vlakana prema sporim mišićnim vlaknima sa oksidativnim metabolizmom. ACTN3 gen kodira Alfa-aktinin-3, protein koji se nalazi samo u brzim poprečno prugastim mišićnim vlaknima, odgovornim za kratkotrajne, snažne kontrakcije. Istraživanja su pokazala da oni koji nemaju R577X varijantu gena na bilo kojem od njihovih ACTN3 gena proizvodi će puno alfa-aktinina-3 proteina i moći proizvesti vrlo eksplozivnan odgovor mišića. Studije su pokazale da neizmenjen oblik ACTN3 gena, 577R ima veliki uticaj na brzinu i eksplozivnost pri fizičkom naporu. Neki autori bi rekli da je “gotovo svaki muški olimpijski sprinter koji je ikada testiran nosi 577R varijantu ACTN3 gena”, dakle ovakav profil vrlo je čest kod sportista kojima je potrebna brzina. Polazeći od ovih pretpostavki, Yang i saradnici (2003) su našli veću frekvenciju 577R alela kod sportista sprinta i snage, dok su sportisti iz sportova izdržljivosti pokazali malo veću frekvenciju XX genotipova u odnosu na kontrolnu grupu. Sve se češće pominje moguća uloga ACTN3 gena u determinaciji distribucije tipa mišićnog vlakna. Yangova pretpostavka da alfa-aktinin3 unapređuje formiranje brzih mišićnih vlakana je potvrđena, ali se ne isključuju drugi putevi i interakcije alfa-aktinina sa metaboličkim enzimima u regulaciji distribucije mišićnog vlakna.

U najvećoj meri eksprimira u sarkomerama brzih vlakana glikolitičkog tipa II koja su odgovorna za brze snažne kontrakcije pri sprintu ili savladavanju velikog spoljašnjeg otporećenja tj. podizanju tereta, odnosno mišićnu snagu i brzinu pri sprintu. Aminokiselina arginin (R) na 577 poziciji ACTN3 proteina se nalazi u normalnom funkcionalnom produktu ovog gena, a genetička varijanta R577X u genu za ACTN3 se sastoji u zameni amino kiseline arginin stop kodonom i izostankom produkcije alfa aktinina 3 proteina i njegovim potpunim nedostatkom u mišićima homozigota. Nedostatak ACTN3 nije uzrok patološkog stanja, iako se odražava na funkciju mišića. Veću zastupljenost 577R alela u ACTN3 genu kod elitnih sprintera kako žena, tako i muškaraca je pokazao prvi put Yang još 2003 (Yang i sar., 2003). Dok je ACTN3 R varijanta u brojnim studijama bila uglavnom u korelaciji sa elitnim sportskim statusom u sportovima snage. Za ACTN3 XX je pokazano da može doprineti elitnoj takmičarskoj izdržljivosti i to samo kod žena. ACTN3 RR genotip i R alel su češće kod elitnih trkača na kratke staze nego kod elitnih dugoprugaša, dok kod elitnih plivača na kratke i duge staze nema razlike u zastupljenosti ovih varijanti.

Analiza ACE i ACTN3 markera istovremeno kod plivača koji se takmiče na dugim stazama je utvrdila trend prisustva ACE I alela i ACTN3 X zajedno.

5.3. HIF1 - Faktori indukovani hipoksijom

Heterodimerički transkripcioni faktor HIF1 ključni je regulator urođenog imunološkog odgovora, opstanka ćelija, angiogeneze i metabolizma glukoze. Nizak nivo kiseonika u ćelijama je osnova koja pokreće aktivnost HIF1 uključujući stabilizaciju i povećanje transkripcije njegovih podjedinica. Pokreće veliki broj mehanizama i aktivira transkripciju mnogih gena uključujući one koji učestvuju u metabolizmu. Aktivno deluje na angiogenezu, apoptozu i druge gene čiji proteini povećavaju sposobnost prenosa kiseonika i koji potpomažu adaptaciju na hipoksiju.

Shodno vežbama u kojima je neophodan kiseonik, HIF1 je zadužen za ekspresiju gena što dovodi do prilagođavanja na vežbu. Različite studije su se bavile delovanjem faktora indukovanih hipoksijom kako *in vivo* tako *in vitro*, međutim uglavnom su istraživanja *in vitro* potvrdila i učvrstila koncept da je ekspresija HIF1 proteina važan korak koji vodi do vaskularnih i metaboličkih prilagođavanja mišića na vežbanje. Učestvuje u rastu kancera, širenju srčanog napada i povećanju krvnog pritiska, reguliše transkripciju u uslovima hipoksije i važan je faktor u sportovima izdržljivosti (Bouchard i Hoffman, 2011). Otkriće srodnih proteina HIF dodatno je doprinelo razjašnjavanju komplikovanih mehanizama odgovora na hipoksiju u tkivima koja u određenim okolnostima moraju da se nose sa povećanom potrošnjom kiseonika (Lippi i sar., 2009). Takvi uslovi su karakteristični za rad mišića na visoko izdržljivom nivou. HIF-1 je primarni transkriptor koji odgovara na hipotički stres i reguliše glikolitički i angiogenozni odgovor na nizak nivo kiseonika u tkivu. Gen koji je kontrolisan ovim proteinom stimuliše stvaranje eritropoetina kao i kodiranog glikolitičkog enzima koji odigrava važnu ulogu u stvaranju uslova za kratkotrajno povećanje anaerobnih sposobnosti. Uklanjanje HIF1 alfa izaziva adaptivni odgovor u skeletnim mišićima, i pruža mogućnost za suzbijanje mitohondrijalne biogeneze od strane HIF1 alfa u normalnom tkivu. Ima ulogu u vaskularnoj regulaciji i anaerobnom metabolizmu.

HIF-1 je protein sa ulogom u ćelijskom i sistemskom odgovoru na uslove hipoksije - nedostatka kiseonika. Ovo stanje je tipično za energetske zahtevne sportove gde je hipoksija izazvana intenzivnim fizičkim naporima. Mutacija Pro582Ser u alfa subjedinici HIF-1 gena povezana je sa povećanom transkripcijom i stabilnošću HIF1A proteina i samim time dovodi do povećane otpornosti ćelija na uslove hipoksije. Dokazano je da je Ser582 varijanta HIF-1 gena učestalija kod vrhunskih sportista nego kod opšte populacije. Nosioci HIF1A Ser582 alela su stoga genetski predisponirani na energetske zahtevne sportove (trčanje i plivanje na kratke staze, dizanje tegova i dr.).

