

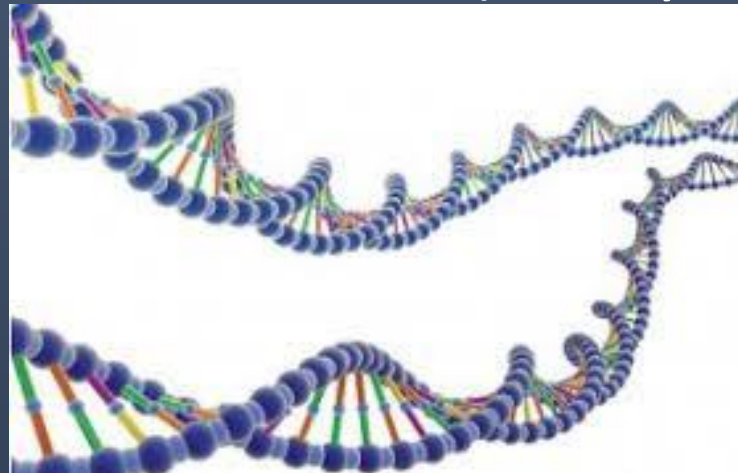
Fyziologie zátěže

Genetika

MUDr. Kateřina Kapounková, Ph.D.

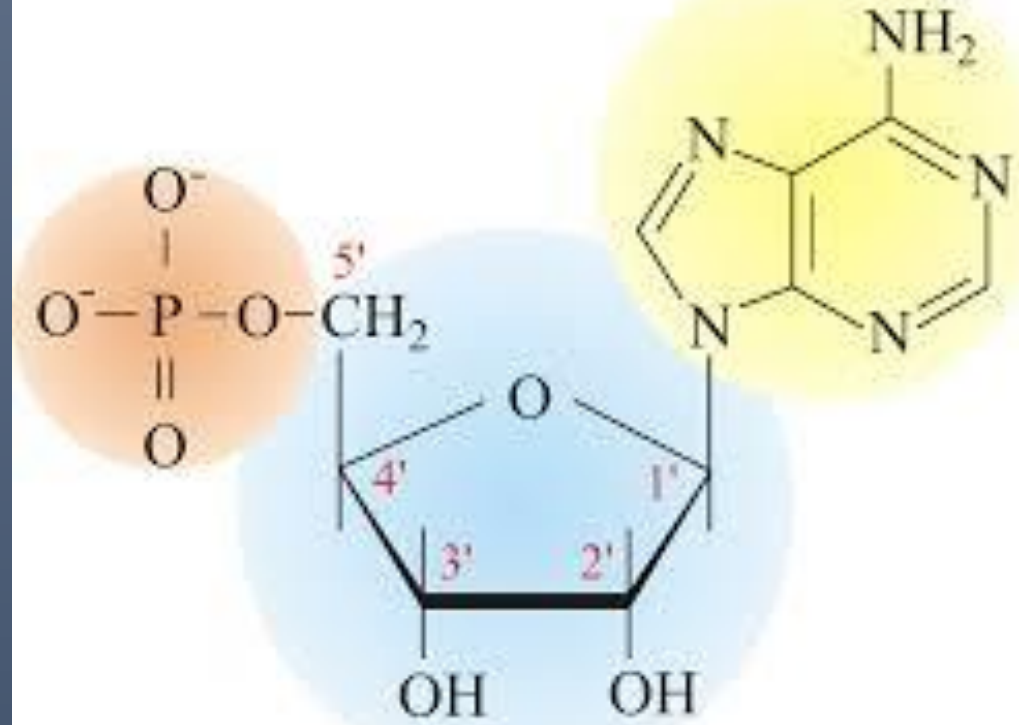
Genetika a genomika

- Poprvé termín **genetika** navržen v roce 1906 virologem W. Batesonem pro nový obor biologických věd, zabývající se studiem dědičnosti
- Termín **genom** poprvé použitý v roce 1920
- Pojem **genomika** použit v roce 1987 = nový obor analyzující genom jako celek , zabývá se strukturním uspořádáním a funkčním významem všech genů
- Každá z asi 80 bilionů buněk dospělého člověka nese ve svém jádře **program udržitelnosti života**. Ten uložen v molekulách DNA (deoxyribonukleová kyselina)
- Jednotlivé pokyny programu jsou zapsány v jednotkách - **genech**



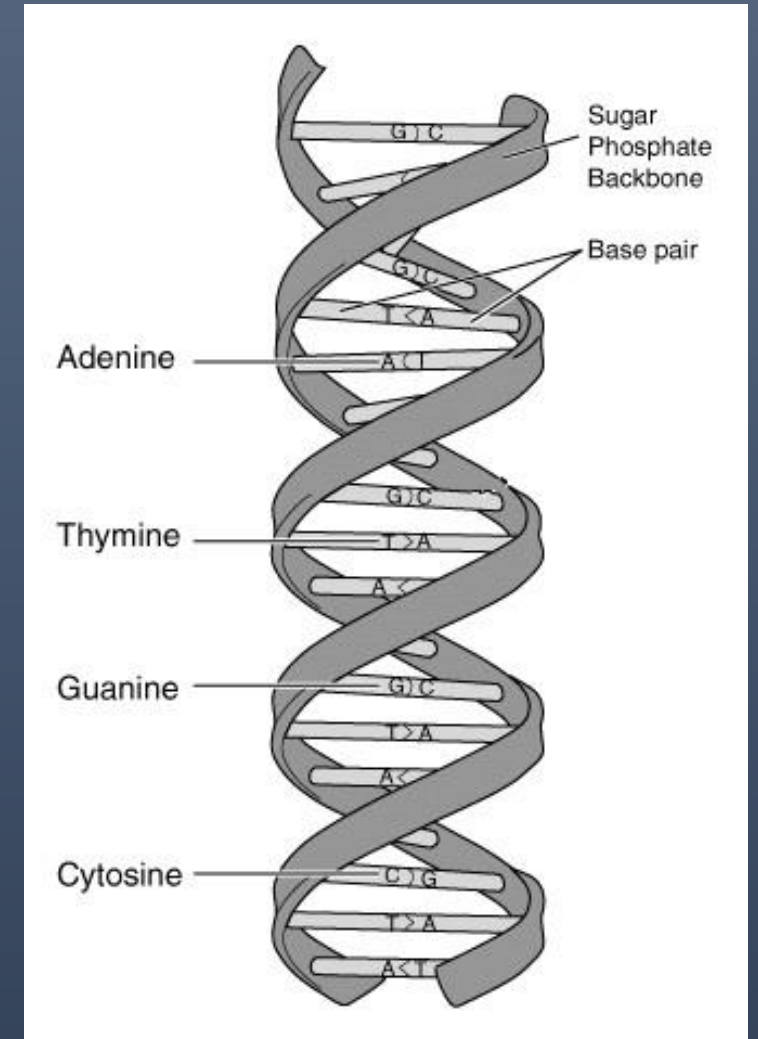
DNA

- Nese genetickou informaci
- Základní jednotkou molekul DNA je **nukleotid**
- Nukleotid je tvořený 3 částmi:
 - a, zbytek kyseliny fosforečné
 - b, cukerné zbytky
 - c, zásaditá látka – báze
- Báze: **adenin (A), cytosin (C), guanin (G), tymin (T)**
- **Základní vlastnost DNA**- schopnost kopírovat a vytvářet tak z jedné DNA molekuly dvě= **replikace**
- Molekuly DNA se vyskytují v podobě 2 vláken do sebe omotaných - dvoušroubovice



