

PD Dr. Martin Flück

Abteilung für Funktionelle Anatomie, Universität Bern

Molekularbiologische Grundlagen der Konditionierung von muskulärem Leistungsvermögen und Fitness

Zusammenfassung

Der Skelettmuskel ist eine hauptsächliche Komponente der körperlichen Leistungsfähigkeit und stellt ein essenzielles Zielorgan der Verbesserung kardiovaskulärer (Risiko-)Faktoren dar. Dies rührt sowohl von der willkürlichen Mobilisierbarkeit peripherer Muskelgruppen als auch von der ausserordentlichen Wandelbarkeit des Skelettmuskels her, sich funktionell an Veränderungen seines Belastungsmusters anzupassen. Neue molekularphysiologische Studien zeigen dabei die spezifischen Regulationsmechanismen auf, welche der Muskelplastizität zugrunde liegen. Hochauflösende Analysemethoden weisen hierbei der muskulären Genantwort eine wichtige Rolle zu. Die reizspezifische Umschreibung der kerngebundenen Erbinformation in Genkopien scheint das zelluläre Programm zu definieren, welches die funktionellen Anpassungen des Skelettmuskels mit einem Training instruiert. Dieses Konzept wird durch Populationsstudien gestützt, welche subtile Polymorphismen bestimmter Gene mit der körperlichen Leistungs- und Anpassungsfähigkeit assoziieren. Ferner weist die Signatur der Genantwort bisher unbekannte endokrine Muskelfunktionen nach und deckt eine nicht vernachlässigbare Interaktion von Diät und Pharmaka mit dem Muskelumbau auf. Die ableitbaren Konzepte zur spezifischen Wirksamkeit muskulärer Reize sind von unmittelbarer Relevanz für die Leistungsbiologie und zukünftige therapeutische Interventionen.

Abstract

Molecular-biological basis of muscular performance and fitness

Striated muscle is a main determinant of physical performance and represents an essential target for the improvement of cardiovascular risk factors. This is related to the voluntary recruitment of peripheral muscle groups as well as the particular malleability of muscle tissue to adjust its functional make up subsequent to important alterations of its utilization pattern. Recent molecular-physiological investigations point to the involvement of gene-dependent mechanisms in the control of skeletal muscle plasticity. Highly resolved molecular data imply an important role of regulated muscle gene expression to this adaptation. The stimuli-dependent transcription of DNA-encoded nuclear information into diffusible gene copies thereby appears to define the cellular processes, which underlie the functional adaptations with (endurance) training. This concept is supported by population studies, which associate subtle polymorphisms of distinct genes with physical performance and muscle adaptability. Newer data on the signature of the gene response also expose a role of so far neglected endocrine functions of skeletal muscle and support a considerable interaction of diet and medication with muscle remodeling. The deducible concepts concerning the efficacy of specific muscle stimuli are of immediate relevance for exercise biology and future therapeutic interventions.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 54 (2), 43–49, 2006

Die Rolle des Skelettmuskels in der Homöostase

Die gestreifte Muskulatur ist ein versatiles Organsystem, welches dynamisch an der Stabilisierung und Fortbewegung von Wirbeltieren teilnimmt. Epidemiologische Evidenz und neuere molekularbiologische Hinweise zeigen, dass diese klassische Sichtweise ergänzt werden kann mit einer bedeutenden Rolle dieses Organs in der systemischen Kontrolle metaboler Prozesse [1–3]. Die Bedeutung beruht einerseits auf dem hochmobilisierbaren Anteil der Skelettmuskulatur am gesamten Energieumsatz sowie seiner Beteiligung an der Regulation des Fettmetabolismus und kardiovaskulärer Parameter [4–6]. Die Relevanz der Muskelfunktion im präventiven Sinn wird dadurch gestützt, dass die Ausdauerkapazität eine robustere Voraussetzung der Mortalität erlaubt als andere etablierte Risikofaktoren kardiovaskulären Erkrankungen [1]. Die zentrale Rolle des Skelettmuskels für die Gesundheit [1] wird unterstrichen durch die Beobachtung, dass lipolytische Medikamente effizienter in Kombination mit einer erhöhten sportlichen Betätigung und ausgewogenen Verhaltensweisen wie der Ernährung wirken, als ohne jegliche Änderung des Lebensstils [7].

Die systemische Bedeutung des Skelettmuskels wird dabei entscheidend durch dessen betonte Wandelbarkeit moduliert, seinen metabolen und kontraktilen Aufbau veränderten funktionellen Be-

dingungen anzupassen (*Tab. 1*) [8]. Diese Plastizität ist anschaulich durch die zellulären und biochemischen Veränderungen aufgezeigt, welche mit der Verbesserung der Ermüdungsresistenz in Folge eines Ausdauertrainings erfolgen. Hier gilt es besonders die Maximierung der sauerstoffabhängigen (aeroben) Metabolisierung organischer Substrate, wie Lipiden und Kohlenhydraten zu erwähnen. Dies, da ein aktivitätsinduzierter Energieverbrauch in der Muskulatur die generell beobachtete Verschiebung der Körperzusammensetzung hin zu mehr Magermasse nach Ausdauertraining erklärt [9]. Dies hat nachhaltige Effekte auf die Insulinsensitivität und vaskuläre Parameter wie das Blutlipidprofil [10, 11]. Das Muster der muskulären Adaptation erzielt so eine positive Wirkung auf Risikofaktoren prominenter kardiovaskulärer und metaboler Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes, Fettleibigkeit und Koronarerkrankungen [4, 10–15]. Inaktivität hingegen hat gegenteilige Effekte auf die muskuläre Leistung und die generelle Fitness [16].

Spezifität der Muskelplastizität

Die Betrachtung der Plastizität der Skelettmuskulatur legt nahe, dass die Ausprägung der muskulären Anpassung grundsätzlich von der Beschaffenheit des einwirkenden Stimulus abhängt. Dies

Anpassung	Ausdauertraining	Krafttraining	Detraining
funktionell	↑ maximale Sauerstoffaufnahme ↑ Ermüdungsresistenz ↓ Insulinresistenz	↑ Kraft ↑ anaerobe Energiebereitstellung ↑ Geschwindigkeit	↓ maximale Sauerstoffaufnahme ↓ Ermüdungsresistenz ↓ Kraft
strukturell	↑ Typ-I Faser-Anteil ↑ Mitochondriendichte ↑ intramyozelluläre Fettspeicher ↑ Kapillardichte	↑ Faserquerschnitt ↓ Mitochondriendichte ↑ Myofibrillendichte	↑ Typ-II Faser-Anteil ↓ Mitochondriendichte ↓ Faserquerschnitt

Tabelle 1: Anpassungen der Muskelstruktur und -funktion bei Ausdauer- und Krafttraining. Die Pfeile zeigen die Richtung der Anpassungen nach Wochen bis Jahren nach den respektiven Trainingsformen [8, 20, 63].

wird hervorgehoben durch die unterschiedlichen Modifikationen des Skelettmuskels nach verschiedenen Trainingsformen.