5.4. PPARGC-1 Receptor aktivacije proliferacije peroksisoma gamma koaktivator 1 alfa

PGC1 alpha je transkripcijski koaktivator, regulator gena koji učestvuje u energetske metabolizmu. Ovaj protein može delovati zajedno s oblicima PPAR-a, a može delovati i sa CREB (*c AMP response element-binding protein*) i NRF (*nuclear respiratory factor*). Vežbe izdržljivosti aktiviraju gen za PGC1 alpha u ljudskim mišićima i vrše adaptaciju na način da gen ima određenu ulogu u adaptivnom procesu i učinak metabolizma. U interakciji sa PPARg poseduje višestruku transkripcionu ulogu. Stvara direktnu vezu između eksternog fiziološkog stimulansa i regulacije mitohondrijske biogeneze a ujedno je i jedan od faktora u regulaciji određivanja vrste mišićnih vlakana. Pored toga on utiče da ta ista vlakana imaju i veću oksidativnu ulogu a pošto se većim delom aktivira prilikom vežbanja, menja i utiče na povećanje kapaciteta pluća (VO₂max). Ovaj protein je takođe uključen u kontrolu krvnog pritiska, regulaciju ćelijske ravnoteže holesterola i gojaznosti. U vežbama gde preovladava izdržljivosti PGC1 alpha određuje metabolizam laktata i vrši prevenciju od visokog nivoa laktata u krvi. Iskoristivost i efikasnost korišćenja laktata kao energije je determinisana ulogom ovoga gena, a poboljšava i aerobne sposobnosti. Sam gen je označen kao važan u ekspresiji značajnih funkcija za izdržljivost (Lippi i sar., 2009; Bouchard i Hoffman, 2011). PGC1 alpha identifikovan je kao regulatorni faktor uključen u koordinaciju i aktiviranje gena koji kodiraju proteine mitohondrija u više vrsti tkiva pa i u mišićima. Povećanje mitohondrijalne biogeneze, kapilarizacije, transporta i utilizacije lipida u skeletnim mišićima unapređuje kapacitete vežbanja tipa izdržljivosti. Ovaj adaptivni odgovor delom se može pripisati povećanju ekspresije proteina izazvanim treningom koji je uključen u transport i oksidaciju metaboličkih supstrata i ukupnom povećanju mitohondrijskog sadržaja. Osnovni proces odgovoran za ove ćelijske modifikacije dolazi delom od ukupnog delovanja promene u ekspresiji gena koji se javlja upravo kao odgovor na vežbanje. On sam po sebi nije vezan za DNK ali u interakciji sa transkripcionim faktorima deluje na ciljane gene. Tako njegovo delovanje u vezivanju sa specifičnim faktorima kao što su NRF1 i MEF2c može da uključi pojedine koaktivatore koji poboljšavaju transkripcione mehanizme. Ekspresija PGC1 alfa podstiče mitohondrijsku biogenezu u skeletnim mišićima i srčanom mišiću u istraživanju koje je sprovedeno na transgenetskim miševima. Kada je prisilno izazvana ekspresija ovoga gena, kod miševa, u mišićnom tkivu javlja se izrazito crvena boja, povećava se aktivnost sporog triponina i mioglobin gena odnosno povećava ekspresiju nekoliko gena koji su uključeni u već napomenutu aktivnost oksidativnog metabolizma. Zajedno svi ovi nalazi ukazuju da je povećana aktivnost i endogenog PGC1alpha gena vrlo važna za aktiviranje ostalih genetskih faktora koji su uključeni u oksidativni metabolizam u mišićima. Regulacija ovog esencijalnog molekula u toku vežbanja odnosi se pre svega na mitohondrijsku biogenezu pri vežbama izdržljivosti dok takav proces nije primetan pri treningu snage skeletnih mišića. Jedna studija je ukazala da preterana ekspresija ovoga gena može dovesti do mišićne atrofije.

5.5. PPAR - Receptor aktivacije proliferacije peroksisoma

PPAR je jedarni hormonalni receptor koji povezuje peroksisom proliferatore i kontroliše broj i veličinu peroksisoma proizvedenih od ćelije. PPAR posreduje u nizu bioloških procesa, a može biti uključen u razvoj više hroničnih bolesti, kao što su dijabetes, gojaznost, ateroskleroza i rak. PPAR delta je jedarni receptor kodiran PPAR delta genom. Visoko je izražen u debelom i tankom crevu, jetri i keratinocitima. Ovaj protein povezan je sa diferencijacijom, akumulacijom lipida, polarizacijom i migracijom keratinocita. PPAR delta agonista menja mehanizam snabdevanja energijom iz glukoze u lipide. Trening izdržljivosti može podići adaptivnu transformaciju mišićnih vlakana i dovesti do povećanja mitohondrijske biogeneze pokretanjem promena u ekspresiji gena. Pokazalo se da miš sa izraženim genom PPAR delta može kontinuirano da trči i do dva puta duže od ostalih miševa a to je postignuto ciljanom ekspresijom aktivnog oblika PPAR delta u mišićima, što pokreće prekidač za formiranje povećanog broja mišićnih vlakana tipa 1. Studije na životinjama ukazuju na ulogu u metaboličkoj adaptaciji, regulaciji metabolizma masnih kiselina, oksidaciji, ali i kod čoveka poboljšava trkačke sposobnosti u određenoj meri. Ova vlakna stvaraju sposobnost organizma da se odupre gojaznosti sa poboljšanjem metaboličkog učinka čak i u odsustvu vežbanja. PPAR-beta je uključen u metabolizam na način da povećava nivo VEGF gena i pospešuje mišićnu angiogenezu.

Pozitivno utiče na metabolizam masti 3 i 48 sati nakon treninga. Ima ulogu u regulaciji funkcije jetre, srca homeostazu glukoze, mitohondrijalnu biogenezu, srčanu hipertrofiju oksidativnu fosforilaciju, promenu funkcije mišićnih vlakana ka sporijim, regulaciju mitofusina kod mitohondrije. Ovaj hormonalni receptor podiže nivo izdržljivosti i pretpostavlja se da u u velikoj meri vrši adaptaciju na izdržljivost stoga ona kao motorička sposobnost je povezana sa ekspresijom ovoga gena (Bouchard i Hoffman, 2011; Lippi i sar., 2009).

5.6. NRF1 - Jedarni respiratorni faktor

Ovaj gen podstiče funkciju transkripcije koja aktivira ekspresiju pojedinih važnih metaboličkih gena, mitohondrijalnoj respiraciji, mitohondrijalnoj transkripciji DNK; reguliše ćeliski rast, a povezan je sa regulacijom prekomernog rasta neurita. NRF proteini su takođe važni za regulaciju antioksidativnog procesa metabolizma enzima tokom oksidativnog stresa. Bez sumnje za izdržljivost jedan od gena koji poboljšava respiratorni kapacitet i povećava brzinu produkcije ATP-a tokom vežbanja ali i pomaže srčanoj funkciji je NRF1. Jednim istraživanjem dokazana je povezanost NRF1 faktorom sa submaksimalnim kapacitetom i ventilacionim pragom. Uloga u mitohondrijalnoj biogenezi kao transkripcioni faktor pored mnogih drugih gena, NRF1 i 2 imaju udela u transkripcionoj kontroli višestrukog mitohondrijalnog gena uključujući Tfam. Tfam i njegova aktivnost se povećava kroz kontraktilnu aktivnost i vežbanjem

i predlaže pokretanje skupa mitohondrijalnih proteina sa treningom izdržljivosti. Svojim delovanjem u mitohondrijama i ćelijskoj interakciji na određeni način podstiče bolju izdržljivost organizma (Lippi i sar., 2009).

5.7. VEGF1 - Endotelni faktor rasta

Endotelni faktor rasta (VEGF) je signalni protein. Proizveden je od ćelija koje stimulišu vaskulogenezu i angiogenezu, a sastavni je deo sistema koji je zadužen za obnavljanje snabdevanja kiseonikom tkiva kada cirkulacija nije na zahtevajućem nivou. Pri povećanoj fizičkoj aktivnosti, potreba krvi se povećava za 6 do 8 puta u odnosu na stanje mirovanja (Vitošević, 2011), stoga je odgovor organizma na ovakav stimulans adaptacija krvotoka. Koncentracija ovoga faktora je veoma niska kod dijabetičara dok kod osoba sa bronhijalnom astmom zapaža se velika koncentracija. Kao funkciju ima kreiranje krvnih sudova tokom embrionalnog razvoja, stvaranje novih nakon povreda, kapilarizaciju mišića nakon vežbanja, stvaranja novih krvnih sudova koji zaobilaze blokirane. Njegovo prekomerno izražavanje može dovesti do vaskulanih oboljenja retine oka a kao faktor može da učestvuje i u rastu karcinoma. Zbog toga ukoliko je u većim koncentracijama, koriste se lekovi koji inhibiraju njegov rad. VEGF je potfamilija faktora rasta, specifične familije izvedenih iz trombocita. Oni su važni signalni proteini koji učestvuju u vaskulogenezi i angiogenezi. VEGF je ključni regulator fiziološke angiogeneze tokom embrionalnog razvoja tela. Označava se kao jedan od faktora koji dolazi do izražaja tokom vežbi izdržljivosti i dovodi se u vezu sa ovom sposobnošću zbog svoje uloge u kardiorespiratornom sistemu (Lippi, i sar., 2009; Bouchard i Hoffman, 2011). Ekspresijom ovoga gena kod sportista ostvaruje se bolje snabdevanje tkiva kiseonikom i nutritijentima, dok se zamor odlaže i poboljšava se produkcija energije to jest smanjuje se produkcija metabolita (Vitošević, 2011).

