

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu

DISERTAČNÍ PRÁCE

2023

Pavína Vostatková

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu

Utilizace laktátu při zatížení v kontextu genetických dispozic

Disertační práce

Vedoucí disertační práce:

Doc. PhDr. Miroslav Petr, Ph.D.

Vypracovala:

PhDr. Pavlína Vostatková

Praha 2023

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne

.....

podpis

Evidenční list

Souhlasím se zapůjčením své disertační práce ke studijním účelům. Uživatel svým podpisem stvrzuje, že tuto diplomovou práci použil ke studiu a prohlašuje, že ji uvede mezi použitými prameny.

Jméno a příjmení:

Fakulta / katedra:

Datum vypůjčení:

Podpis:

Poděkování

Chtěla bych poděkovat především svému školiteli, doc. PhDr. Miroslavu Petrovi, Ph.D., za trpělivost, vedení a odborné rady během celého výzkumu, Mgr. Martinu Komarcovi, Ph.D., za jeho odborný náhled a čas, který mi věnoval. Děkuji všem odborným poradcům doma i v zahraničí (AWF, Varšava) za jejich podporu a inspiraci. Velice si vážím přístupu atletů a jejich ochoty podstoupit náročné testování na úkor vlastních tréninkových programů. Musím zmínit také vlastní rodinu, které vděčím za podporu a pochopení.

Abstrakt

Název:

Utilizace laktátu při zatížení v kontextu genetických dispozic

Cíle:

Cílem disertační práce je ověřit na skupině sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín vliv vybraných polymorfismů v genech kódujících transportéry pro laktát MCT1-4 na hladiny laktátu před, během a po intermitentním zátěžovém 30s Wingate testu. Dílčím cílem práce je zjistit rozdíly frekvencí alel a genotypů v příslušných polymorfismech mezi skupinou sportovců a kontrolami.

Metody:

Výzkumný soubor tvořilo 91 východoevropských kavkazských mužů, členů Českého atletického svazu s elitní výkonností v běhu na 400 m (věk $20,4 \pm 3,2$ let; tělesná hmotnost $74,07 \pm 7,5$ kg; tělesná výška $182,7 \pm 6,14$ cm). Pro srovnání alel a genotypů byla použita kontrolní skupina ($n=100$; věk $20,5 \pm 1,2$; tělesná hmotnost $77,5 \pm 9,47$ kg; výška $181,5 \pm 6,35$ cm) fyzicky aktivních osob, které neprovozovaly rychlostní a silové sporty. Pro genotypovou analýzu vybraných polymorfismů byl u probandů proveden stěr z bukální sliznice. Izolace DNA a následné genetické analýzy byly realizovány ve spolupráci s Univerzitou tělesné výchovy Józefa Piłsudského ve Varšavě. Frekvence jednotlivých alel a genotypů byly testovány, zda jsou v souladu s Hardy-Weibergovou rovnováhou a to pomocí χ^2 . Základní antropometrie a tělesné složení bylo měřeno přenosným nástěnným antropometrem A213 a analyzátozem složení těla Tanita BC 418. Předpoklady pro rychlostní schopnosti byly hodnoceny na základě dosažených výsledků v motorickém testu Squat jump a Countermovement jump. K diagnostice anaerobních předpokladů a ke zvýšení hladiny laktátu byl využit opakovaný 30s Wingate test (WT30) na bicyklovém ergometru (Monark 894E Peak bike, MONARK, Švédsko) s intervalem odpočinku 4min mezi dvěma testy. Pro stanovení hladiny laktátu bylo odebíráno z konečků prstů 20 μ l kapilární krve ihned po příchodu do laboratoře, po 2min zahřátí na bicyklovém ergometru, ve 3. min po dokončení prvního Wingate testu (WT1), ihned po dokončení druhého Wingate testu (WT2) a následně v 3., 6., 9., 20. a 30. min po WT2. Analýza hladiny laktátu byla provedena přístrojem Biosen C-line Clinic (EKF