So führt ein wiederholtes Einwirken hochrepetitiver Ausdauerreize infolge eines Lauf- oder Fahrradtrainings bei Untrainierten innert Wochen zu einer verbesserten Ermüdungsresistenz. Dies wird durch zelluläre Adaptationen hin zu einer spezifisch verbesserten Vergrößerung des Kapillarbettes und einer erhöhten aeroben Kapazität zur «Verbrennung» von Abbauprodukten von Kohlenhydraten und Lipiden in Mitochondrien aufgezeigt [6, 8, 17, 18]. Dies geht mit einem gesteigerten Potenzial zur Produktion des Energieträgers ATP durch die hocheffiziente mitochondrialen Umsetzung der genannten Nährstoffe im aktiven Muskel einher [19, 18]. So ist die verbesserte Ermüdungsresistenz in vorher untrainierten Probanden nach sechswöchigem Ergometertraining prinzipiell über eine Erhöhung der lokalen aeroben Kapazität durch die Zunahme der Mitochondrien- und Kapillardichte erklärbar (Tab. 1) [8]. Mit zunehmender Dauer des Trainings findet innerhalb von Monaten eine Umwandlung der schnellen Muskelfasern in einen langsam kontrahierenden Fasertyp statt.

Andererseits führt ein Muskeltraining mit hoher mechanischer Belastung und niedriger Wiederholungszahl (Krafttraining) zu einer markanten Zunahme des Muskelquerschnitts durch Faserhypertrophie (Tab. 1). Diese Zunahme des Muskelfaserquerschnitts ist prinzipiell durch eine Zunahme des Myofibrillenvolumens erklärbar, welche die schnellen Typ-II Fasern tendenziell stärker als langsamere Typ-I-Fasern beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist die Volumendichte der Mitochondrien, bei vergleichbarem totalem Mitochondrienvolumen, in den nunmehr vergrößerten Muskelfasern reduziert.

Diese unterschiedlichen funktionellen Anpassungen an hochrepetitive gegenüber hochbelastende Stimuli erfolgen so zu einem grossen Teil durch gegensätzliche Effekte auf respiratorische und kontraktile Zellstrukturen. Dies legt nahe, dass der hohe Wiederholungsgrad der Muskelaktivierung und nicht die Belastung die hauptsächlichliche Reizkomponente des Ausdauertrainingsreizes darstellt. Dagegen führt Detraining in rascher Folge zu einem Verlust der durch das Training erworbenen funktionellen Differenzierung.

Das zelluläre Programm der Genexpression

Der schrittweise Einbezug molekularbiologischer Methodik in human- und tierexperimentelle Studienprotokolle in den letzten zwanzig Jahren lieferte grundlegende Hinweise zu den regulativen Mechanismen der Muskelplastizität [20]. So ist mittlerweile klar, dass eine muskuläre Genantwort essenziell am Umbau muskulärer Organellen beteiligt ist [8, 21]. Dieser Vorstellung liegt das mehr als 100-jährige Konzept zugrunde, dass identifizierbare Elemente des Erbmaterials, die Gene, für die Ausprägung phänotypischer Merkmale kenntlich zeigen [22]. Gene sind in Form spiralförmig gewundener Stränge von Desoxyribonukleinsäuren (DNS) in den Chromosomen des Zellkerns vorhanden. Auf bestimmte zelluläre Signale hin können Gene in ribosomale Nukleinsäure (RNS) überschrieben werden (Abb. 1). Diese Gentranskripte beinhalten analog dem nukleären Erbgut den genetischen Code, sind aber im

Gegensatz zu der stabilen kerngebundenen DNS aus basenlabiler RNS aufgebaut und diffusionsfähig. RNS kann so als beweglicher Bote aus dem Zellkern transportiert werden und via Kopplung mit Ribosomen die Übersetzung der verschlüsselten Information (Translation) in die Proteine des zellulären Apparates anleiten (Abb. 1).

Die rasante Entwicklung biotechnologischer Methoden in den letzten zehn Jahren erlaubt nun die systematische Erfassung der regulativen Rolle der Genexpression [23]. So ist es seit der Kenntnis des kompletten humanen Genoms und des Erbmaterials anderer «Modellspezies» möglich, Expressionsänderungen jedes existierenden Genes zu messen. Besonders erwähnt seien hier die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und die Hochdurchsatzmethodik des Mikroarrays, welche Genkopien mit hoher Präzision zu detektieren vermögen (Abb. 2). Der intensive Einsatz dieser molekularen Diagnostik erlaubt, ein hochaufgelöstes Bild der zellulären Mechanismen zu erhalten, welche mit reizabhängigen Anpassungen des Skelettmuskels assoziiert sind.

Anpassungen der Muskelfunktion sind mit dem Zuwachs von Genkopien assoziiert

Nachfolgend sei am Beispiel der akuten und chronischen Anpassungen der Skelettmuskulatur an ein Ausdauertraining die Rolle der Genexpression für die Verbesserung der muskulären Ermüdungsresistenz aufgezeigt. So ist inzwischen erwiesen, dass eine erhöhte Genexpression der Komponenten der mitochondrialen Atmungskette mit der Zunahme der Mitochondriendichte im M. vastus lateralis nach Ausdauertraining einhergeht [24]. Letzterer gehört zur Quadrizepsgruppe, welche als Kniestrecker hauptsächlich zur mechanischen Leistung in geläufigen Ausdauersportarten beiträgt [25]. Zudem entsprechen erhöhte RNS-Spiegel von Fetttransportern, und deren Regulatoren, der eventuellen Vergrößerung und dem erhöhten Umsatz von intramyofibrillären Lipidspeichern und der maximalen Sauerstoffaufnahme in Ausdauertrainierten [26]. Die Relevanz dieser Schlüsse wird durch unsere Beobachtungen in hochtrainierten Radsportlern unterstützt, welche eine distinkte Modulierung von Regulationsfaktoren der Genexpression zeigten [27]. Die Genantwort exponiert so die konkreten Bindeglieder zwischen dem regelmässigen muskulären Reiz eines Ausdauertrainings und der beobachtbaren funktionellen Verbesserung der Ermüdungsresistenz (Tab. 1, Abb. 3). Dies unterstützt das Konzept, dass das hierbei ausgelöste Expressionsprogramm die Einwirkung definierter Reize reflektiert und den spezifischen strukturellen Umwandlungen der Muskelfunktion zugrunde liegt.