5.8. GYS1 - Gen za mišićnu sintezu glikogena

Proteini podsticani od strane ovoga gena imaju funkciju da od monomera glukoze putem niza reakcije, stvore molekule glikogena. Kao što i sam naziv gena govori, zadužen je za sintezu i regulaciju glikogena. Gen za mišićnu glikogen sintezu u ćelijama katalizira reakciju povezivanja molekula glukoze u glikogen, odnosno on pretvara višak glukoze u polimerni lanac koji se skladišti u obliku glikogena. Sinteza glikogena je centralna funkcija metabolizma glukoze i kod čoveka sinteza se odvija u mišićima i jetri uz dva različita izoenzima. Dok je jetrani izoenzim izražen samo u jetri, onaj mišićni je izražen i u drugim tkivima kao što su srce, bubreg, mozak. Prisutan je u krvi a najveća vrednost mu je nakon vežbanja. Ovaj gen je ključan u procesu glikogeneze. Aktivacija sinteze glikogena je pokrenuta kao odgovor na insulinsku stimulaciju dok adrenalin vrši inaktivaciju enzima. Nepožaljan efekat (PSSM – Polysaccharide Storage Myopathy) je zapažen kod konja na način da se glikogenezom akumulira velika količina

glikogena u mišićima što ih u jednoj meri oštećuje. Konji su posebno doprineli u proučavanju metaboličkih miopatija jer su uzgojeni za brzinu ili izdržljivost. Kod ovih životinja poremećaji bilo da se radi o energetske metabolizmu, ili mišićnoj funkciji su vidljivi, jer im se ne pruža mogućnost da budu neaktivni. Promene u metabolizmu glikogena i poremećaju funkcije GYS1, razvijaju mehanizam koji na kraju mogu dovesti do rhabdomiolize - oštećenja skeletnih mišića, a jedan od uzročnika ovoga poremećaja je i ekstenzivan fizički napor (overtraining sindrom). Ovaj gen se nalazi i na listi koja postavlja genetsku osnovu izdržljivosti zbog svoje višestruke uloge u metaboličkim procesima (Lippi, i sar., 2009; Bouchar i Hoffman, 2011; Bray i sar., 2009).

5.9. AMPD1 - Adenozin monofosfat deaminaza

AMPD1 gen sadrži uputstvo za sintezu enzima adenozin monofosfat dezaminaze koji u skeletnim mišićima učestvuje u proizvodnji energije neophodne za kontrakciju mišića. Deo je metaboličkog procesa koji pretvara šećere, masti i proteine u ćelijsku energiju. Tačnije, ovaj enzim pretvara molekule adenozin monofosfata (AMP) u molekule inozin monofosfata (IMP) u jednoj od faza proizvodnje energije u mišićnim ćelijama. Kao gen ima ulogu i procesima koji su vezani za izdržljivost (Lippi i sar., 2009) i mišićnu sposobnost. Povećanje adenozin formacija kod sportista što ukazuje na značajnost ovoga gena.

Specifična forma AMPD igra veoma važnu ulogu u regulaciji mišićnog metabolizma i određivanja energetske dopune. Bouchard i Hoffman, (2011) su kao jedan od genetskih markera značajnim za čovekove sposobnosti, postavili i AMPD1. Uloga enzima adenozin monofosfat deaminaza (AMPD) je definisana kao regulacija mišićne energije i metabolizma tokom intenzivnih i vežbi gde je neophona izdržljivost. Nedostatak ovoga gena se može odraziti na limitirajuće sposobnosti izdržljivosti, opadanje funkcionalnog kapaciteta, što nije slučaj sa sportistima visokog ranga što su ukazala i istraživanja na elitnim sportistima. Pronađeno je najmanje osam mutacija ovog gena koje dovode do nedostatka adenozin monofosfat dezaminaze. Posledica mutacije je sinteza nenormalnog enzima koji je kraći od normalnog i sadrži manje aminokiselina u polipeptidnom lancu. Takav enzim je nefunkcionalan što dovodi do bolesti koja se manifestuje kao slabost mišića ili kod nekih osoba bol u mišićima. Jedno istraživanje je ukazalo na to da AMPD1 gen je usko povezan ne samo sa energetske metabolizmom već i sa mišićnim sistemom jer njegova mutacija dovodi do slabosti i atrofije. Kod drugih ljudi, koji takođe imaju mutaciju ovog gena nikada nisu bili ispoljeni simptomi ovog oboljenja.

5.10. ADRB2 - Beta-2 adrenergički receptor

ADRB2 je uključen u nekoliko mehanizama značajnih za sposobnost izdržljivosti i istaknuti je kandidat na listi genetskih osnova ove sposobnosti (Lippi i sar., 2009). ADRB2 je visoko izražen u kardiovaskularnom sistemu, što se povezuje sa naprednim sposobnostima u sportovima izdržljivosti kroz poboljšanu arterijsku vazodilataciju. C alel ovoga gena je povezan sa vrhunskim atletičarima na duge staze kao i kod žena srednje dobi. ADRB2 ima značajnost kao gen koji je uključen u sposobnost izdržljivosti jer utiče na kardiovaskularni, respiratorni, mišićni sistem i metabolizam lipida i regulaciju prometa energije iz masnog tkiva. ADRB2 ima bronhodilatatorno i anaboličko delovanje, i ima anti upalno dejstvo. ADRB2 agonisti se koriste terapijski za lečenje astme zbog njihove moćne bronhodilatatorne aktivnosti. Tremor kao upadljivo nevoljno drhtanje celog tela, ekstremiteta ili određenih grupa mišića, usled brzog naizmeničnog grčenja je jednim delo pod uticajem ovoga gena. Iako su sve inhalacijske studije pokazale bronhodilatatorne akcije, različiti su učinci na fizičke performanse. Nakon udisanja terapijske doze salbutamola, ograničen broj studija pokazao je povećanje u izvođenju vežbe. Nekoliko studija koje su ispitivale učinak ostalih inhalacijskih ADRB2, takođe nisu pokazale uticaj na performanse, uprkos poboljšanju plućne funkcije. Međutim korišćenje ADRB2 agonista sportistima je zabranjeno od strane WADE, sa pojedinim izuzecima u terapijske svrhe. Beta 2 AR agonisti, uključujući salbutamol, salmeterol i formoterol, sposobni za sprečavanje upalnih posrednika puštenih iz mastocita. Ipak agonisti nemaju direktno anti upalno svojstvo, međutim postoje uverljivi dokazi iz osnovnih i kliničkih studija da ADRB2 agonisti u kombinaciji sa inhalacijskim steroidima omogućuju kontrolu astme, mnogo bolje nego sami agenti, podpomažući ovu sinergiju. Kada lokacija ADRB2 polimorfizma nije odgovarajuća ukazuje se na niži nivo sposobnosti za vežbanjem i mogućnost određenih srčanih komplikacija. Mutacija u ovom receptoru je povezana sa mnogim oboljenima srca, pluća i krvnih sudova (Williams, i sar., 2007).

5.11. HBB - Hemoglobin geni

HBB gen obezbeđuje informacije i instrukcije za pravljenje proteina pod nazivom beta globin. On je komponenta većeg proteina- hemoglobina koji je lociran u crvenim krvnim zrnima. Hemoglobin je sastavljen od četiri proteina dve subjedinice beta globina i dve subjedinice alfa globina. Svaki od ova četiri proteina je nosilac gvožđa, a jedna od uloga im je prenos kiseonika do ćelija. Sposobnost hemoglobina je da prenosi četiri molekula kiseonika (po jedan molekul na svaki protein). HBA1 je gen koji daje instrukcije za stvaranje alfa globina koji takođe ima ulogu u hemoglobinu. Sa manjom količinom beta globina hemoglobin ne može biti formiran što ima za posledicu manju količinu crvenih krvnih zrnaca, prenosnika kiseonika, a to opet vodi do oštećenja tkiva, slabijeg rasta, opadanje imunog sistema, slabiji endokrinalni metabolizam. Postoji više od 250 vrsti mutacija ovoga gena, a ona koja se odnosi na smanjenje

produkcije beta globina izazva talesemiju. Krucijalna uloga hemoglobina u izdržljivosti je njegovo povećanje i povećanje maksimalne potrošnje kiseonika koji je svakako parameter značajan za ovu sposobnost. Povećanje transportera kiseonika u krvi znači i bolju utilizaciju samoga kiseonika. Dokazano je da veća količina hemoglobina u krvi znači bolja adaptacija na promene ali ne i to da se veća količina kiseonika koristi. Jasno je da uloga boljeg protoka kiseonika u krvi znači za čovekovu sposobnost izdržljivosti pa je ovaj gen označen kao značajan sa stanovišta izdržljivosti (Bouchard i Hoffman, 2011; Lippi i sar., 2009). Posebno se ističu dva polimorfizma 551C/T i 16C/G kao elementi koji smanjuju „plaćanja“ izdržljivosti putem kiseonika.