Diagnostic, Barleben, Německo). Předpoklad normality rozdělení kontinuálních proměnných byl testovaný pomocí Kolmogorov-Smirnova. Rozdíly v průběhu opakovaných měření laktátu mezi jednotlivými genotypy ve skupině sportovců byly analyzovány pro různé modely dědičnosti pomocí dvou-cestné smíšené analýzy rozptylu (two-way mixed ANOVA) s jedním meziskupinovým faktorem (příslušnost k danému genotypu) a jedním opakovaným (vnitroskupinovým) faktorem (10 měření laktátu v čase). Analýza dat a sumarizace výsledků byla provedena v SPSS verze 25 a balíčku ggplot2 v programu R. Statistická významnost byla akceptována na hranici $p < 0,05$. Pro hodnocení velikosti účinku v rámci ANOVA modelů byla přijata η^2 , která představuje alespoň střední velikost účinku $0,04 < \eta^2 \leq 0,09$.

Výsledky:

Všechny sledované polymorfismy splňovaly Hardy-Weibergovu rovnováhu ($p > 0,05$). Statisticky významné rozdíly ve frekvenci alel mezi sportovci a kontrolami byly pozorovány u polymorfismů *MCT2* rs3763980 ($p = 0,03$) a *MCT2* rs995343 ($p = 0,04$). Identifikovali jsme asociaci mezi konkrétními genotypy a metabolickými reakcemi na zvýšenou zátěž u polymorfismů *MCT1* rs3789592, rs7556664, rs6537765, 7169, 1049434, *MCT2* rs995343, rs3763979. Tyto varianty mohou mít vliv na schopnost využívat laktát jako zdroj energie a tím i na schopnost sportovce udržet vysokou úroveň výkonnosti v průběhu závodu.

Klíčová slova:

anaerobní výkon, laktát, monokarboxylové transportéry, polymorfismus

Abstract

Title:

Utilization of lactate during exercise in the context of genetic dispositions

Objectives:

The aim of the dissertation is to investigate, within a group of athletes from speed-endurance disciplines, the influence of selected polymorphisms in genes encoding lactate transporters MCT1-4 on lactate levels before, during, and after Intermittent 30s Wingate Test. A sub-objective of the study is to identify differences in allele and genotype frequencies in the respective polymorphisms between the group of athletes and controls.

Methods:

The research group consisted of 91 Eastern European Caucasian men, members of the Czech Athletic Association with elite performance in the 400 m run (age 20.4 ± 3.2 years; body weight 74.07 ± 7.5 kg; height 182.7 ± 6.14 cm). A control group ($n=100$; age 20.5 ± 1.2 ; body mass 77.5 ± 9.47 kg; height 181.5 ± 6.35 cm) of physically active individuals who did not perform speed and strength sports was used for allele and genotype comparisons. For genotypic analysis of selected polymorphisms, buccal mucosa swabs were performed in the probands. DNA isolation and subsequent genetic analyses were performed in collaboration with the Józef Piłsudski University of Physical Education in Warsaw. The frequencies of individual alleles and genotypes were tested for compliance with Hardy-Weiberg equilibrium using χ^2 . Basic anthropometry and body composition were measured with an A213 portable wall-mounted anthropometer and a Tanita BC 418 body composition analyzer. Prerequisites for speed abilities were evaluated based on the results obtained in the Squat jump and Countermovement jump. Intermittent 30s Wingate test (WT30) on a bicycle ergometer (Monark 894E Peak bike, MONARK, Sweden) with a rest interval of 4 min between tests was used to diagnose anaerobic preconditions and to increase lactate levels. To determine the lactate level collected from the fingertips 20 μ l of capillary blood immediately upon arrival in the laboratory, after a 2-min warm-up on a bicycle ergometer, in the 3rd min after the completion of the 1st Wingate Test (WT1), immediately after the completion of the 2nd