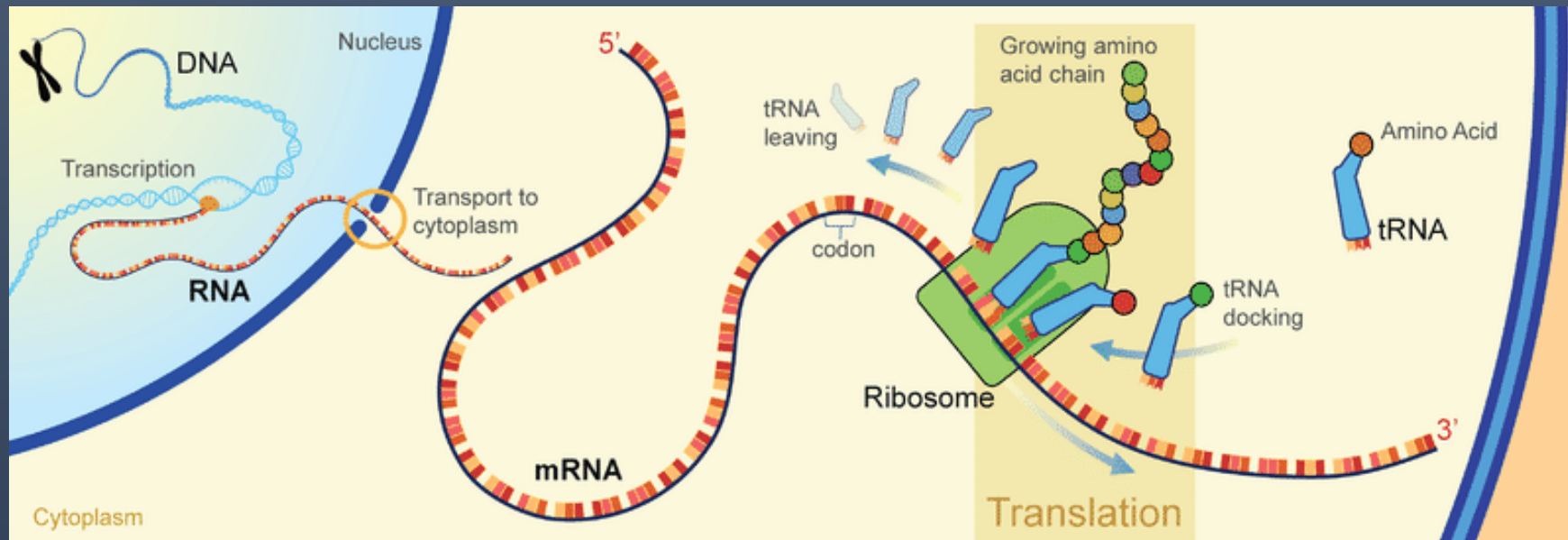
DNA - pokračování

- Jedno vlákno kóduje informaci- druhé vlákno je k němu komplementární (podobně jako zip)
- Komplementaritu zajišťuje skutečnost, že se spolu párují vždy písmena: G-C
T-A
- Při kopírování DNA se vlákna od sebe oddělí
- **RNA**(ribonukleová kyselina) – další druh důležitých molekul, také obsahují čtveřici písmen (jen místo T obsahuje **uracil – U**)



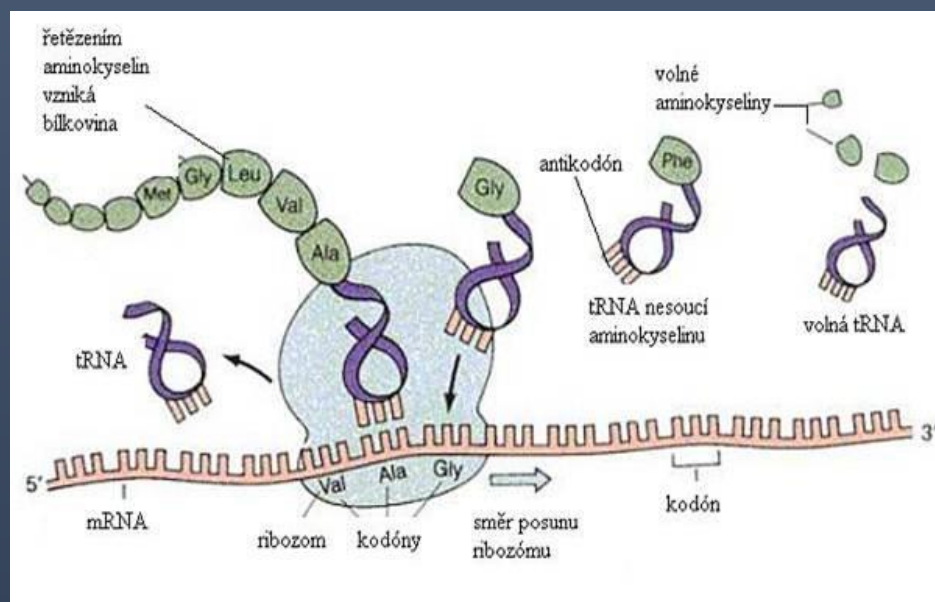
RNA

- Uplatňuje se ve všech procesech realizace genetické informace
- **Druhy RNA:**
 - **mRNA**(mediátorová RNA)- funguje jako poslíček, nesoucí přepis genetické informace z místa uložení DNA do místa tvorby proteinů (ribozomy) - **transkripce** (přepis musí být upraven, aby byl vhodný jako instrukce pro tvorbu proteinů – sestřihán na kratší zprávu = editace RNA