5.12. PAS - Endotelni protein

Endotelni proteini su podsticani od strane gena EPAS1 koji je jedan od transkripcionih faktora regulisani od strane nivoa kiseonika. Ovaj geni ima ulogu u homeostazi kateholamina i veoma je značajan u očuvanju srčane funkcije tokom embrionalnog razvoja. EPAS1 izražava se u mikrovaskularnim endotelnim ćelijama, plućnim epitelnim ćelijama, srčanim miocitima i mozgu. EPAS 1 ima ulogu senzora sposobnog za integrisanje kardiovaskularne funkcije, energetskog odgovora, aktivnostima mišića i dostupnosti kiseonika u procesu adaptacije. On utiče i daje doprinos anaerobnom i aerobnom metabolizmu a time je njegova uloga značajna tokom trajanja pojedinih vežbi izdržljivosti. Mutacije u ovome genu su povezane sa poremećajem funkcije eritrocita, pulmonarnom hipertenzijom i hroničnom visinskom bolešću. Jedno zanimljivo istraživanje je sprovedeno na uzorku populacije stanovnika Tibeta, jer je prisustvo EPAS1 gena jedan je od vrlo važnih faktora zašto Tibetanci preživljavaju na tako velikim nadmorskim visinama. EPAS 1 stimuliše proizvodnju crvenih krvnih zrnaca, a time povećava koncentraciju hemoglobina u krvi. U zasebnoj grupi Tibetanaca koji žive na 4,200m, identifikovano je 31 EPAS1 SNP-ova u visokoj neuravnoteženosti povezanosti alela u genomu, koji su korelirali sa koncentracijom hemoglobina. Dakle endotelni proteini su elementi koji su uključeni u pojavu hipoksije. Uloga u hipoksiji i metabolizmu mu daje za pravo da se nađe na listi gena značajnih za izdržljivost (Lippi i sar., 2009).

5.13. CHRM2 - Muskarinski acetilholinski receptor

M2 muskarinski receptori su locirani u srcu, gde usporavaju brzinu srca do normalnog sinusnog ritma nakon stimulatornog dejstva simpatičkog nervnog sistema, putem usporavanja brzine depolarizacije. Uloga ovoga receptora u sportu značajna je sa gledišta oporavka i srčanom odgovoru na vežbanje i vreme posle vežbanja. Oni takođe redukuju kontraktilne sile srčanog mišića, i umanjuju provodnu brzinu atrioventrikularnog čvora (AV čvor). Nemaju efekta na kontrakcione sile ventrikularnog mišića, već se njihova uloga odnosi na inhibiciju. CHRM2 je potencijalni modifikator frekvencije srca kod sedentarnih zdravih osoba nakon treninga

izdržljivosti. M2 muskarinski receptori deluju putem Gi receptora, koji uzrokuju smanjenje cAMP koncentracije u ćeliji, i generalno dovodeći do inhibitornih efekata. Prema istraživanjima ovaj gen doprinosi boljoj sposobnosti izdržljivosti (Bouchard i Hoffman, 2011; Bray i sar., 2009; Lippi i sar., 2009).

5.14. OSTALI GENETSKI ELEMENTI - VDR, COL5A1, NOS3, CKMM, ATP1A2, MSTN, MLCK

Pored gena koji se navode kao veoma važni sa obzirom na ulogu i funkciju u izdržljivosti, jedan određeni broj genetskih elemenata je takođe uključen u ovu sposobnost. Oni se kao faktori pojavljuju u pojedinim istraživanjima ali nisu u dovoljnoj meri dovedeni u vezu sa kardiovaskularnim, ili nekim drugim sistemom koji pomaže adaptaciji organizma na izdržljivost. Svakako da su ovi genetski elementi uzeti u razmatranje u novijim istraživanjima i svakako da su markirani, ali još su u povelju potvrđivanja hipoteza o njihovoj ulozi. Zbog svega toga, neophodno je da se na njih skrene pažnja jer u budućim kontekstima genetske osnove izdržljivosti, sigurno će biti više reči o njima.

VDR – Vitamin D receptor i ovaj gen podstiče hormone za funkciju D vitamina kao transkripcioni faktor.

Vitamin D ima važnu ulogu u adaptaciji na vežbanje tipa izdržljivosti, imuni sistem, gustinu kostiju. Takođe je uključen u metabolizmu i regulaciju minerala.

COL5A1 - Kolagen tipa 5 alfa 1 je sastavni dio većine vezivnih tkiva, uključujući hrskavicu. Kolagen je protein iz familije koji podstiču vezivanje i podršku održavanju tkiva kao što su mišići, ligamenti, kosti. Njegova uloga u izdržljivosti odnosi se na to da se ekspresijom ovoga gena dobija na mišićnoj efikasnosti što ima za posledicu bolje i efikasnije iskorišćavanje mišićne sile. Na taj način autori su u istraživanjima napravili vezu sa izdržljivošću.

NOS3 – Uloga u adaptivnim kapacitetima srca i povezanost sa izdržljivošću.

CKMM – Kreatin kinaza mišićni gen. Povezuju ga sa izdržljivošću. Proteini podsticani od strane ovoga gena su citoplazmatični enzimi koji su uključeni u ćelijsku energetska homeostazu, a povezuju ga i sa nivoom maksimalne potrošnje kiseonika (Rivera i sar., 1998).

ATP1A2 - Protein koji je kodiran ovim genom pripada familiji transportnih ATPaza. Ima ulogu u stvaranju i održavanju elektrohemijskog odnosa Na/K jona u plazmi ćelijske membrane. Dovode se u vezu sa izdržljivošću.

MSTN – Gen za miostatin je jedan od najviše istraženih genetskih elemenata. Miostatin je protein iz familije faktora rasta. Primarno se miostatin produkuje u skeletnim mišićnim ćelijama, cirkuliše kroz krv i limfu i deluje na mišićno tkivo, usporavajući razvoj mišićnih sistem ćelija. Dokazano je da inhibira i kinazu koja prouzrokuje mišićnu hipertrofiju kroz sintezu proteina. Prema tome, miostatin deluje na dva načina: inhibišući mišićnu diferencijaciju i inhibišući sintezu proteina. Mutacija koja smanjuje produkciju funkcionalnog miostatina dovodi do porasta mišićnog tkiva. Pokazalo se da genetski gubitak MSTN-a rezultirati dramatičnim povećanjem mišićne mase na više vrsta, uključujući i ljude, a inhibicija aktivnosti miostatina u miševa dokazano značajno povećava rast mišića i mišićne snage. Mišićna hipertrofija javlja se i kod deteta koje nosi mutacije u obe kopije miostatin gena. Istraživanja na ljudima pokazuju da su genski polimorfizmi miostatina povezani sa većom koštanom mineralnom gustinom. Iako su glavne posledice blokiranja aktivnosti miostatina u hipertrofiji vlakana tipa 2, delovanje na vlakna tipa 1 takođe je poznato nakon virusne isporuke genske ekspresije konstruisane za miostatin propeptid, koji je inhibitor signalizacije miostatina.

MLCK - Miozinska kinaza lakog lanca je multifunkcionalni enzim koji igra važnu ulogu u regulaciji mišićne kontrakcije (Lippi i sar., 2009).

6. GENSKI DOPING

Hiljadama godina, ljudi su upotrebom različitih lekovitih biljaka i nekih hemijskih supstanci tražili način kako da poboljšaju svoje zdravlje i psihofizičke sposobnosti. Eduardo de Rose, počasni predsednik Internacionalne federacije sportske medicine, je trenutak kada Eva daje jabuku Adamu protumačio kao prvo dopingovanje. U raznim dokumentima se navodi postojanje više od 700 lekova različitog porekla u Kini i Indiji u periodu pre nove ere. Misli se da su sportisti tokom takmičenja u staroj Grčkoj i Rimu koristili vina, pečurke i opijate kako bi stekli prednost u odnosu na svoje konkurente. Tako je Galen je primetio da su gladijatori koji su koristili pečurke i biljne čajeve bili u prednosti u odnosu na njihove protivnike u arenama.