Wingate Test (WT2), and subsequently in the 3rd, 6th, 9th, 20th and 30th min after WT2. Lactate level analysis was performed with the Biosen C-line Clinic (EKF Diagnostic, Barleben, Germany). The normality assumption of the distribution of continuous variables was tested using Kolmogorov-Smirnov. Differences during repeated measurements of lactate between individual genotypes in a group of athletes were analyzed for different inheritance models using a two-way mixed ANOVA with one between-group factor (belonging to a given genotype) and one repeated (within-group) factor (10 measurements of lactate over time). Data analysis and summarization of results were performed in SPSS version 25 and the ggplot2 package in the R program. Statistical significance was accepted at the threshold of $p < 0.05$. For evaluating the effect size within the ANOVA models, η^2 was adopted, which represents at least a medium effect size of $0,04 < \eta^2 \leq 0,09$.

Results

All monitored polymorphisms fulfilled the Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). Statistically significant differences in allele frequencies between athletes and controls were observed in the polymorphisms MCT2 rs3763980 ($p=0.03$) and MCT2 rs995343 ($p=0.04$). We identified an association between specific genotypes and metabolic responses to increased stress in the polymorphisms MCT1 rs3789592, rs7556664, rs6537765, 7169, 1049434, MCT2 rs995343, rs3763979. These variants may influence the ability to utilize lactate as an energy source, consequently impacting an athlete's ability to sustain high-performance levels during a race.

Keywords:

anaerobic performance, lactate, monocarboxylic transporters, polymorphism

OBSAH

1	Úvod.....	13
2	Stručný úvod do problematiky laktátu.....	15
3	Vývoj zkoumání laktátu.....	17
3.1	Rané studie laktátu – vznik teorie O ₂ dluhu.....	17
3.2	Hledání laktátových prahů ve sportu.....	19
3.3	Výzkumy laktátu od 80. let minulého století do současnosti.....	22
4	Role a interakce metabolických cyklů laktátu a svalového metabolismu	24
4.1	Svalový metabolismus	25
4.2	Metabolické cykly laktátu	30
4.2.1	Laktát jako hlavní zdroj energie a prekurzor pro glukoneogenezi	30
4.2.2	Laktát jako signální molekula a zátěžový regulační hormon	47
5	Monokarboxylové transportéry.....	51
5.1	MCT1	52
5.2	MCT2	54
5.3	MCT3	55
5.4	MCT4	56
6	Vybrané genové polymorfismy monokarboxylových transportérů	57
7	Vymezení problému.....	64
8	Cíle, úkoly a hypotézy	66
8.1	Cíl.....	66
8.2	Úkoly práce	66
8.3	Výzkumné otázky.....	67
8.4	Hypotézy	68
9	Metodika práce	68
9.1	Charakteristika výzkumného souboru.....	69
9.2	Metodika získávání dat	70
9.2.1	Hodnocení základní antropometrie a tělesného složení.....	71
9.2.2	Testování rychlostních předpokladů pomocí vertikálního výskoku.....	71
9.2.3	Metody pro zjištění anaerobních předpokladů – Intermittentní Wingate test 30s	72
9.2.4	Metoda měření hladiny laktátu	73
9.2.5	Genetická analýza – metody určení genotypu sledovaných polymorfismů a organizace sběru genetického materiálu.	74
9.3	Statistická analýza dat	75
10	Výsledky	78
10.1	Deskriptivní přehled zjištěných dat	78
10.2	Porovnané frekvence alel a genotypů a stanovení HWE.....	81
10.3	Komparace hladin laktátu se zjištěnými frekvencemi genotypů sledovaných SNP	85
11	Diskuse.....	107
11.1	Limity a silné stránky studie.....	111
12	Závěr	113

Seznam literatury	115
Seznam tabulek	144
Seznam grafů	146
Seznam obrázků.....	148
Seznam příloh	149
Přílohy.....	150