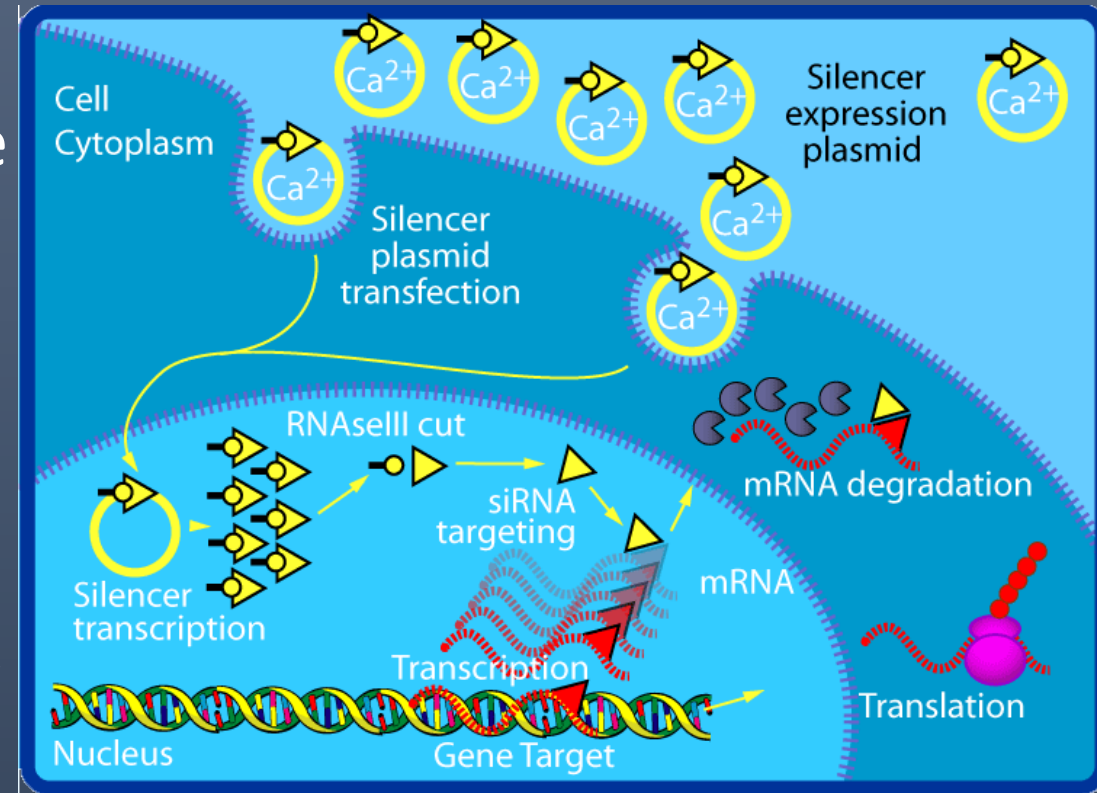


RNA- pokračování

- **rRNA**(ribozomální RNA) – součástí ribozomů
- **tRNA**(transferová RNA) – zajišťuje dopravu aminokyselin do místa syntézy proteinů (ribozomy); krátké molekuly s cca 80 nukleotidy, každá molekula tRNA nese určitou aminokyselinu a ta se přicvakne na mRNA – **translace**- vznik nového proteinu



- Informace nesená mRNA je čtena po trojicích písmen RNA = **tripletech**, na ně se vážou svými komplementárními triplety (antikodony) molekuly tRNA
- v posledních letech objeveny velmi krátké molekuly RNA (asi 20 písmen). **Např. siRNA, piRNA, tasiRNA, easiRNA** – plní různé funkce v buňce při realizaci genetické informace (například jsou schopny zabránit vzniku mRNA, rozdělit mRNA na kousky, zablokovat výrobu proteinů v ribozomech,...)- předpokládá se, že vznikly jako obranné nástroje chránící buňku před nepřátelskými molekulami nukleových kyselin (virová DNA nebo RNA)



Gen, genom

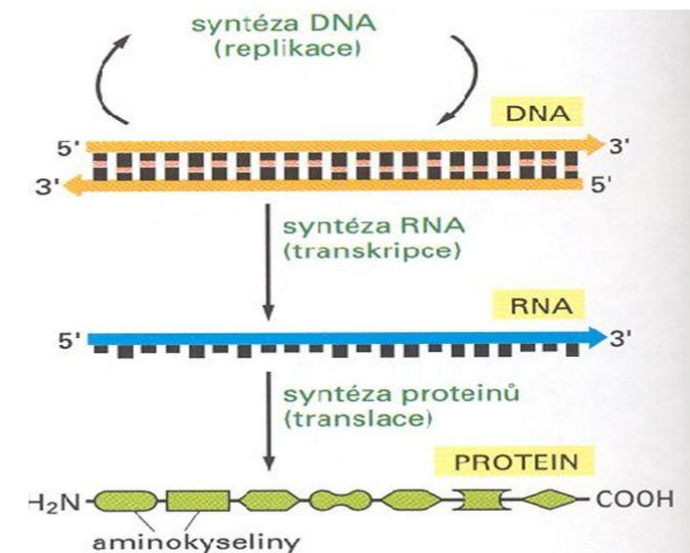
- **Gen** = základní jednotka genetické informace, konkrétní úsek DNA
- **Alela** = různé verze jednoho genu, některé geny mají širokou škálu alel, v rámci jednoho živočišného druhu mohou existovat populace s různými alelami jednoho genu. Alela je genotypickou variantou genu
- **Genom** = celková genetická informace určitého organismu
- Postup genetické informace