Reč doping verovatno potiče od holandske reči “doop”, što je ime alkoholnog pića koje su koristili Zulu ratnici u cilju povećanja njihovog junaštva u borbi. Termin je ušao u upotrebu na prelazu XX veka i prvobitno se odnosio na ilegalno drogiranje trkačkih konja. Praksa poboljšanja sportskih sposobnosti kroz unos stranih supstanci ili drugih veštačkih sredstava, međutim, stara je koliko i sam takmičarski sport.

„Pobeda po svaku cenu“ je moto koji je postojao u davnoj prošlosti, a postoji i danas u savremenom sportu. Nema velike razlike između sportista nekada i sada, i među jednim i drugima su bili oni koji su bili spremni da uzmu supstance za koje nisu sigurni kako deluju na njihov organizam, sa idejom da će na taj način steći prednost.

Tokom istorije sporta postoji nekoliko prelomnih momenata za koje se smatra da su uticali na pojavu sve učestalijeg korišćenja i proizvodnje supstanci koje su mogle da dovedu do poboljšanja sportske sposobnosti i do što boljeg rezultata sportista. Svakako najvažniji momenat u istoriji sporta je obnova modernih Olimpijskih igara od strane Barona Pjera de Kubertena (Baron Pierre de Coubertin). Filozofija Barona de Kubertena „važno je učestvovati a ne pobediti“ bila je jedan od razloga što dopinga u sportu nije bilo tako mnogo i što je učestalost korišćenja doping sredstava bila na veoma niskom nivou. Biciklisti su recimo u tom periodu koristili vino u kombinaciji sa kokainom pod nazivom *Vin Mariani* koje je napravio hemičar sa Korzike Anđelo Mariani (Angelo Mariani).

Tokom protekle 4 decenije lista zabranjenih supstanci je prošla kroz nekoliko različitih perioda u kojima su se koristile različite vrste supstanci za koje se smatralo da mogu da dovedu do poboljšanja sportskih sposobnosti.

1. Prvi period, od nastanka modernih Olimpijskih igara do ranih 1970-ih, poklapa se sa upotrebom lekova čija je efikasnost maksimalna ako se lek upotrebljava neposredno pre ili čak tokom takmičenja. To je slučaj sa stimulansima, narkoticima i kokainom.

2. U drugom periodu, u doping se uključuju one supstance kao što su na primer anabolički steroidi koji zahtevaju kontinuiranu upotrebu tokom dužeg vremenskog perioda da bi bili efikasni. Ovaj period takođe označava prelaz iz dopingovanja na takmičenju, na pažljivo planiran doping izvan takmičenja što vodi u proces sistematskog dopinga.

3. Treći period prati razvoj farmaceutske industrije, i dovodi do zloupotrebe peptidnih hormona uključujući, ali ne ograničavajući se na eritropoetin, hormon rasta i gonadotropine. Upotreba supstanci koje povećavaju sportsku sposobnost koji pripadaju klasi peptida i glikokortikoida dovelo do razvoja novih laboratorijskih metoda za njihovu detekciju.

4. Četvrti period se odnosi na korišćenje genskog dopinga. Smatra se da je genski doping sledeći korak u potrazi za nečim što će poboljšati sportsku sposobnost.

Genetski (genski) doping predstavlja vrstu dopinga koja se zasniva na genetskoj (genskoj) terapiji, koja uključuje upotrebu modifikovanog genetskog materijala. Ona se zasniva na dodavanju ili menjanju gena koji se nalazi u ćeliji. Genska terapija je još uvek u eksperimentalnoj fazi mada ima i onih koji smatraju da se ova vrsta dopinga uveliko koristi u elitnom sportu. Oko genske terapije vlada veoma podeljeno mišljenje, sa jedne strane su naučnici koji rade na njenom daljem razvoju i koji naglašavaju veliki potencijal i korisnost ovakve terapije, dok sa druge strane postoji veliki broj kritičara koji to sve osporavaju, iskazuju svoju zabrinutost i koji ukazuju na moralnu i etičku stranu dosadašnjeg ali i budućeg istraživanja u ovoj oblasti.

Naši geni se sastoje od hemijske supstance DNK (dezoksiribonukleinska kiselina), i ona sadrži informacije po kojima se stvaraju supstance u našem telu tako da ljudski genom ustvari predstavlja "plan" na osnovu koga je napravljen ljudski organizam. DNK predstavlja veoma dug lanac koji čine četiri aminokiseline A, C, G, i T. Dok sa jedne strane geni - DNK sadrže informacije, sa druge strane proteini omogućuju rad i razvoj organizma na osnovu tih informacija. Neki od proteina regulišu rast i razvoj organizma, dok su drugi vezani za regulaciju raznih procesa koji se odvijaju u samom organizmu. Takođe mnogi proteini regulišu rad drugih proteina. Kodirani delovi DNK sadrže informacije koje ćelije koriste za proizvodnju specifičnih proteina prilagođenih njihovoj potrebi kao i njihovu količinu. Vezivanjem različitih regulatornih proteina u genima, može se uticati na dalji razvoj gena, odnosno može se regulisati gen. Genska terapija je prvenstveno razvijana za potrebe lečenja bolesti kao što su anemija, distorzija mišića, periferne vaskularne bolesti, nasledne bolesti, itd. Genska terapija ima i fokus na lečenje povreda uz pomoć "faktora rasta" koji stimulišu i ubrzavaju proces zarastanja (ozdravljenja).

Budući da proizvodnja proteina zavisi od aktivnosti gena pošto kodirani delovi gena sadrže informacije za proizvodnju i regulisanje proteina, može se postići proizvodnja veće

količine određenog proteina tako što će se izmeniti genski zapis (informacije) i samim tim direktno uticati na regulaciju gena. Jedan od načina povećanja proizvodnje određenog proteina postiže se tako što se izvadi određeni kodirani deo gena i umesto njega stavi drugi kodirani deo, koji je aktivniji od prethodnog i koji se na kraju injekcijom ubrizga u organizam. Ovim postupkom postiže se regulacija gena, odnosno direktno se utiče na proizvodnju određenih proteina koji mogu pospešiti veći i brži razvoj samog organizma. Smatra se da se ovakvim postupkom postiže rast i razvoj tkiva (mišića) što dovodi do povećanja snage i mnogo bržeg oporavka od povreda. Takođe se smatra da je genski doping nemoguće ili mnogo teže otkriti u odnosu na neke druge metode dopinga.

Međutim postavlja se moralno i etičko pitanje koje se odnosi na upotrebu i dalji razvoj genske terapije naročito kad se uzme u obzir činjenica da su u sportu najčešće zloupotrebljavane baš one stvari koje su prvenstveno napravljene da pomognu sportistima pri lečenju bolesti, oporavaku, itd. Genska terapija nesumnjivo može predstavljati veliki korak u napred, kad je u pitanju lečenje bolesti, ali sa druge strane genetski doping može vrlo ozbiljno ugroziti integritet sporta.

7. GENETIČKI MARKERI RIZIKA ZA NASTANAK SPORTSKIH POVREDA

Povrede su sastavni deo sporta, kako profesionalnog tako i rekreativnog. Kada se osvrnemo na broj sportskih povreda 70-tih godina prošlog veka, primetićemo da je danas taj broj višestruko uvećan. Amatersko ili profesionalno bavljenje sportom je često povezano sa brojnim sportskim povredama. Predispozicija za nastanak sportskih povreda kao i sposobnost oporavka od povreda su faktori koji ograničavaju optimalni učinak sportiste. Ova saznanja su posebno važna za napredak mladih sportista, jer nastanak povreda drastično može smanjiti vreme provedeno u treningu. Posvećivanje pažnje genetičkim faktorima koji su povezani sa sportskim povredama bi moglo uticati na mere preventiva tj. smanjenje rizika od teških telesnih povreda i njihovo adekvatno tretiranje. Dva glavna tipa povreda koja su proučavana u vezi sa genetičkim rizikom su potresi mozga i povrede ligamenata. APOE je najčešće proučavan gen u vezi sa kontuzijom i blagom traumatskom povredom mozga. Gen za APOE ima tri izoforme (aleli $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, i $\epsilon 4$) a njegov alel $\epsilon 4$ je u zadnjih par godina dovođen u vezu sa Alchajmerovom bolešću. Na osnovu ove pretpostavke, nekoliko grupa istraživača je počelo da proučava povezanost alela $\epsilon 4$ sa povećanim rizikom od traumatske povrede mozga i do danas još nije jasno ustanovljen uzrok. Promotorska varijanta APOE gena (G-219T) je povezana sa traumatskim povredama kod sportista i to sa tri puta većim rizikom za nastanak povreda kod sportista sa TT genotipom u odnosu na GG genotip.