Das genabhängige Steuerungsprogramm der Muskelplastizität

Um die Implikation der nukleären Genantwort im vielfältigen Umwandlungsprozess des Skelettmuskels zu erfassen, ist es entscheidend, die Dynamik der Genexpression im Zusammenhang mit strukturellen bzw. funktionellen Modifikationen zu bestimmen. Um die komplexe, muskuläre Genantwort hochaufgelöst zu

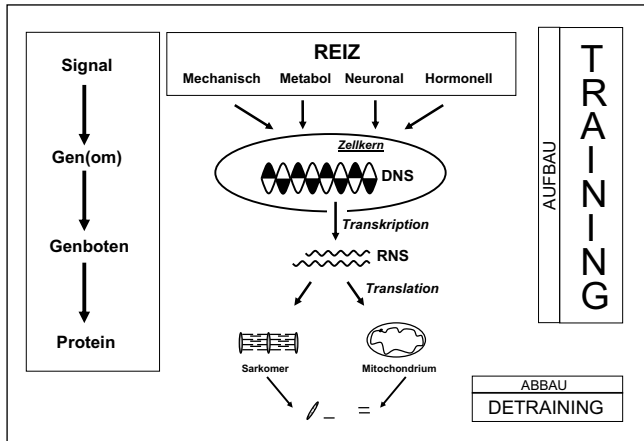


Abbildung 1: Gentranskripte als Bote von Trainingsreizen. Interne und externe Reize beeinflussen über eine Genantwort den Auf- und Abbau der Muskulatur. Der Effekt eines Trainings wird dabei durch eine erhöhte Umschreibung (Transkription) der DNS-Sequenz bestimmter Gene in Genboten und die nachgeschaltete Übersetzung (Translation) in die kodierten Proteine vermittelt. Absenz muskulärer Signale zur Genexpression in Folge eines Detrainings manifestiert sich innerhalb von Tagen bis Wochen durch einen Abbau des Proteingerüsts der Mitochondrien und des Sarkomers. DNS, Desoxyribonukleinsäuren; RNS, Ribonukleinsäuren.

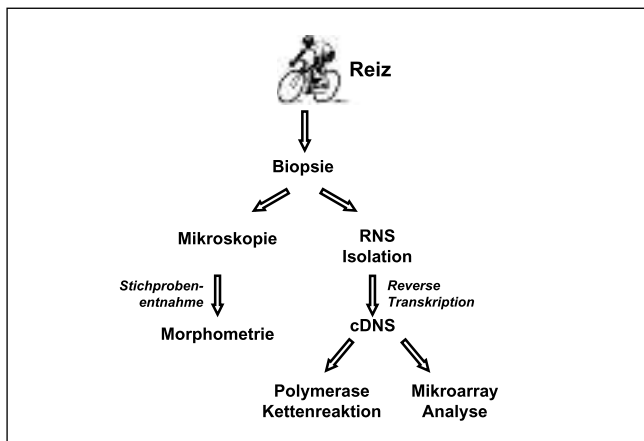


Abbildung 2: Diagnostik zur Bestimmung muskulärer Anpassungen. Grafische Darstellung der Aufarbeitung von Muskelproben zwecks Bestimmung der aktivierten, zellulären und molekularbiologischen Prozesse durch einen Trainingsreiz. Typischerweise wird der rekrutierten Muskelgruppe unter Lokalanästhesie vor und nach dem Training eine Gewebeprobe mittels Biopsie entnommen. Das gewonnene Gewebe (30–120 mg) wird dann getrennten Analysen zugeführt. Die Bestimmung der strukturellen Veränderungen erfolgt auf mikroskopischem Wege mit Muskelschnitten über quantitative Volumetrie (Morphometrie). Für die Messung von Veränderungen der Genexpression wird RNS isoliert und mit revers-transkribierenden Enzymen in die stabilere cDNS (kodierende DNS) umschrieben. Die Bestimmung der ursprünglichen RNS-Mengen erfolgt über die sequenzspezifische Messung der jeweiligen cDNA Spezies mit der sensiblen Echtzeit Polymerase Kettenreaktion oder der Hochdurchsatz Mikroarray Analyse.

erfassen, haben wir uns moderner Mikroarray-Methoden bedient (Abb. 2). Diese Technologie erlaubt quasi den «Fingerabdruck» der muskulären Genantwort herzuleiten. Wir erhofften uns so, selbst kleine Schritte der Anpassung nach einer Trainingslektion sichtbar zu machen. Die Resultate zeigen auf, dass ein intensives Fahrradergometertraining im M. vastus lateralis von Untrainierten eine deutliche Genantwort während der Erholungsphase auslöst. Die Veränderungen beinhalten eine Reduktion der Gentranskriptmenge für Faktoren von Steuerungsprozessen eine Stunde nach Ende der Trainingslektion [28]. Nachher sind innerhalb der nächs-

ten sieben Stunden differenzielle Expressionsänderungen bestimmter Genkopien ausgelöst worden (Abb. 4). Hierbei fällt die signifikante Erhöhung mehrerer Transkripte des Fettmetabolismus und des Kapillarwachstums auf [28]. Notabene war auch die Expression von Faktoren des Kohlenhydratstoffwechsels induziert, während gewisse myogene Faktoren herunterreguliert waren. Die Induktion der meisten Gentranskripte nach einer gleichwertigen Fahrradbelastung hatte sich in denselben Probanden nach 6-wöchigem Training abgeflacht als verwandte, lokale und systemische Verbesserungen der Mitochondrialdichte, der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Ausdauerleistung vorlagen.

Die Anwendung moderner molekularbiologischer Technologie erlaubt somit, einen tiefgreifenden Einblick in die Mechanismen der Muskelplastizität und der allgemeinen körperlichen Fitness zu erhalten. Die gemeinsame Änderung der Menge der Transkripte für verwandte Prozesse des oxidativen Metabolismus deutet auf eine Kooperation des gengebundenen Zellprogramms bei der Anleitung der muskulären Trainingsanpassung. Die gengebundene Antwort scheint dabei via Mikroadaptationen die Modifikation der zellulärer Organellen und Flusswege des mitochondrialen Metabolismus auszulösen (Abb. 5). Die zunehmende Wiederholung des aktiven Stimulus führt wahrscheinlich über eine graduelle Anhäufung zur messbaren Zunahme des aeroben Muskelphänotyps [8, 20]. Die Abnahme der RNS-Reaktivität auf denselben Trainingsreiz im spezifisch trainierten Zustand legt eine molekulare Ursache des bekannten Phänomens der reduzierten Muskelreaktion nach Wiederholung eines monotonen Reizes nahe [29].