DNA

RNA

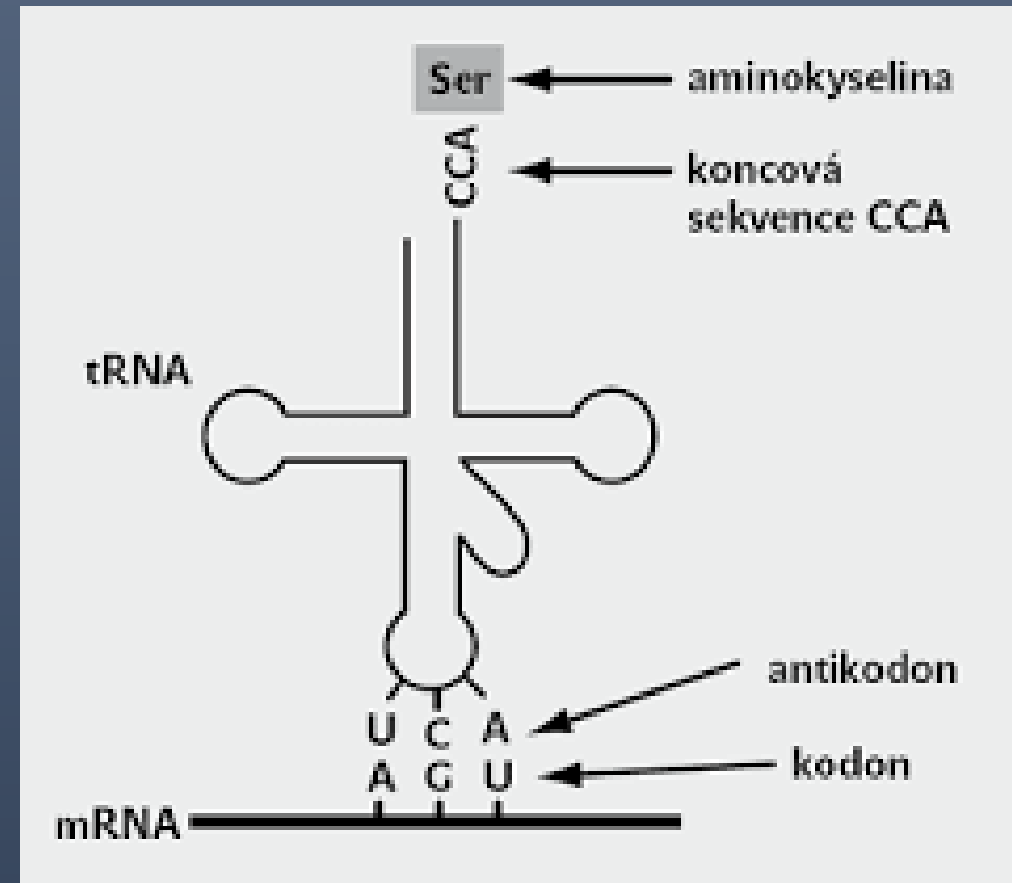
protein

Schema exprese genetické informace

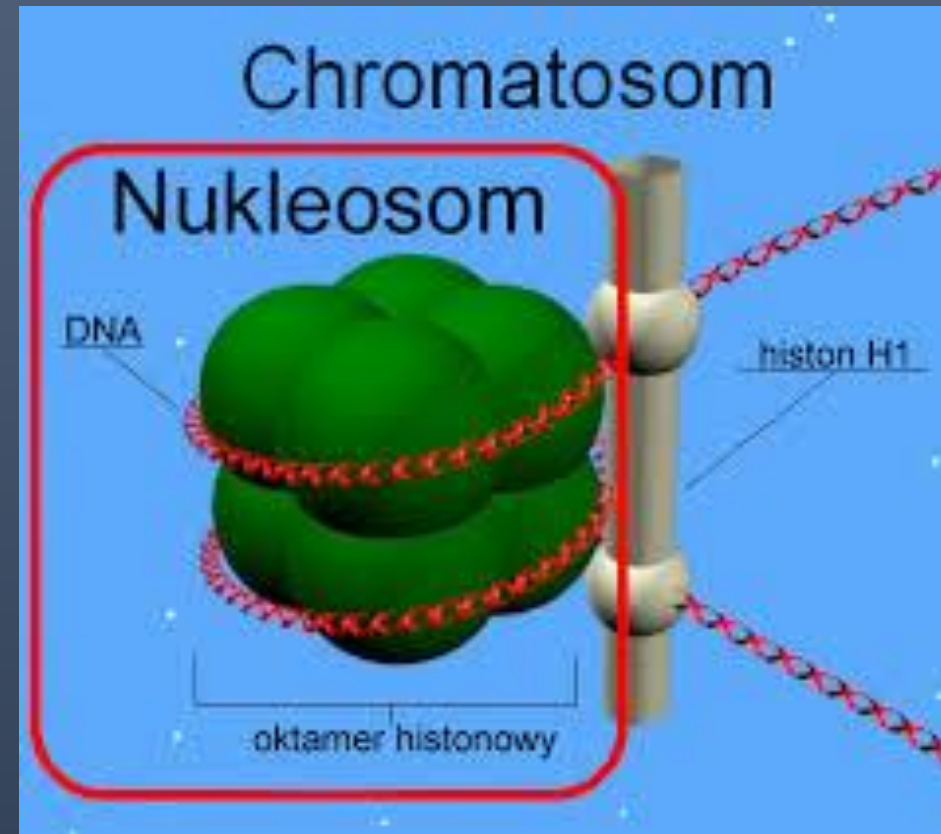
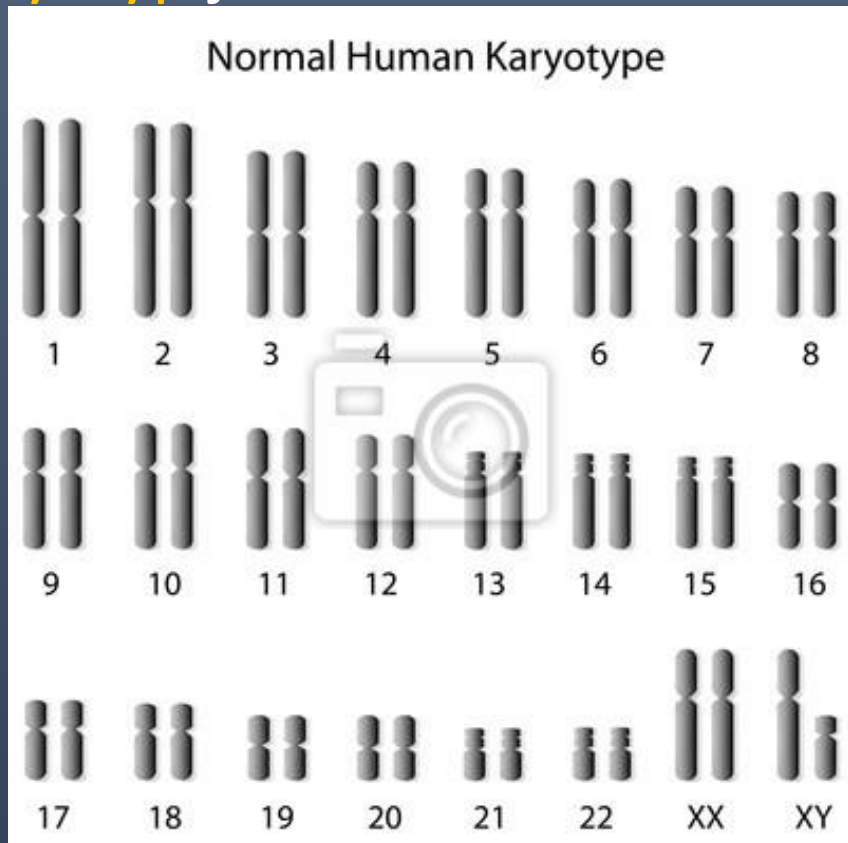


Vznik a vývoj genetického kódu

- **Kodon**- trojice písmen DNA(nukleových bází), respektive RNA kódující jednu aminokyselinu
- Kodonů je celkem 64 ($=4^3$), kodon je postaven tak, že některé AMK jsou kódovány větším počtem trojic písmen
- Kód prošel evolučními změnami, první pořadí AMK v proteinech bylo náhodné a o úspěšnosti Výsledných proteinů rozhodovalo, jak ob stojí v přirozeném výběru
- Nejstarší AMK snad byly tedy alanin a glycin