Kada su u pitanju povrede ligamenata, kolagen je primarna strukturna komponenta tetiva i ligamenata dok MMP3 i TNC utiču na interakciju između tetiva i ekstracelularnog matriksa. Kod sportista genetska predispozicija za povećan rizik od povreda ligamenata i tetiva je pod kontrolom dva različita gena COL1A1 i COL5A1 i njihovih varijanti. Česta sportska povreda, upala Ahilove tetive je češća kod nosilaca varijante rs679620 u genu za MMP3 u kombinaciji sa varijantom rs12722COL5A1 u genu za COL5A1.

8. GENETIKA I RASA

U poslednje vreme čini se da postoji snažna rasna dominacija u određenim sportovima. U trčanju na duge distance Kenijci (81% ih dolazi iz plemena Kelenjin) i Etiopljani (većina iz plemena Oromo) uverljivo su dominantni i drže većinu svetskih rekorda. Krije li se tajna njihovog uspeha u geografskom položaju, genima, prehrani, treningu, životnom stilu ili je u pitanju ipak kombinacija svega zajedno?



Slika 5. Kenijski trkač na duge distance

Većina kenijskih i etiopijskih trkača dolazi sa iste visoravni, Great Rift Vally, koja je u proseku visoka 2.000m, a proteže se i do 4.500m. Mnogi veruju da je ovde reč o dobrim genima, dok se manje pažnje poklanja njihovom načinu treniranja i ostalim spoljašnjim faktorima.

Jedna od razlika između „crnih” i „belih” atletičara koje nam pokazuju studije je u visini i telesnoj težini. Crni trkači su u proseku 5cm niži i 12kg lakši, imaju 2cm duže donje ekstremitete, koji su u potkolenici duži za 1cm. Takođe trkači s tih područja imaju znatno veće aerobne kapacitete od konkurenata rođenih na visini mora što se lako može objasniti nadmorskom visinom na kojoj su rođeni.

Za duge distance i sportove izdržljivosti imamo tri osnovne stvari koje utiču na rezultat, a to su: maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2 max), tolerancija na laktate i ekonomičnost trčanja. Kad se rodite na velikoj nadmorskoj visini imate već samim time predispozicije za intenzivnije treninge, ali to nisu stvari koje se ne mogu istrenirati.

Postoje tako studije koje ne pokazuju nikakvu razliku u VO_2 max kod trkača istočne Afrike i Evrope. Tu se, dakle ne krije odgovor na pitanje jesu li su crni trkači zaista genetski

dominantniji, jer i u Evropi postoje ljudi s odličnom potrošnjom kiseonika (između 71 i 85 ml/kg/min), ista je stvar s tolerancijom na laktate i ekonomikom trčanja. Studije pokazuju da nema neke velike razlike između vrhunskih trkača sa roga Afrike, Evrope ili Australije u te tri stvari.

Takođe, poznato je da se njihov način pristupa treningu potpuno razlikuje od ostalih. Oni treniraju intenzivnije i kraće te 50-60% treninga odrade s frekvencijom od 90% MHR ili većom, konstantno rade uzbrdice, mesec do dva godišnje uopšte ne treniraju, imaju potpuno drugačiju ishranu.



Slika 6. Trkači na kratke distance (sprinteri)

Većina sportista zapadnoafričkog podneblja čini se rođenima za sportove koji zahtevaju brzinu. Istraživanja su pokazala da je za to uz sve spoljašnje faktore zaslužno i nekoliko bioloških faktora. Prvi je veći procenat brzokonstrujućih mišićnih vlakana koja su odgovorna za brze, eksplozivne, mišićne kontrakcije (do sada nije dokazano da se sporokonstruirajuća vlakna mogu preći u brzokonstruirajuća dok je obrnuto moguće). Takođe genetska istraživanja su pokazala da 70% Jamajčana ima jak oblik ACTN3 gena koji pospešuje proizvodnju proteina u mišićima i njihov rad, posebno kad je reč o eksplozivnoj snazi. Pa ipak, samo neki od njih postaju vrhunski atletičari.

Ipak ne postoje čvrsti dokazi koji bi ukazali na to da su crni sportisti genetski superiorniji već tajna njihovog uspeha leži u načinu života, pristupu sportu, motivaciji, ostalim kulturološkim i socijalnim faktorima.

9. OMICS TEHNOLOGIJE ZA DETEKCIJU GENSKIH MARKERA VEZANIH ZA FIZIČKU AKTIVNOST

Molekularne tehnike za detekciju velikog broja markera iz mnogo uzoraka (popularno nazvane "omics" tehnologija) u poslednjih dvadesetak godina se primenjuju u istraživanjima vezanim za sportske aktivnosti i vežbanje. Dva glavna pristupa koja se sada rutinski primenjuju za izučavanje genetskih varijacija povezanih sa sportskim učinkom su GWAS studije i Next Generation Sequencing (NGS) (Kerksick i sar., 2015). GWAS studijama se istražuje ogroman broj varijacija na velikom broju uzoraka. Na ovaj način je prikupljen ogroman broj podataka koje je potrebno organizovati u baze, zatim statistički obraditi i interpretirati na pravi način. U bazi GWAS studija se nalazi i više od sto studija koji se odnose na istraživanja povezana sa sportom. Genetsko sekvenciranje postaje sve dostupnije i cena sekvenciranja celog genoma je manja od 1000 dolara. Određivanje pojedinih varijanti je još mnogo povoljnije, ali interpretacija ostaje veliki problem, u čemu bioinformatička analiza ima ključnu ulogu (Kerksick i sar., 2015). Ispunjenje velikih očekivanja u sportskoj nauci i medicini od Athlome projekta, velikog kolaborativnog naučnog projekta koji je započeo 2015. i u koji je uključen veliki broj ispitanika i koji je zasnovan na GWAS studijama, zavisiće u najvećoj meri od bioinformatičke interpretacije kompleksnih podataka koji će se skupiti brojnim analizama tokom ovog projekta. Ovi rezultati bi mogli doprineti brojnim novim saznanjima u genetici i genomici sporta i vežbanja.