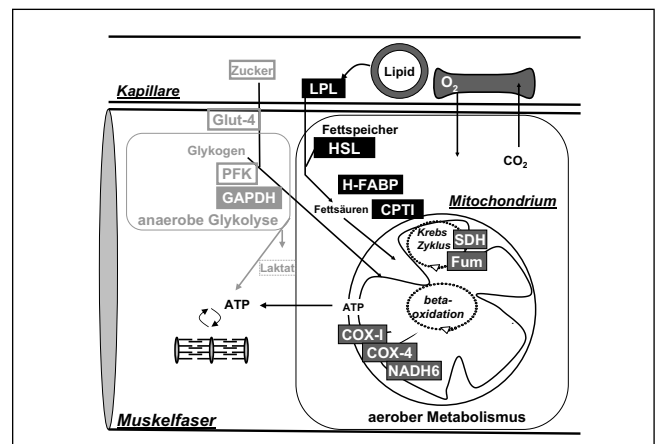


Abbildung 3: Muskulärer Metabolismus und Ausdauertraining. Schema zu den biochemischen Schritten der Energieproduktion im Skelettmuskel. Hauptsächlich werden die Energiesubstrate Zucker und Lipid vom Kapillarbett in die Muskelfasern importiert. Dort werden sie verstoffwechselt oder in Form von Glykogen oder Fett gelagert. Lipide werden obligat als Fettsäuren in einem sauerstoffabhängigen (aeroben) Prozess in Mitochondrien verbrannt. Hierbei entsteht der Energieträger ATP, und durch die involvierte Beta-Oxidation wird Kohlenstoffdioxid freigesetzt. Diese Zellatmung ist über den respiratorischen Quotienten messbar. Im Gegensatz dazu spielt sich die metabolische Umsetzung von Kohlenhydraten durch die sauerstoffunabhängige Glykolyse im Zytoplasma ab. Diese kann unter Vermeidung der Ansammlung des anaeroben Produktes Laktat auch an die energetisch effizientere mitochondriale Atmung gekoppelt sein. Rähmchen zeigen entscheidende Faktoren der nacheinanderfolgenden Transport-, Speicher- und Umwandlungsschritte der metabolischen Pfade, für welche die Expression der Gentranskripte bekannt ist. Dunkel schattierte Boxen entsprechen dabei den Transkripten des aeroben Metabolismus, welche nach Ausdauertraining erhöht sind. Dabei spielt eine RNS-Zunahme für Faktoren der Mobilisierbarkeit von Lipiden, wie Lipasen (LPL, HSL) und intramyozellulärer Fettsäure-Transporter (H-FABP, CPTI), als auch solche für mitochondriale Prozesse eine bedeutende Rolle. CPTI, Carnitin Palmitoyl Transferase 1; COX1, Cytochrom C-Oxidase Untereinheit 1; COX4, Cytochrom C-Oxidase Untereinheit 4; GAPDH, Glyceraldehyd 3-Phosphat Dehydrogenase; H-FABP, fatty acid binding protein of the heart; Fum, Fumarase; HSL, hormonsensitive Lipase; LPL, Alkalische Lipoprotein-Lipase; PFKM, Phosphofruktokinase des Muskels; SDH, Succinat-Dehydrogenase.

Übermittlung muskulärer Reize

Die Messung molekularer Signale deutet darauf hin, dass der komplexe Stimulus einer Trainingslektion in multiple Komponenten zerlegt werden kann [8]. Dabei scheinen (elektro-)chemische und physikalische Phänomene eine zentrale Rolle zu spielen. Hauptsächlich sind neben kontraktionsabhängigen Störungen intramuskulärer Metaboliten und des Kalziums, hormonelle und mechanische Konditionen bekannt, muskelspezifische Signalsysteme anzuleiten (Abb. 1). Auch ist die Modifikation externer Variablen, wie der Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft oder ein Wechsel der Temperatur dafür bekannt, den muskulären Phänotyp strukturell zu beeinflussen [30, 31]. Die Integration externer und interner Reize scheint dabei durch differenzielle Aktivierung von Signalsystemen und nachgeordneter Genexpression zu erfolgen (Abb. 1). Mehrere Sensorsysteme sind in tiereperimentellen Studien identifiziert worden, die via eine Steuerung der Transkriptexpression den muskulären Phänotyp beeinflussen [8, 20, 32, 33]. Spezifisch scheinen so Änderungen der Konzentration des intramuskulären Kalziums, der freien Fettsäuren, des «leeren Derivates» des Energieträgers ATP (AMP), als auch lokale Hypoxie und die Muskelanspannung über Hauptsignalsysteme die Genaktivität zu kontrollieren [8].

Neue Erkenntnisse zur Rolle des Skelettmuskels

Es liegt auf der Hand, dass die Einsichten zur reizabhängigen Muskelplastizität nicht grundsätzlich neu sind. Ableitungen zur Rolle metaboler, hormoneller und mechanischer Faktoren waren schon

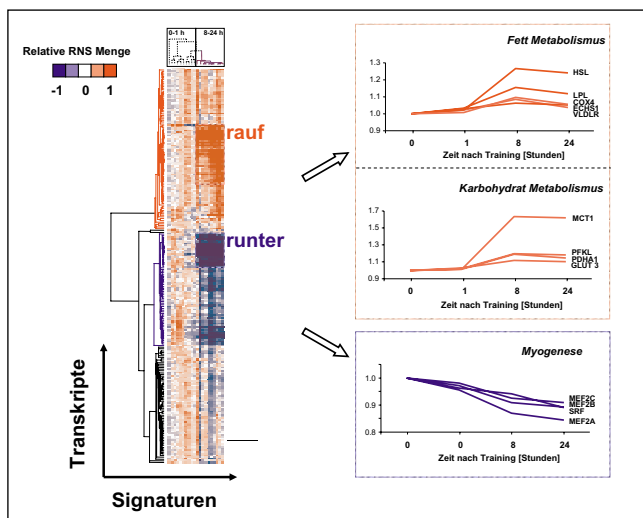


Abbildung 4: «Fingerabdruck» der Trainingsantwort im Untrainierten. Die Darstellung visualisiert die Wechsel der muskulären Transkript-Spiegel in 5 untrainierten Probanden innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem intensiven Training. Biopsien wurden vor und 1, 8 und 24 Stunden nach einer 30-minütigen Fahrradergometer-Lektion bei der anaeroben Schwelle aus dem M. vastus lateralis entnommen. Die Menge von 228 muskelrelevanten Transkripten wurde mittels Mikroarray-Analyse quantifiziert. Zur Visualisierung der globalen Transkriptsignale wurden publizierte Roh-Daten [28] für 5 untrainierte Probanden (VO_{2max}: 44 [27–46] ml/min/kg, median [min-max]), einer Clusteranalyse zugeführt. Diese Methode erlaubt verwandte Transkripte und (Expressions-)Signaturen («Fingerabdrücke») auf Grund von Intergenkorrelationen in einem Dendrogramm darzustellen. Rauf- und Runterregulierung von Transkripten relativ zur Nullbiopsie sind mit Rot und Blau gekennzeichnet, wobei die Farbstärke der Expressionsstärke entspricht. Die Signaturen der Zeitpunkte vor und 1 Stunde nach der Trainingslektion (oben indiziert im grauen Feld; 0–1 h) und 8–24 Stunden danach (rosa Feld; 8–24 h) sind dabei eng verwandt. Zwei Gruppen verwandter Veränderungen von Transkripten sind eingerahmt und ausgewählte Beispiele mit Mittelwerten zu den Transkriptwechseln in den Gruppen sind rechts angegeben. Die Darstellung erlaubt somit globale Rückschlüsse bezüglich der Reizsensibilität, -Spezifität und -Variabilität der Genantwort.