- **Genotyp** = specifická sekvence DNA pro určitý gen
- **Fenotyp** = specifický fyzický znak vyplývající z genotypu
- **Chromozom** = skládá se z DNA a histonů (bílkoviny podílející se na výstavbě chromatinu)
- **Karyotyp** je soubor všech chromozomů v buněčném jádře (24 chromozomů)

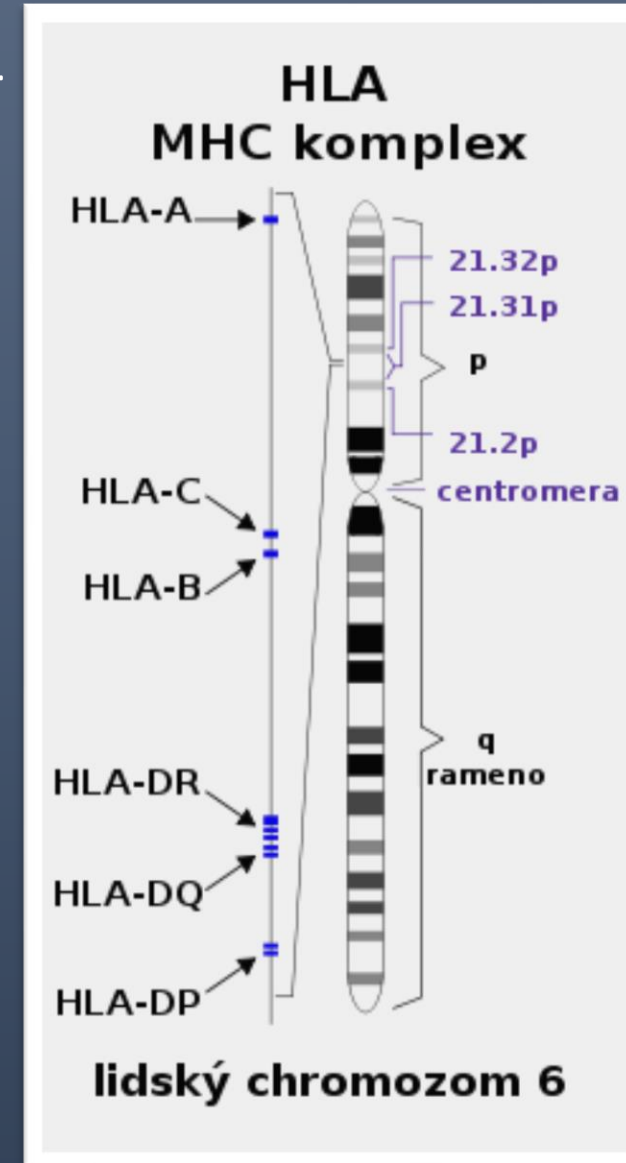


Lidský genom

- Normální **genom** se skládá asi z 3 miliard DNA
- Rozdělen na **24 typů chromozomů** (22 autosomálních a 2 heterosomálních chromozomů X a Y) a mnoha menších mitochondriálních chromozomů
- **Mitochondrie** byly původně volně žijící bakterie a až v průběhu evoluce se staly součástí eukaryotických buněk (část své původní genetické informace odevzdaly jádru buňky, část ztratily a část si ponechaly) – proto mají odchylky v genetické informaci oproti jádru
- Lidský genom obsahuje asi **20 000-30 000 genů**, ale kódující segmenty DNA genů zaujmají asi jen 2% (zbytek se předpokládá, že je DNA, která geny neobsahuje)

Genetická mapa sportovní výkonnosti

- První studie molekulárně-genetických znaků u sportovců v roce 1968 běže OH v Mexiku (studie se zúčastnilo 1 265 sportovců – zkoumaly se alelické varianty genů s funkcí v krevním systému)
- Projekt **genetické mapy** člověka, hledající fenotypy spojené s výkonností a zdravotní kondicí začal **v roce 2000** (stále nedokončený projekt)
- Neustále přibývá počet nalezených genů (respektive úseků chromozomu), které mají vliv na výkonnost
 - rok 2000 - známo **29 loků**
 - rok 2004 - známo **142 loků**
 - rok 2009 - známo **239 genů**
- Před zařazením do mapy musí gen nebo lokus být doložen alespoň jednou studií