10. GENETIČKI TESTOVI ZA PREDIKCIJU SPORTSKOG TALENTA I UČINKA

Konsenzus među genetičarima koji istražuju sport i vežbanje je da dosadašnji naučni rezultati genetičkih testova nisu pouzdana osnova testova za identifikaciju talenta, predispozicije za određeni sport, predviđanje adaptacionih procesa sportiste i odgovora na određeni trening, individualnu preskripciju vežbanja ili predispoziciju za povrede pri vežbanju (Webborn i sar., 2015). Zaključeno je takođe da genetički testovi, koji su dostupni na tržištu za predikciju sportskog talenta kod dece, nisu naučno zasnovani, pored toga sto su i moralno problematični. Dodatno je naglašeno, da čak i u slučajevima kada dete poseduje izuzetan sportski talenat, treba obratiti pažnju i na druge talente koje dete poseduje i tako sprečiti da genetički testovi ograniče izbor aktivnosti kod dece. Fajnberg je 1980. uveo termin prava na otvorenu budućnost dece, koji podrazumeva niz moralnih prava u koje spada i pravo deteta da bude zaštićeno od prava roditelja i staratelja da u njegovo ime donose važne životne odluke i na taj način ograniče detetovu budućnost i pre nego što je samo sposobno za samostalne odluke. Na temelju genetskog testiranja deca se mogu usmeriti prema sportu koji njima najviše odgovara, i u kojem će ostvariti svoj potencijal. Postavlja se više pitanja, poput šta učiniti sa onom decom koja su negativno selektirana, tj. ima li trening smisla ukoliko rezultat nije vrhunski sportista? Ako je mladi sportista svestan da mu nedostaje genetski potencijal za određeni sport, hoće li se njime baviti, ne očekujući da će postati poznati, vrhunski sportista? Hoće li doći do ranije specijalizacije deteta sportiste zbog toga što je trener saznao „poželjan“ genetski profil? Hoće li trening postati prisila od strane trenera ili roditelja? Može li kod nekog deteta uticaj spoljnjih faktora, kao što je škola, porodica, društvo, vršnjaci i saigrači, a i motivacija i psihološka stabilnost deteta presuditi bez obzira na (ne)talenat? Prednost genotipa ne vodi uvek do vrhunskih rezultata, budući da razni psihološki i spoljašnji faktori i dalje utiču na ekspresiju gena. Sportski uspesi su takođe rezultat dugotrajnog intenzivnog treninga, a povoljan genotip nije dovoljan za stvaranja prvaka. U najboljem slučaju, genetsko i ostale vrste testiranja koje se sprovode u okviru selekcije, mogu pomoći pri identifikaciji pojedinaca sa povoljnim fiziološkim, morfološkim i psihološkim karakteristikama, one sa većim kapacitetom prilagođavanja na trening i manjim rizikom od povređivanja.

Uprkos ovakvim stavovima stručnjaka, evidentiran je stalan porast testova koji se nude direktno potrošačima, pre svega roditeljima, sportskim trenerima i klubovima, za koje se tvrdi da je moguće ustanoviti sportski talenat kod dece. Najnovijim istraživanjima je utvrđeno da 39 kompanija ima u ponudi genetske testove za koje se tvrdi da mogu da utvrde sportski talenat i predispozicije za sport kao i sklonost ka povredama u sportu (Webborn i sar., 2015). Standardizacija dijagnostičkih protokola nije usuglašena i manje od 25% laboratorija poseduje potrebne standarde kvaliteta, a testovi se često razlikuju po opsezima, ceni i načinu uzimanja uzorka. Za preko 50 testova nije moguće utvrditi koje genetske markere testiraju. Najveći broj testova je zasnovan na analizi polimorfizma R557X u genu za ACTN3.

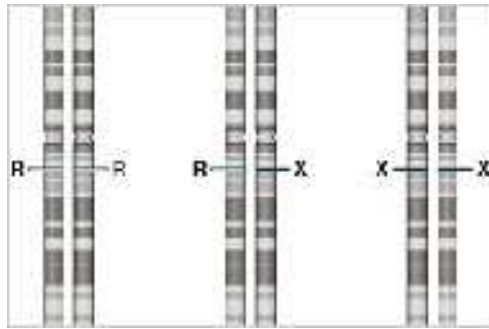
Druga najčešće testirana varijanta je I/D polimorfizam u genu za ACE. Broj polimorfizama koje određuju ovi testovi je od 1 do 27, u proseku šest (Webborn i sar., 2015). Naučna javnost smatra da se dosadašnja saznanja u ovoj oblasti uglavnom pogrešno tumače zbog komercijalnih razloga. Takođe preporuke i zakonske regulative za testove koji se nude direktno potrošačima, i to ne samo vezano za sport nisu usaglašene. Zbog svega izloženog ne može se tačno predvideti kada će naučna saznanja u genetici sporta preuzeti primat tradicionalnim pristupima koji obuhvataju fiziološke i antropometrijske testove koji se sada rutinski primenjuju (Webborn i sar., 2015).

Pre skoro 8 godina u New York timesu izašla je ponuda dostupan od 1-og decembra u USA. Kompanija Genetic Technologies iz Australije nudi ACTN3 test za utvrđivanje sportskih gena kod male dece. Test je \$149 i u Americi se nudi preko privatne kompanije Atlas, koja je u vlasništvu bivšeg kondicionog trenera sa Univerziteta u Nebrasci (Lincoln). Test je veoma jednostavan jer zahteva samo uzimanje primeraka pljuvačke iz usta. Rezultati se dobijaju u roku od 3 nedelja. Rezultati testa stižu kao neka vrsta sertifikata u kome je naznačena genetska prednost, da li je to u sprint, power and strength sports (sportovi koji se zasnivaju na brzini, snazi i jačini), endurance sports (sportovi izdržljivosti) ili activity sports. Takođe dobija se edukacioni materijal koji sugerise najprikladnije sportove za vaše dete i koji put treba pratiti kako bi dete dostiglo svoj potencijal. Cilj ovakvog testa je da roditelji koji žele mogu saznati za kakve sportove su im deca predodređena: speed and power sports (kao što je sprint, fudbal) ili endurance sports kao što je na primer maraton, ili kombinacija njihova.

Link je uspostavljen između ACTN3 gena i pomenutih atletskih mogućnosti u naučnom radu objavljenom 2003. godine. Ovo bi moglo da bude veoma popularan test u Americi jer roditelji bi hteli da znaju za kakav sport njihova deca su predodređena jer je to put do koledža stipendija ili do karijere u nekim od profesionalnih sportova. Normalno postoje i skeptici koji kažu da je ovakav test beskoristan još uvek, kao što je reko dr Theodore Friedman inače direktor University of California-San Diego Medical Center koji još kaže da je to mogućnost da se prodaje nova verzija zmijskog ulja, tigrove masti itd. On jednostavno misli da je suviše rano da se donesu ovakvi zaključci jer treba još puno istraživanja da se urade, pa tek onda da se test ponudi javnosti. Njegovo mišljenje je da nije sve tako crno-belo niti je samo jedan gen u pitanju. dr Stephen M. Roth koji je direktor jedne od laboratorija na University of Maryland's School of Public Health, kaže da ideja da je samo jedan ili dva gena zaslužna za Michael Phelps-ove i Usain Bolts-ove sveta je kratkovida jer se radi tu o kombinaciji bar 200 gena. On kaže da su ovakvi testovi bitni na elitnom nivou takmičenja jer takvi sportisti bi mogli da pomoću ovakvog testa kroje vežbe koje odgovaraju njihovom tipu tela.

U naučnom radu iz 2003. godine naučnici su razmatrali gensku kombinaciju oba roditelja. Tip R od gena ACTN3 daje instrukcije telu da proizvede protein, alpha-actinin-3 koji se nalazi u mišićima koji se brzo pokreću. Ovi mišići su sposobni za jaku i brzu kontrakciju koja

je neophodna u speed and power sports. X tip ovog gena sprečava produkciju proteina alpha-actinin-3. Studija je zasnovana na posmatranju 429 elitnih sportista od kojih 107 su bili sprinteri. 50% od 107 sprintera su imali dve kopije R tipa tog gena. Niti jedna od posmatranih ženskih sprintera nije imala dve kopije X tipa ovog gena. Svi muški sportisti su imali bar jednu kopiju R tipa. 25% od elitnih endurance sportista imaju 2 kopije X tipa što znači da su ljudi sa dve kopije X tipa skloni endurance sportovima.



Slika 7: Prikaz homozigota RR, heterozigota RX I homozigota XX kod ACTN3 gena.

Dr Carl Foster koji je direktor jedne laboratorije na Univesritetu u Wisconsin-u -La Crosse kaže da je bolje da pustimo decu na sledeci test: poređati ih sa školskim drugovima u liniju i pustiti ih da trče, pa šta bude neka bude.