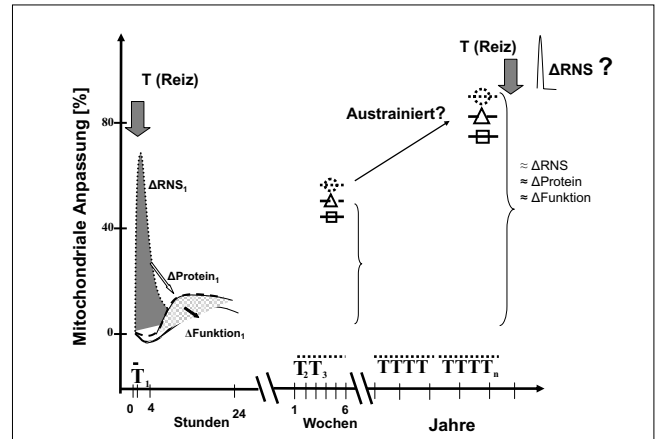


Abbildung 5: Transkriptionelle Mikroadaptationen leiten Verbesserung der lokalen oxidativen Kapazität an. Eine Ergometer-Trainingseinheit (T1) bewirkt in der Erholungsphase durch eine temporär erhöhte Expression mitochondrialer Gentranskripte eine Zunahme der entsprechenden RNS-Konzentration (ΔRNS_1) im M. vastus lateralis. Nachfolgende Translation (weisser Pfeil) und Einbau in Organellen (schwarzer Pfeil) bewirkt über eine Zunahme der kodierten Proteine ($\Delta Protein_1$) eine Mikroadaptation ($\Delta Funktion_1$) der Mitochondrienstruktur und -funktion (mitochondriale Volumendichte \approx lokale oxidative Kapazität). Wiederholtes Einwirken von Trainingsreizen führt durch Anhäufen von Mikroadaptationen mitochondrialer RNS, Protein und Struktur/Funktion zur Zunahme der oxidativen Kapazität im Trainingszustand. Bislang ist unbekannt, welchen Beitrag die Erhöhung der Genexpression (ΔRNS) für die Erhöhung der Ausdauerkapazität in Hochtrainierten spielt.

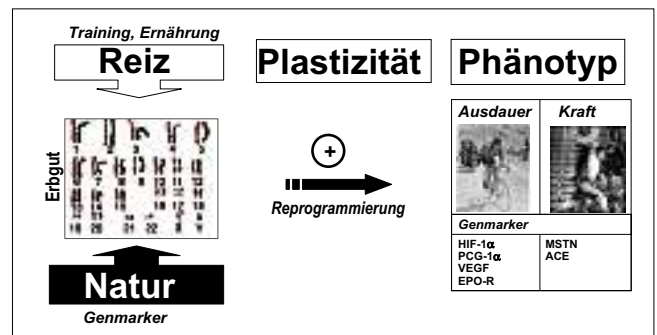


Abbildung 6: Genkopien als Stellglieder der Leistung. Die natürliche Konstitution und die Konditionierung durch Umweltreize lösen über eine Reprogrammierung der Genexpression plastische Veränderungen des Muskelphänotyps aus. In dieser Hinsicht sind subtile Polymorphismen und Expressionserhöhung mehrerer Gene als Marker einer erhöhten Ausdauer- und Kraftleistung bekannt. ACE, Angiotensin-Converting Enzym; EPO-R, Erythropoietin-Rezeptor; HIF-1 α , Hypoxie-induzierter Faktor 1alpha; MSTN, Myostatin; VEGF, vaskulärer, endothelialer Wachstumsfaktor; PGC-1 α , Peroxisom-Proliferator aktivierter Co-Rezeptor 1alpha.

früher auf Grund physiologischer Effekte vermutet worden [8, 34, 35]. Das Herausragende an der molekularbiologischen Methodik ist, dass diese erlaubt, muskuläre Veränderungen systematisch und mit hoher Auflösung zu erfassen. Die besondere Analysebreite molekularbiologischer Technologien bietet so die Möglichkeit, biologische Fragen objektiv anzugehen. Dieser explorative Charakter erlaubt denn, bislang unbekannte Regulationsphänomene aufzudecken oder alte Postulate zu bestätigen. In dieser Hinsicht seien ausgewählte Folgerungen zu bislang unbekannt Rollen der Muskelfunktion und deren Regulation dargelegt.

Intramyozyellärer Metabolismus: Es gilt heute als erwiesen, dass sowohl Ernährungs- als auch Trainingsinterventionen auf spezifische, genregulatorische und funktionelle Aspekte des oxidativen Metabolismus im menschlichen Skelettmuskel einwirken

[26, 36, 37]. Dabei wird die Ausdauerleistungsfähigkeit und der Glykogengehalt bei erhöhten intramuskulären Fettreserven erhalten [26]. Dies impliziert, dass die vermehrte Einnahme von Fetten nicht a priori das athletische Potenzial mindert. Dies scheint offensichtlich in ultralangen Wettkämpfen zum Tragen zu kommen, wo die Sauerstoffaufnahme nicht durch die hohe Intensität eingeschränkt ist. Intra- und extramuskuläre Lipide sind dann als hochenergetische Energiequellen nutzbar [38, 39]. Analog dazu wurde aufgezeigt, dass eine Reduktion des muskulären Glykogengehaltes nach eintägigem Fasten regulatorische Bremsfaktoren der aerobe Glykolyse markant erhöht [40].

Endokrine Muskelfunktion: Als besondere Überraschung aus der Küche der molekularen Studien ist die Herleitung bislang unbekannter endokriner Funktionen des Skelettmuskels zu nennen. So ist mittlerweile belegt, dass intensive Muskelkontraktionen beim Menschen die Produktion und Sekretion des Zytokins Interleukin-6 aus der Muskelfaser bewirkt [3]. Dieser Faktor scheint dabei multiple, systemische Regelkreise zu kontrollieren und so den Fettmetabolismus und das Immunsystem anzukurbeln.

Muskelschaden: Breit angelegte Mikroarrayanalysen exponieren des Weiteren eine wichtige Rolle von Bindegewebsreaktionen in den frühen Heilungsprozessen des Muskelkaters. So ist zum Beispiel eine massive Neusynthese des Regenerationsmarkers Tenascin-C, als auch seines Rezeptors, nach mechanischen Beschädigungen der Muskelfaser erkannt worden [41–43]. Die aktuelle Datenlage weist zudem eine wichtige Rolle der Muskelaktivität für den Aufbau von Mechanismen zum Schutze vor oxidativem Stress während intensiver Muskelarbeit hin [27, 44]. Dies wirft die Frage auf, ob diese Prozesse ausreichend sind, Zellschäden mit intensivem Training zu vermeiden, oder ob Athleten die Redox-Pufferkapazität über die Einnahme von Antioxydanzien balancieren sollten [45].

Medikamentöse Interaktionen: Das hohe Auflösungsvermögen molekularer Methoden hat letztlich klinisch relevante Interaktionen «alltäglicher Faktoren» mit der Muskelplastizität aufgedeckt. Besonders auffällig sind dabei die Interferenzen beliebter Medikamente gegen Gefässerkrankungen mit den Erhaltungsmechanismen der Muskelstruktur. So beeinflussen ältere Generationen und hohe Dosen der Cholesterolsynthese-Hemmer Statine und gefässerweiternde «Angiotensin-Converting Enzym»-Hemmer (ACE-Inhibitoren) den Skelettmuskel negativ [42, 46, 47].

Die starke Abhängigkeit der Muskelfunktion von «Umgebungsvariablen» zeigt auf, dass womöglich metabolische Krankheiten wie Typ-II-Diabetes, das metabolische Syndrom, Muskelatrophie als graduelle Degradationen infolge ungenügender Bewegung und ernährungsbedingten Disbalancen bei gleichzeitigem kalorischem Überschuss anzusehen sind [14, 16, 48, 49].