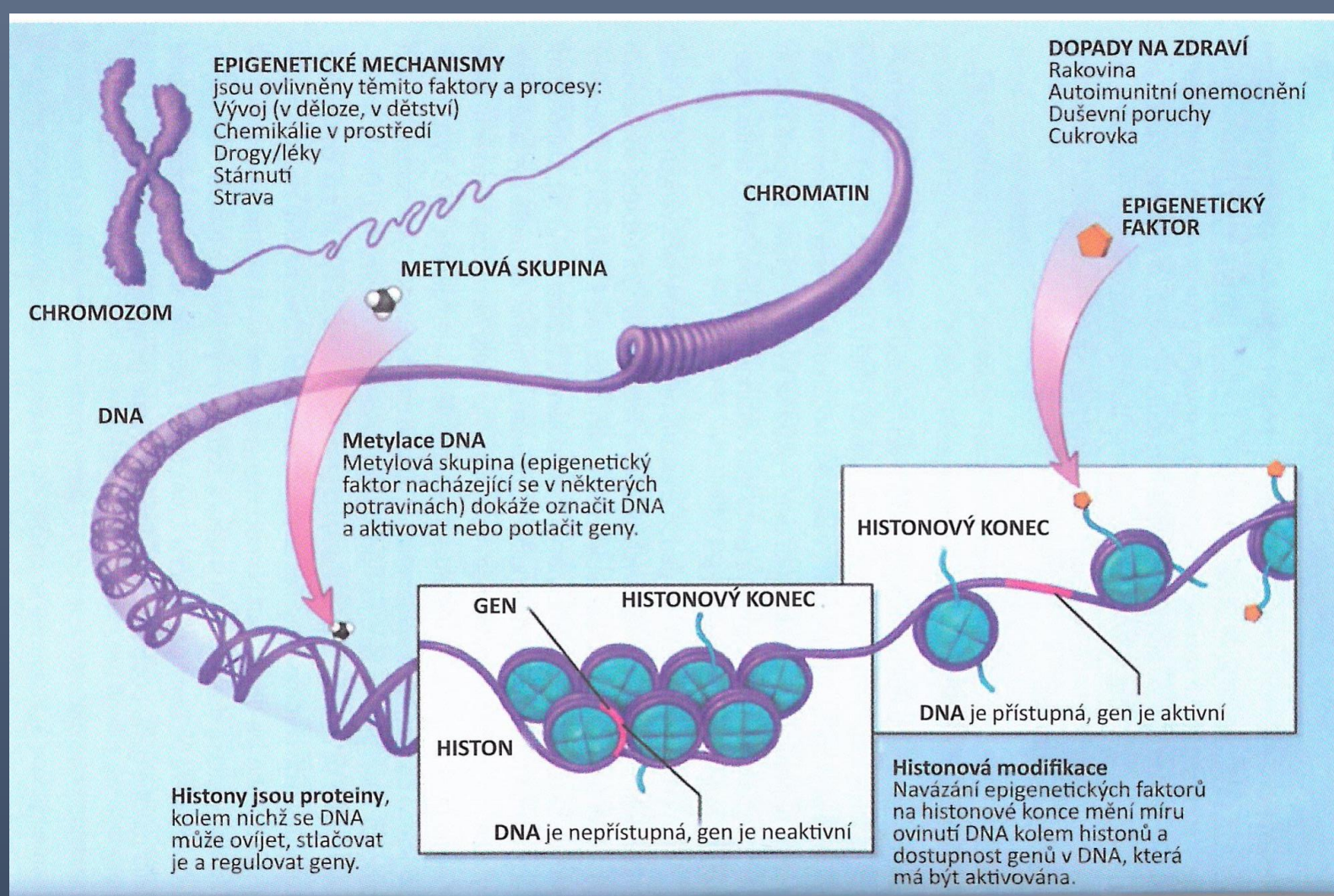
Dědičnost a principy dědičnosti

Míra vlivu genetických faktorů na:

- **aerobní výkon** a kardiorespirační funkce je asi 40-60%
- **anaerobní výkon** asi 50-90%
- **svalovou sílu** asi 30-70%
- **velikost srdce** asi 20-30%

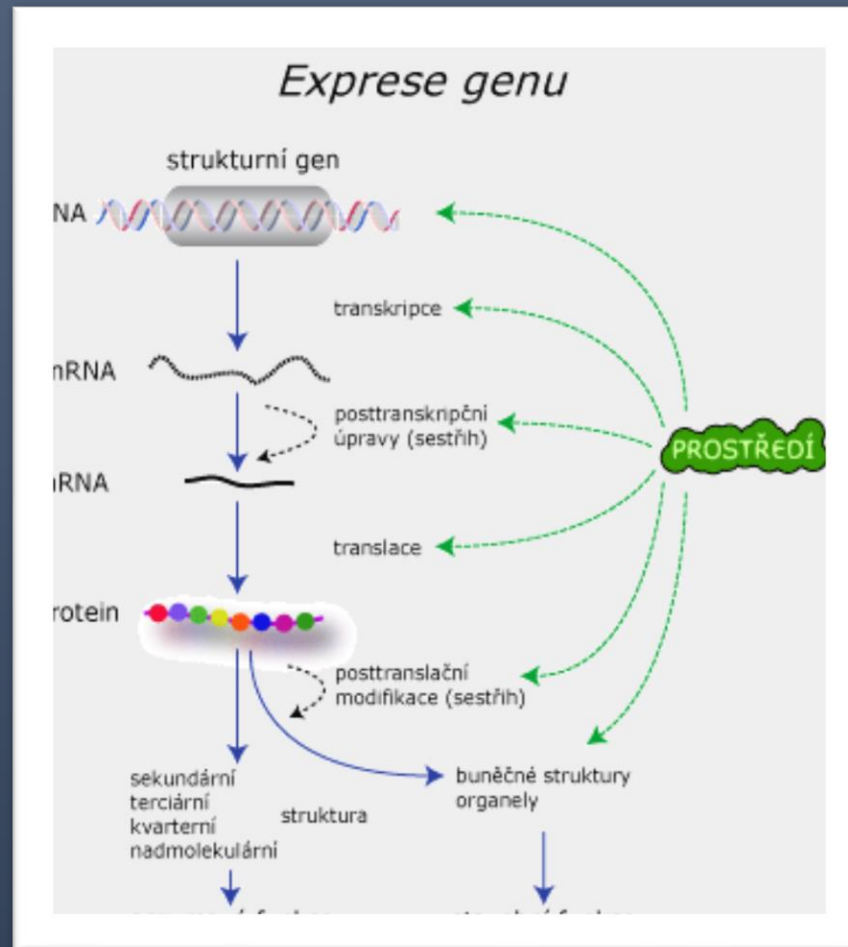
Dědičnými změnami v aktivitě genů se zabývá **epigenetika**

Epigenetický model – lze ovlivnit kód DNA a tím i expresi genu (existuje řada typů epigenetických modifikací – nejprobádanější je **metylace DNA**)



Metylace DNA – dojde k napojení metylové skupiny (CH_3) k DNA a to často v místě počátku genu, tím se zabrání proteinu, který by aktivoval gen v činnosti a k aktivaci genu nemusí dojít = úprava exprese genu → tato informace může být přenesena na potomka!

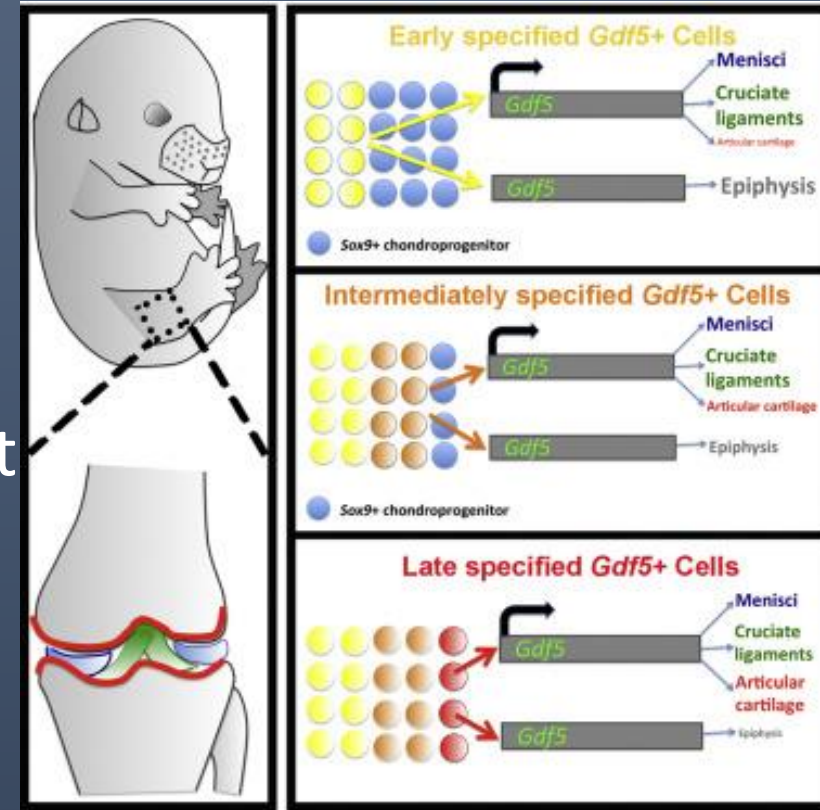
- Pravidelná pohybová aktivita ovlivňuje expresi genů (tedy zapnutí nebo vypnutí), příklad cvičení způsobuje metylace DNA v celém genomu lidské tukové tkáně a tím ovlivňuje metabolismus adipocytů
- Tréninkový program neovlivní pořadí písmen, ze kterých je DNA složena, ale ovlivní expresi genů a to i u našeho potomka