11. GENETIČKO TESTIRANJE KAO OSNOVA PREPORUKE ZA FIZIČKU AKTIVNOST U CILJU PREVENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Lipoproteinska lipaza (LPL) ima centralnu ulogu u metabolizmu lipoproteina. LPL je odgovorna za hidrolizu triglicerida (TG) u lipoproteinima plazme i nastanak slobodnih masnih kiselina koje se mogu koristiti kao izvor energije u mišićima ili se deponovati u vidu masti u adipocitima. Smanjenje aktivnosti LPL dovodi do povišenih vrednosti triglicerida (TG) i smanjenih vrednosti HDL holesterola koji predstavljaju faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB). Stoga, nosioci mutacija koje smanjuju LPL aktivnost imaju povećan rizik za njihov nastanak. Gen za LPL se svrstava i u gene koji su značajni za fitness fenotip. Brojne studije navode da treninzi izdržljivosti stimulišu LPL aktivnost. Povišena aktivnost LPL u mišićima posle treninga predstavlja adaptivnu prednost koja olakšava snabdevanje mišića energijom i povećava oksidativni kapacitet koji je povezan sa visokim laktatnim pragom koji je karakterističan za elitne sportiste u sportovima izdržljivosti. Analizirajući suplemente namenjene izdržljivosti atletičara Antonio i Stout navode da je mehanizam delovanja kolostruma kao suplementa posredstvom faktora rasta nalik insulinu, koji stimuliše aktivnost LPL i inhibira insulinску aktivnost u ćelijama masti povećava metabolizam masti i povećava nivo slobodnih masnih kiselina u krvi koje su potrebne za trening izdržljivosti.

Iz literature je poznato da je delecija u genu za LPL, LPL S447X, njegova trunkirana varijanta u kojoj nedostaju dve poslednje aminokiseline povezana sa povišenom enzimskom aktivnošću LPL, pa se može pretpostaviti da bi nosioci ove varijante u genu za LPL mogli biti uspešniji u sportovima izdržljivosti. Istraživanja su pokazala da je LPL PvuII polimorfizam povezan sa izdržljivosti trkača na duge staze. Test zasnovan na sinergetskom efektu mutacija u genu za LPL bi bio važan prognostički parametar za osobe sa naslednom disfunkcijom LPL, a isto tako i za bolesnike kod kojih je smanjena aktivnost ovog enzima posledica dejstva lekova, za procenu rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. On bi predstavljao osnovu preporuke za fizičku aktivnost, koja povećava aktivnost LPL, smanjujući rizik za nastanak KVB. Poznavanje LPL mutacionog statusa bilo bi od značaja kod bolesnika pre početka terapije lekovima koji inhibiraju aktivnost LPL kao što je tamoksifen, nesteroidnim antagonistom estrogena, koji je u vrlo širokoj upotrebi još od 1970. kao adjuvans u hormonskoj terapiji primarnog kancera dojke. Nepovoljan lipidni profil kod HIV pozitivnih, a "highly active anti-retroviral therapy" (HAART) naivnih, se još više pogoršava posle HAART tretmana. Polazeći od podataka brojnih studija može se zaključiti da bi bilo vrlo važno i odrediti varijante u genu za HAART kod bolesnika sa kaheksijom koji imaju smanjenu aktivnost LPL, kao i prilikom korišćenja oralnih kontraceptiva, kortikosteroida, diuretika, betablokatora.

Prethodna istraživanja su pokazala da aerobni trening stimuliše produkciju prirodnih autoantitela koja imaju protektivnu ulogu kod kancera dojke i prostate, usporavaju progresiju bolesti kod HIV pozitivnih osoba, pa se fizička aktivnost može preporučiti kao suportivna terapija i ovim bolesnicima.

12. ZAKLJUČAK

Bez dobre genetike nema vrhunskih rezultata, ali isto tako bez odgovarajućih spoljašnjih uticaja – treninga, genetika je samo neiskorišćeni potencijal koji smo nasledili od svojih roditelja. Tako da možemo da zaključimo da su za sportski uspeh značajni i genetika i spoljašnji uticaji. Poznavanje genetičkog profila koji utiče na sportski učinak je važan korak u razvijanju metoda za identifikaciju sportskog talenta. Genetikom je uslovljen veliki broj faktora značajnih za sportski uspeh. Tako da uprkos tome što osoba ima dobru genetiku u smislu razvoja motoričkih sposobnosti, takođe geni i spoljašnje okruženje utiču na psihološke karakteristike te ličnosti, fiziološke, morfološke od kojih će takođe zavisiti uspeh u sportu, a koji će taj uspeh podržati ili onemogućiti. Do sada je identifikovano preko 200 genetičkih markera u vezi sa fizičkom aktivnošću. U cilju napretka u sportskoj genomici potrebno je kompleksne podatke, koji se zahvaljujući napretku tehnika u molekularnoj biologiji, prikupljaju u ogromnom broju i kratkom vremenu obraditi na pravi način. To će biti omogućeno jedino pravilnom bioinformatičkom interpretacijom. U sadašnjem trenutku, primena testova na bazi genetičkih informacija za detekciju talenta za sport ili preporuka za personalizovani trening u cilju postizanja najboljeg sportskog učinka nije naučno opravdana. Takođe treba naći rešenje i za sve etičke probleme u vezi sa ovakvim testiranjem kod dece.

LITERATURA

1. Bouchard, C., & Hoffman, E. P. (2011). Genetic and molecular aspect of sport. Baltimore: Wiley-. blackwell.
2. Bray, M.S., Hagberg, J.M., Perusse, L., i sar. (2009). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2006–2007 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41, 35–73.
3. Chagnon, Y. C., Allard, C., & Bouchard, C. (1984). Red blood cell genetic variation in Olympic endurance athletes. *Journal of Sports Sciences*, 2(2), 121-129.
4. Costa, A., Silva, A. J., Breitenfeld, L., Marques, M.C., Marinho, D., Garrido, N, i saradnici (2008). ACE genotype and critical velocity in elite swimmers. *Archivos de Medicina del Deporte*, XXVI(129), 34.
5. Diklić, V., Kosanović, M., Dukić, S., & Nikoliš, J. (2001). *Biologija sa humanom genetikom*. Beograd: Grafopan.
6. Đorđević-Nikić, M. (2004). *Doping u sportu*. Beograd: Studio Plus.
7. Kerksick, C.M., Tsatsakis, A.M., Hayes, A.W., Kafantaris, I., & Kouretas, D. (2015). How can bioinformatics and toxicogenomics assist the next generation of research on physical exercise and athletic performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(1), 270-278.
8. Lippi, G., Longo, U. G., & Maffulli, N. (2009). Genetics and sports. *British medical bulletin*, 93, 27–47
9. Milanović, D., & Šalaj, S. (2015). Nove tehnologije rada u vrhunskom sportu. U V. Findak (ur.), *Zbornik radova*, 24, 34-44.
10. Montgomery, H. E., Marshall, R., Hemingway, H., i saradnici (1998). Human gene for physical performance. *Nature*, 393, 221–222.
11. Puthuchear, Z., Skipworth, J. R., Rawal, J., Loosemore, M., Van Someren, K., & Montgomery, H. E. (2011). The ACE gene and human performance. *Sports medicine*, 41(6), 433-448.

12. Rivera, M. C., Jain, R., Moore, J. E., & Lake, J. A. (1998). Genomic evidence for two functionally distinct gene classes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 6239-6244.
13. Schneider, W. (1997). The impact of expertise on performance: illustrations from developmental research on memory and sports. *High Ability Stud*, 8, 7–18
14. Tucker, R., & Collins, M. (2012). What makes champions? A review of the relative contribution of genes and training to sporting success. *British Journal of Sports Medicine*, bjsports-2011.
15. Vaeyens, R., Güllich, A., Warr, C. R., i sar. (2009). Talent identification and promotion programmes of Olympic athletes. *J Sports Sci*, 27, 1367–80.
16. Vitošević, B. (2011). Genska Terapija I Njena Implikacija U Sportu. *Sportlogia*, 7(1), 71–79.
17. Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., Ashley, E., Byrne, N., Camporesi, S., Collins, M., Dijkstra, P., Eynon, N., Fuku, N., Garton, F.C., Hoppe, N., Holm, S., Kaye, J., Klissouras, V., Lucia, A., Maase, K., Moran, C., North, K.N., Pigozzi, F., & Wang, G. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *British Journal of Sports Medicine*, 49(23), 1486-1491.
18. Williams, A. G., Wackerhage, H., Miah, A., Harris, R. C., & Montgomery, H. E. (2007). Genetic Research and Testing in Sport and Exercise Science: BASES Position Stand. Leeds, British Association of Sport and Exercise Sciences.
19. Yang, N., MacArthur, D.G., Gulbin, J.P., Hahn, A.G., Beggs, A.H., Eastal, S., North, K. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 73, 627–631.