Die Erkenntnisse zur Feinmodulation der Trainingsanpassung weisen so auf die biologischen Faktoren hin, welche den epidemiologisch indizierten, systemischen Zusammenhängen zwischen dem regelmässigen Einsatz peripherer Muskelgruppen und der Reduktion von Risikofaktoren der Gesundheit zugrunde liegen. Die Abklärung der mechanistischen Grundlage der exponierten Zusammenhänge im Mensch wird dabei wohl an Grenzen stossen. Dies deshalb, da in der vorgegebenen Humansituation zwar Zusammenhänge, aber nur selten Kausalitäten abgeleitet werden können. In den meisten Fällen ist man hier wohl auf (transgene) Tierspezies angewiesen. Diese letzteren Modelle erlauben denn, das kontrollierte Studium einzelner molekularer Faktoren in einem identischen erblichen Hintergrund [32].

Genetische Konstitutionsfaktoren der muskulären Leistung

Evidenz aus Zwillingsstudien wiesen schon in den siebziger Jahren darauf hin, dass vererbare Komponenten an der Ausprägung der sportlichen Leistung beteiligt sind [50]. Diese Erbfaktoren scheinen sich aber nicht immer dominant zu manifestieren, da andere Umgebungsvariablen (eingeschlossen Training) erheblich zur Konditionierung athletischer Parameter beitragen [51]. Diese ers-

ten Arbeiten sind im Rahmen grosser Kohortenstudien mit molekularaufgelösten Methoden weitergeführt worden. Diese Genomanalysen zeigen, dass subtile Modifikationen spezifischer Gene mit situativ kontrollierbaren Parametern der Kraft- oder Ausdauerleistung assoziiert sind [52]. Der explizite Wirkungsmechanismus dieser Genpolymorphismen ist meist nicht bekannt. In diesem Zusammenhang ist frappant, dass die Proteine, welche durch die identifizierten «Fitnessgene» kodiert sind, als Masterfaktoren der aktivitätsabhängigen Plastizität erkannt wurden (Abb. 6).

Die Hauptzahl der identifizierten Gene, deren Polymorphismus ein höheres athletisches Potenzial aufzeigt, kodiert dabei für aktivierende Faktoren muskulärer Prozesse. So entsprechen zum Beispiel Mutationen des hypoxieinduzierbaren Faktors 1alpha (HIF-1 α) und dem Peroxysom proliferator activated receptor gamma co-activator 1alpha (PGC-1 α) einer hohen oxidativen Kapazität [53, 52]. Demgegenüber wurden in gewissen ethnischen Gruppen, Varianten des Genes für das erwähnte Angiotensin-Converting Enzym mit Muskelkraft assoziiert [54]. Notabene führt eine Hemmung des entsprechenden Enzyms zu reduziertem Muskelwachstums im Tiermodell [55] und beeinträchtigt muskuläre Trainingsanpassungen [46].

Die markantesten Ausprägungen der Leistungsfähigkeit sind dabei für diskrete Genmutationen hemmender Regulatoren der Signalübermittlung bekannt. So führen «inaktivierende» Mutationen im Myostatin-Signalweg zur massiven Zunahme an Muskelmasse [52, 56]. Eine definierte Mutation des Gens für den Erythropoietin (EPO)rezeptor hingegen, welche das Andocken eines Bremsfaktors der EPO-Wirkung verhindert, führt über eine erhöhte Aktivierung der Erythrozytenreifung zu einem hohem Hämatokrit [57]. Der athletische Vorteil der letzteren Mutation ist eindrücklich belegt mit dem Gewinn dreier Goldmedaillen im Skilanglaufwettbewerb bei den Olympischen Winterspielen 1964 durch den Finnen Eero Maentyranta. Dieser Athlet zeigt denn eine autosomal dominante Form dieser EPO-Rezeptormutation. Dies legt nahe, dass die erkannten Genmutationen an der molekularen Anleitung einer effizienteren Trainingsantwort beteiligt sind. Über Genomanalysen ist weiter bekannt, dass eine genbedingte Störung metabolischer Funktionen mit Sportunverträglichkeit zusammenhängt [52].

Die aktuelle Datenlage unterstreicht das früher postulierte Konzept, dass Interaktionen der natürlichen Konstitution und Umweltvariablen, wie das Training und die Ernährung, eine essenzielle Rolle in der Leistungskonditionierung spielen (Abb. 6) [58].

Ausblick

Die moderne Diagnostik unterstreicht, dass über die muskuläre Genantwort Rückschlüsse zur Spezifität und Effizienz der plastischen Veränderungen des Muskels gemacht werden können. Dies ergibt die Möglichkeit, mittels Analyse des «Fingerabdruckes» der Genantwort Hinweise zur Wirksamkeit von Trainingsreizen zu gewinnen (siehe Abb. 5). Die Vitalität der Option, molekulare Methoden zur Optimierung von Trainingsreizen zu nutzen, wird denn auch durch neuere Studien in gut trainierten Langstreckenläufern belegt [59–61]. Diese Arbeiten zeigen diskrete Expressionsänderungen auf, welche an den Verbesserungen des Ausdauervermögens nach intermittierendem Lauftraining in Hypoxie beteiligt sind. So zeigt sich, dass die Expression von Faktoren, welche an der Regulation, nicht aber der generellen Funktionen des mitochondrialen Metabolismus beteiligt sind, Verbesserungen der Dauerlaufleistung bewirken [59–61]. Dies weist darauf hin, dass die molekularen Methoden prinzipiell einsetzbar sind für sportphysiologische Studien, welche beabsichtigen, die Effizienz der muskulären Anpassungen durch gezielte Einflussnahme auf die wirksamen Reizkomponenten zu optimieren.

Obwohl die molekularbiologische Technologie technisch ausgereift ist, gilt es vor dem diagnostischen Gebrauch für die Trainingssteuerung offene, biologische Fragen zu beantworten. Dies betrifft die Abklärung der individuellen Variabilität der Anpassung und die Relevanz der akuten Genantwort in «Austrainierten» für den erhöhten Proteinumsatz im Verhältnis zum Abbau (Abb. 5) [62].

Das molekulare Studium der Muskelplastizität ist denn auch mit einem minimalinvasiven Eingriff verbunden, welcher von einer medizinischen Infrastruktur abhängig ist. So gilt es zukünftig wohl auch die sportethische Legitimation zur möglichen Talentelektion über genombasierte Leistungsprognosen zu beantworten.