Vybrané „sportovní geny“

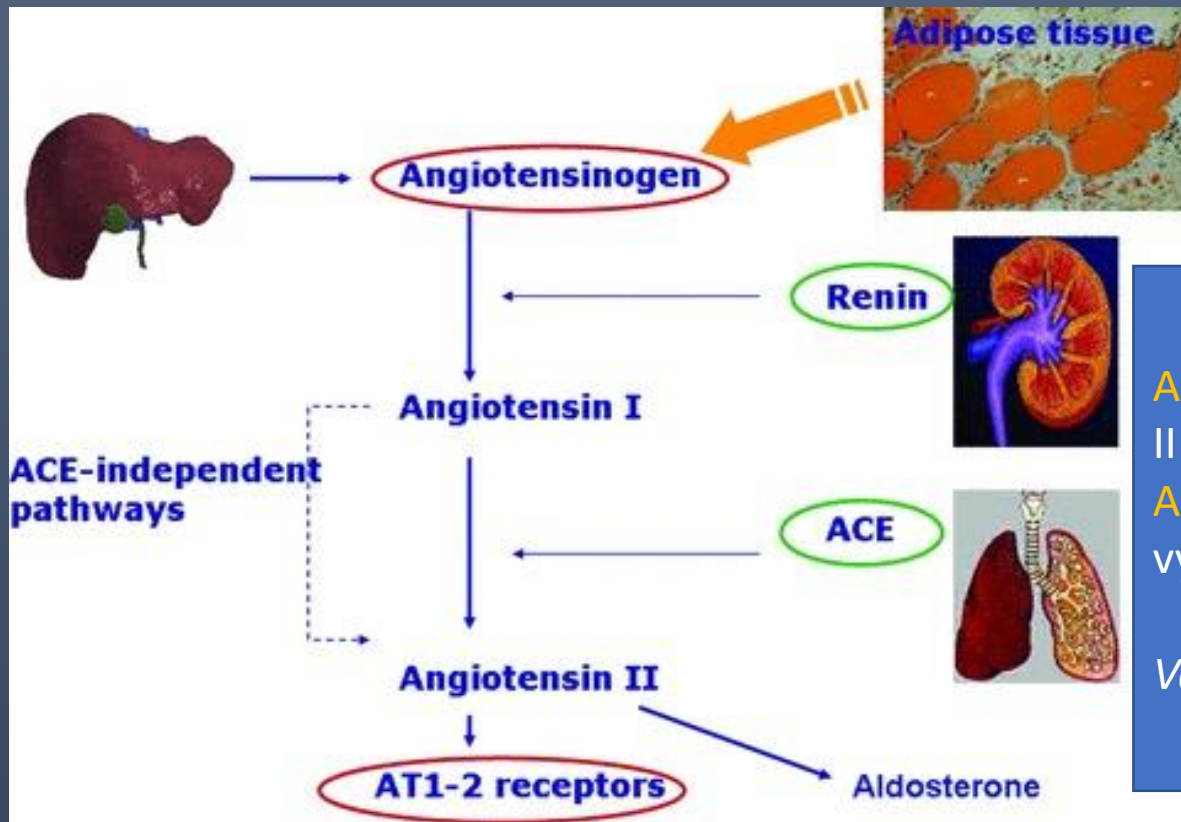
GDF5 – růstový diferenciační faktor 5

- Exprese genu probíhá v rozvíjejícím se centrálním nervovém systému
- odpovídá za regulaci růstu a zrání kostí a chrupavek
- Hraje roli při vývoji a hojení kostí, kloubové tkáně
- Reguluje růst embryonální i dospělé tkáně (náchylnost ke zranění, rychlost hojení zranění)
- Má vliv na zvýšené riziko zranění (především Achilovy šlachy)



Geny systému R-A-AS (renin-angiotensin-aldosteron), především ACE

- Tento systém ovlivňuje krevní tlak, objem extracelulární tekutiny a vylučování sodíku
- v jednotlivých genech systému R-A-AS byly nalezeny funkční varianty



ACE = dipeptid, který působí na angiotenzin I za vzniku angiotensinu II (uložen v krevní plazmě)

Angiotenzin II – výrazné vazokonstrikční účinky a stimuluje vyplavování aldosteronu z kůry nadledvin

Varianty v genu ACE jsou spojovány se statusem elitních vytrvalců

Endoteliální NO syntáza (NOS3)