Unproblematischer ist wohl, aufgedeckte Mechanismen zu nutzen, um funktionelle Aberrationen, welche mit einer Reduktion des bewegungsabhängigen Energieverbrauchs bei gleichzeitig hoher Kalorienzufuhr oder medikamentöser Praktiken in Zusammenhang stehen, zu beheben. So könnte man sich vorstellen, dass die fundierten Einsichten zur Implikation der Muskelplastizität in gesundheitliche Aspekte zum gezielten Einsatz von Diät, Bewegung und medikamentöser Therapie genutzt wird. Dies ist zum Beispiel bei der Rehabilitation von Herzinfarkt- oder Koronarpatienten indiziert, wo (negative) Interaktionen zwischen Medikamenten und muskulären Veränderungen auftreten [46]. Basierend auf die wachsende Zahl der Hinweise zum Regenerationsbeitrag der Skelettmuskulatur ist zu wünschen, dass die Vermeidung negativer medikamentöser Effekte zu einer Priorität wird. Es ist deshalb zu erwarten, dass die heute bekannten fundamentalen Konzepte mittelfristig praktische Wirksamkeit erlangen werden.

Schlussfolgerungen

Das molekularbiologische Studium der Skelettmuskelplastizität zeigt die Strategie der Reizintegration und die funktionelle Rolle dieses metabolen Organs im systemischen Kontext auf. Diese grundlegende Erkenntnis zu genabhängigen Wirkungsmechanismen ist von spezifischer Bedeutung für die Leistungsbiologie und von nachhaltiger Konsequenz für das Bewusstsein zur Bedeutung des Lebensstils für die körperliche Fitness. Es ist nun eine kulturpolitische Aufgabe, diese Zusammenhänge hinsichtlich eines ganzheitlichen Gesundheitskonzeptes umzusetzen.

Danksagung

Prof. Dr. med. Hans Hoppeler, Prof. Frank W. Booth, PD Dr. Hans Howald und Dr. med. Roger Steiner sei speziell gedankt für die Unterstützung und die stimulierenden wissenschaftlichen Diskussionen. Des Weiteren sei der Zugang zu den Daten von Dr. Silvia Schmutz im Rahmen der Metaanalyse zur Genexpression dankend erwähnt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Martin Flück, Abteilung für Funktionelle Anatomie, Universität Bern, Baltzerstrasse 2, 3000 Bern 9; flueck@ana.unibe.ch

Literaturverzeichnis

- Myers J., Prakash M., Froelicher V., Do D., Partington S, Atwood J.E.: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793–801, 2002.
- Chakravarthy M.V., Booth F.W.: Eating, exercise, and «thrifty» genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 96: 3–10, 2004.
- Pedersen B.K., Steensberg A., Fischer C., Keller C., Keller P., Plomgaard P., Wolsk-Petersen E., Febbraio M.: The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc* 63: 263–267, 2004.
- Smith A.G., Muscat G.E.: Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 2047–2063, 2005.
- Berggren J.R., Hulver M.W., Houmard J.A.: Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol* 99: 757–764, 2005.
- van Loon L.J., Goodpaster B.H.: Increased intramuscular lipid storage in the insulin-resistant and endurance-trained state. *Pflugers Arch* 451: 606–616, 2006.
- Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G., Sarwer D.B., Phelan S., Cato R.K., Hesson L.A., Osei S.Y., Kaplan R., Stunkard A.J.: Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 353: 2111–2120, 2005.
- Flück M., Hoppeler H.: Molecular basis of skeletal muscle plasticity—from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 146: 159–216, 2003.
- Watts K., Jones T.W., Davis E.A., Green D.: Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports Med* 35: 375–392, 2005.
- Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L., Proctor D.N., Rizza R.A., Coenen-Schimke J.M., Nair K.S.: Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes* 52: 1888–1896, 2003.
- Hittel D.S., Kraus W.E., Hoffman E.P.: Skeletal muscle dictates the fibrinolytic state after exercise training in overweight men with characteristics of metabolic syndrome. *J Physiol* 548: 401–410, 2003.
- Kraus W.E., Houmard J.A., Duscha B.D., Knetzger K.J., Wharton M.B., McCartney J.S., Bales C.W., Henes S., Samsa G.P., Otvos J.D., Kulkarni K.R., Slentz C.A.: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 347: 1483–1492, 2002.
- Stampfer M.J., Hu F.B., Manson J.E., Rimm E.B., Willett W.C.: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 343: 16–22, 2000.
- Booth F.W., Chakravarthy M.V., Gordon S.E., Spangenburg E.E.: Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol* 93: 3–30, 2002.
- Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G., Liu S., Solomon C.G., Willett W.C.: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345: 790–797, 2001.
- Winters K.M., Snow C.M.: Detraining reverses positive effects of exercise on the musculoskeletal system in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 15: 2495–2503, 2000.
- Henriksen E.J.: Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 93: 788–796, 2002.
- Zoll J., Sanchez H., N'guessan B., Ribera F., Lampert E., Bigard X., Serurier B., Fortin D., Geny B., Veksler V., Ventura-Clapier R., Mettauer B.: Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle. *J Physiol* 543: 191–200, 2002.
- Lehninger A.L.: Biochemie. 2. Auflage. 1977. Weinheim (Deutschland). Verlag Chemie.
- Flück M.: [Molecular mechanisms in muscle adaptation]. *Ther Umsch* 60: 371–381, 2003.
- Jablecki C.K., Heuser J.E., Kaufman S.: Autoradiographic localization of new RNA synthesis in hypertrophying skeletal muscle. *J Cell Biol* 57: 743–759, 1973.
- Portin P.: The concept of the gene: short history and present status. *Q Rev Biol* 68: 173–223, 1993.
- Flück M., Dapp C., Schmutz S., Wit E., Hoppeler H.: Transcriptional profiling of tissue plasticity: role of shifts in gene expression and technical limitations. *J Appl Physiol* 99: 397–413, 2005.
- Puntschart A., Claassen H., Jostarndt K., Hoppeler H., Billeter R.: mRNAs of enzymes involved in energy metabolism and mtDNA are increased in endurance-trained athletes. *Am J Physiol* 269: C619–C625, 1995.
- Krustrup P., Soderlund K., Mohr M., Gonzalez-Alonso J., Bangsbo J.: Recruitment of fibre types and quadriceps muscle portions during repeated, intense knee-extensor exercise in humans. *Pflugers Arch* 449: 56–65, 2004.
- Schmitt B., Flück M., Decombaz J., Kreis R., Boesch C., Wittwer M., Graber F., Vogt M., Howald H., Hoppeler H.: Transcriptional adaptations of lipid metabolism in tibialis anterior muscle of endurance-trained athletes. *Physiol Genomics* 15: 148–157, 2003.
- Wittwer M., Billeter R., Hoppeler H., Flück M.: Regulatory gene expression in skeletal muscle of highly endurance-trained humans. *Acta Physiol Scand* 180: 217–227, 2004.
- Schmutz S., Dapp C., Wittwer M., Vogt M., Hoppeler H., Flück M.: Endurance training modulates the muscular transcriptome response to acute exercise. *Pflugers Arch* 451: 678–687, 2006.
- Saltin B., Henriksson J., Nygaard E., Andersen P., Jansson E.: Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 301: 3–29, 1977.
- Terrados N.: Altitude training and muscular metabolism. *Int J Sports Med* 13 (Suppl 1): S206–S209, 1992.
- Schaeffer P.J., Villarín J.J., Lindstedt S.L.: Chronic cold exposure increases skeletal muscle oxidative structure and function in *Monodelphis domestica*, a marsupial lacking brown adipose tissue. *Physiol Biochem Zool* 76: 877–887, 2003.

- 32 Däpp C., Gassmann M., Hoppeler H., Flück M.: Hypoxia-induced gene activity in disused oxidative muscle. *Adv Exp Biol Med*: in press, 2006.
- 33 Mason S.D., Howlett R.A., Kim M.J., Olfert I.M., Hogan M.C., McNulty W., Hickey R.P., Wagner P.D., Kahn C.R., Giordano F.J., Johnson R.S.: Loss of skeletal muscle HIF-1 α results in altered exercise endurance. *PLoS Biol* 2: e288, 2004.
- 34 Weineck J.: *Optimales Training*. 3. Auflage. 1977. Spitta, Nürnberg (Deutschland).
- 35 Reynafarje B.: Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 17: 301–305, 1962.
- 36 Cameron-Smith D., Burke L.M., Angus D.J., Tunstall R.J., Cox G.R., Bonen A., Hawley J.A., Hargreaves M.: A short-term, high-fat diet up-regulates lipid metabolism and gene expression in human skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 77: 313–318, 2003.
- 37 Vogt M., Puntschart A., Howald H., Mueller B., Mannhart C., Gfeller-Tuescher L., Mullis P., Hoppeler H.: Effects of dietary fat on muscle substrates, metabolism, and performance in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 35: 952–960, 2003.
- 38 Oberholzer F., Claassen H., Moesch H., Howald H.: [Ultrastructural, biochemical and energy analysis of extreme duration performance (100 km run)]. *Schweiz Z Sportmed* 24: 71–98, 1976.
- 39 Knechtle B.: [Energy turnover in endurance exercise]. *Schweiz Rundsch Med Praxis* 93: 457–468, 2004.
- 40 Pilegaard H., Keller C., Steensberg A., Helge J.W., Pedersen B.K., Saltin B., Neuffer P.D.: Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J Physiol* 541: 261–271, 2002.
- 41 Cramer R.M., Langberg H., Teisner B., Magnusson P., Schroder H.D., Olesen J.L., Jensen C.H., Koskinen S., Suetta C., Kjaer M.: Enhanced procollagen processing in skeletal muscle after a single bout of eccentric loading in humans. *Matrix Biol* 23: 259–264, 2004.
- 42 Urso M.L., Clarkson P.M., Hittel D., Hoffman E.P., Thompson P.D.: Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2560–2566, 2005.
- 43 Jarvinen T.A., Kannus P., Jarvinen T.L., Jozsa L., Kalimo H., Jarvinen M.: Tenascin-C in the pathobiology and healing process of musculo-skeletal tissue injury. *Scand J Med Sci Sports* 10: 376–382, 2000.
- 44 Radak Z., Naito H., Kaneko T., Tahara S., Nakamoto H., Takahashi R., Cardozo-Pelaez F., Goto S.: Exercise training decreases DNA damage and increases DNA repair and resistance against oxidative stress of proteins in aged rat skeletal muscle. *Pflugers Arch* 445: 273–278, 2002.
- 45 Sen C.K.: Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med* 31: 891–908, 2001.
- 46 Zoll J., Steiner R., Meyer K., Vogt M., Hoppeler H., Fluck M.: Gene expression in skeletal muscle of coronary artery disease patients after concentric and eccentric endurance training. *Eur J Appl Physiol*: 1–10, 2005.
- 47 Paiva H., Thelen K.M., Van Coster R., Smet J., De Paepe B., Mattila K.M., Laakso J., Lehtimäki T., von Bergmann K., Lutjohann D., Laaksonen R.: High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 78: 60–68, 2005.
- 48 Lees S.J., Booth F.W.: Physical inactivity is a disease. *World Rev Nutr Diet* 95: 73–79, 2005.
- 49 de Lorgeril M., Salen P.: Mediterranean type of diet for the prevention of coronary heart disease. A global perspective from the seven countries study to the most recent dietary trials. *Int J Vitam Nutr Res* 71: 166–172, 2001.
- 50 Klissouras V., Pirnay F., Petit J.M.: Adaptation to maximal effort: genetics and age. *J Appl Physiol* 35: 288–293, 1973.
- 51 Howald H.: Ultrastructure and biochemical function of skeletal muscle in twins. *Ann Hum Biol* 3: 455–462, 1976.
- 52 Wolfarth B., Bray M.S., Hagberg J.M., Perusse L., Rauramaa R., Rivera M.A., Roth S.M., Rankinen T., Bouchard C.: The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2004 update. *Med Sci Sports Exerc* 37: 881–903, 2005.
- 53 Prior S.J., Hagberg J.M., Phares D.A., Brown M.D., Fairfull L., Ferrell R.E., Roth S.M.: Sequence variation in hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1A): association with maximal oxygen consumption. *Physiol Genomics* 15: 20–26, 2003.
- 54 Williams A.G., Rayson M.P., Jubbs M., World M., Woods D.R., Hayward M., Martin J., Humphries S.E., Montgomery H.E.: The ACE gene and muscle performance. *Nature* 403: 614, 2000.
- 55 Gordon S.E., Davis B.S., Carlson C.J., Booth F.W.: ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E150–E159, 2001.
- 56 Huygens W., Thomis M.A., Peeters M.W., Aerssens J., Vlietinck R., Beunen G.P.: Quantitative trait loci for human muscle strength: linkage analysis of myostatin pathway genes. *Physiol Genomics* 22: 390–397, 2005.
- 57 Booth F.W., Tseng B.S., Fluck M., Carson J.A.: Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. *Acta Physiol Scand* 162: 343–350, 1998.
- 58 Klissouras V.: The nature and nurture of human performance. *Eur J Sport Sci* 1: 1–10, 2001. Taylor & Francis.
- 59 Zoll J., Ponsot E., Dufour S.P., Doutreleau S., Ventura-Clapier R., Vogt M., Hoppeler H., Richard R., Fluck M.: Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. Part III: Muscular adjustments of selected gene transcripts. *J Appl Physiol* 100: 1258–1266, 2005.
- 60 Dufour S., Ponsot E., Zoll J., Doutreleau S., Lonsdorfer-Wolf E., Geny B., Lampert E., Fluck M., Hoppeler H., Billat V., Mettauer B., Richard R., Lonsdorfer J.: Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners: Part I: Improvement in aerobic performance capacity. *J Appl Physiol* 100: 1238–1248, 2005.
- 61 Ponsot E., Dufour S.P., Zoll J., Doutreleau S., N'guessan B., Geny B., Hoppeler H., Lampert E., Mettauer B., Ventura-Clapier R., Richard R.: Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. Part II: improvement of mitochondrial properties in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 100: 1249–1257, 2005.
- 62 Pikosky M.A., Gaine P.C., Martin W.F., Grabarz K.C., Ferrando A.A., Wolfe R.R., Rodriguez N.R.: Aerobic exercise training increases skeletal muscle protein turnover in healthy adults at rest. *J Nutr* 136: 379–383, 2006.
- 63 Mujika I., Padilla S.: Muscular characteristics of detraining in humans. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1297–1303, 2001.