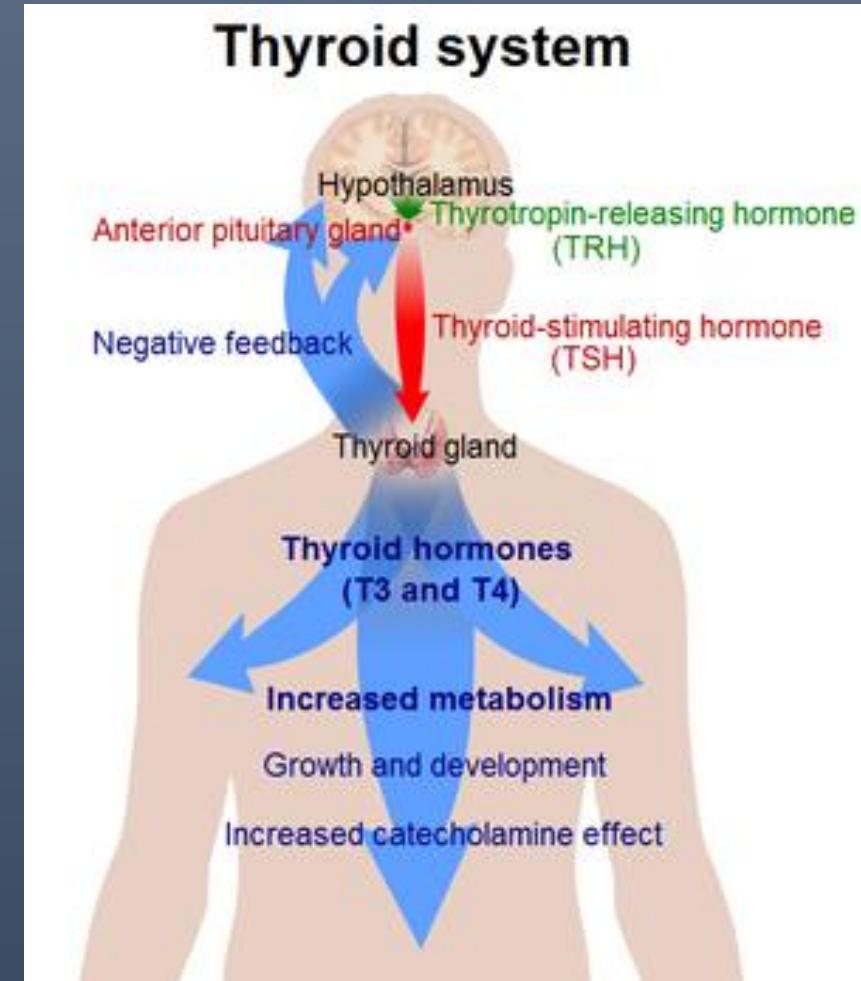
- NO (oxid dusnatý) se uplatňuje v mnoha fyziologických a patologických procesech. Kontinuální produkce NO má klíčovou roli při regulaci tonu cév a tím během zatížení zasahovat do regulace zásobení tkání krví (včetně svalů)
- NO je syntetizován z L-argininu pomocí **endoteliální NO syntáza**
- **Gen NOS3** kóduje endoteliální NO syntázu, která je přítomna v endotelu cév (vnitřní vrstva cévy, která je v kontaktu s krví)

Alfa- aktinin3 (ACTN3)

- Spojován se špičkovou sportovní výkonností
- Alfa- aktinin je protein, který váže aktin a nachází se především rychlých svalových vláknech , pomáhá udržet strukturu sarkomery
- Nositelé nemutované varianty genu vykazují velkou přítomnost rychlých svalových vláken

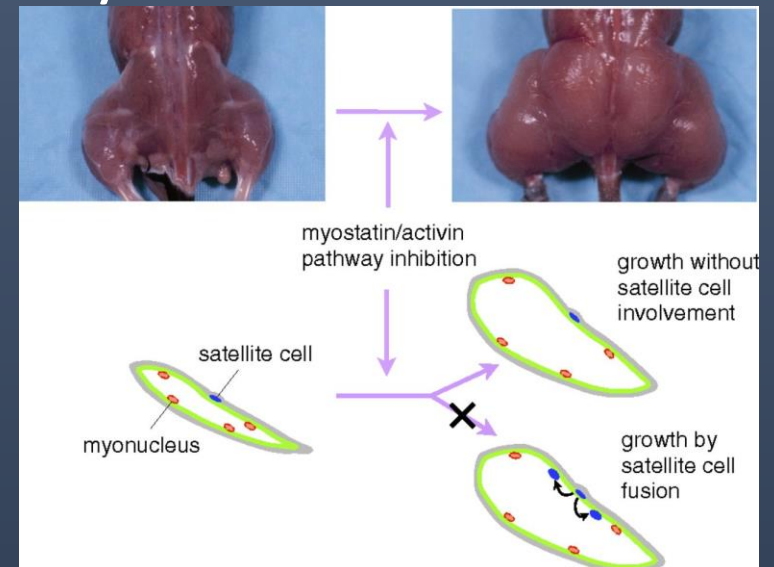
Receptor hormonu uvolňujícího thyreotropin – gen TRHR

- **gen TRHR** kóduje receptor hormonu uvolňujícího thyreotropin (TRH)
- **TRH** působí na uvolňování **TSH** (thyreotropního hormonu) z adenohypofýzy, který má vliv na funkci štítné žlázy a vede k vylučování **thyroxinu** (T4) a **trijodthyroninu** (T3)
- **T3** a **T4** zrychlují metabolismus, pomáhají katecholaminum mobilizovat zdroje energie v průběhu fyzické aktivity a podílejí se na růstu
- receptor hormonu uvolňujícího thyreotropin ovlivňuje rychlost metabolismu a má vliv na růst- příznivé pro zvýšený objem svalové hmoty a tím i větší sílu



Myostatin (MSTN)

- Jedná se o růstový diferenciační faktor, který tlumí diferenciaci a růst svalové tkáně hlavně v průběhu embryonálního vývoje
- Produkován buňkami kosterních svalů, cirkuluje v krvi a účinkuje na svalovou tkáň – váže se na buněčný receptor
- Tento gen kóduje vylučovaný protein, který negativně reguluje růst kosterního svalu – zvýšené hladiny myostatinu inhibují růst svalů a jeho vývoj
- Mutace genu mají za následek nadměrný růst svalové hmoty (jedinci s touto mutací jsou výrazně silnější)- vede to k nedostatku myostatinu



Geny cytokinů, zánětlivé a protizánětlivé odpovědi

- Intenzivní fyzická práce je provázena zánětlivou a protizánětlivou reakcí
- Po dlouhodobém vyčerpávajícím cvičení nastane reakce akutní fáze (do určité míry podobná sepsi) , což vede ke zvýšení hladiny cytokinů v krvi
- **Cytokiny** = molekuly, které přenáší informace mezi buňkami a mají vliv na regulaci růstu, dělení buňky, zánět a obranyschopnost. Regulují imunitní systém
- ze studií zjištěn vzestup hladin **interleukinu-1 (IL-1), tumor nekrotizujícího faktoru(TNF- α), interleukinu-6 (IL-6)** po cvičení
- Hladiny **TNF** po maratonu zvýšeny 2-3x
- **IL-6** postupné zvyšování během cvičení, maximální hladina ihned po cvičení, zánětlivá reakce způsobená IL-6 je spojována s *únavou a schopností zotavení po tréninku a potencionálním rizikem přetrénování*
- **IL-1** během cvičení hladina nestoupá, maximální hodnoty cca 2 hodiny po zátěži
- Jedinci nesoucí genetické varianty, které **zvyšují hladiny**:
 - **TNF** nepřiměřeně mohou mít **zvýšenou úroveň proteolýzy** (díky tomu mohou obtížně udržovat pozitivní proteinovou rovnováhu)
 - **IL-6** vyšší riziko přetrénování, vyšší úroveň subjektivního vnímání únavy

Genetické testy

- Současné technologie umožňují stanovit pouze zlomek genotypu
- Existuje ale řada metod (např):
 - analýza fragmentů DNA
 - sekvenování DNA
 - hybridizace nukleových kyselin
 - mikroanalýza DNA

Sportovní genomika – ovlivní budoucí vývoj sportu (zatím v plenkách)