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

A	adenin
AD	aditivní model dědičnosti
ADP	adenosindifosfát
AMP	adenosinmonofosfát
AnC	anaerobní kapacita
AP	průměrný výkon na kilogram hmotnosti
ATP	adenosintrifosfát
AWF	Akademie tělesné výchovy (Akademia Wychowania Fizycznego)
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
C	cytosin
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CMJ	vertikální výskok s protipohybem (Countermovement jump)
CoA	koenzym A
Cr	kreatin
CP	kreatinfosfát
ČAS	Český atletický svaz
DM	dominantní model dědičnosti
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EUR	poměr mezi výkonem v CMJ a SJ (Eccentric utilization ratio)
FTVS	Fakulta tělesné výchovy a sportu
G	guanin
GPR81	G-protein-coupled receptor 81
GRAS	všeobecně považovaná za bezpečnou (Generally Recognized as Safe)
G1F	Glukóza-1-fosfát
G6F	Glukóza-6-fosfát
HR	tepová frekvence
HWE	Hardy-Weinbergova rovnováha
IMP	inosinmonofosfát
K _m	Michaelisova konstanta
KM	kodominantní model dědičnosti
LA	laktát

LDH	laktátdehydrogenáza
MCT	monokarboxylový transportér – jako protein (MCT) a jako gen (<i>MCT</i>)
MLSS	maximální laktátový setrvalý stav (Maximal lactate steady state)
MRS	magneticko-rezonanční spektroskopie
NADH	nikotinamidadenindinukleotid
NH ₃	amoniak
OBLA	Onset of Blood Lactate Accumulation
PB	osobní rekord
PD	index únavy
PGC1 α	PPAR γ koaktivátor 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α)
Pi	anorganický fosfát
pK	disociační konstanta
PP	maximální výkon
PP/kg	maximální výkon na kilogram tělesné hmotnosti
ROS	reaktivní formy kyslíku (Reactive Oxygen Species)
RS	recesivní model dědičnosti
SD	směrodatná odchylka
SJ	vertikální výskok (Squat jump)
SLC	transportní protein rozpuštěných látek (Solute Carrier) – jako gen <i>SLC</i>
SM	superdominantní model dědičnosti
SNP	jednonukleotidový polymorfismus (Single Nucleotide Polymorphism)
T	thymin
TM	transmembránová šroubovice
UCP1	odpojovací protein 1 (Uncoupling protein)
UK	Univerzita Karlova
VLa max	maximální rychlost tvorby laktátu (V-volume, La-lactate, Max-maximum)
VO ₂ max	maximální spotřeba kyslíku
WT30	Wingate test 30s
WT1	první Wingate test 30s
WT2	druhý Wingate test 30s

1 ÚVOD

Úroveň sportovního výkonu je výsledkem tréninkového procesu, který můžeme zjednodušeně charakterizovat jako stále probíhající interakci mezi sportovcem a trenérem. S trochou nadsázky lze říci, že proces tréninku je vědou i uměním. Zahrnuje totiž nejen jeho prostředky, ale také motivaci sportovce směřující k dosažení nejlepšího výkonu. U trenéra zde hraje roli jeho osobnostní charakteristika, zejména schopnost empatie směrem k jeho svěřencům, která mu umožňuje individuální přístup, při zachování ověřené metodiky a standardů tréninkového procesu, jejichž nastavení vychází z jeho zkušenosti a vzdělání. Především vzdělávání trenérů však musí být otevřeným procesem, kde i uznávaná trenérská osobnost by měla být schopna vnímat a akceptovat nejnovější poznatky sportovní vědy. Vlastní tréninkový proces by pak měl vytvářet prostředí, kde jsou poznatky výzkumu ověřovány v praxi.

Z hlediska sportovce je sportovní výkon složitým a multifaktoriálním jevem, který zahrnuje zejména interakci mezi genetickými a environmentálními faktory. Různorodé vlivy, které ovlivňují kvalitu tréninkového procesu a možnosti, jak při soutěži dosáhnout maximálního výkonu se postupně staly předmětem vědeckého výzkumu od 50. let minulého století. Zejména po převratném objevu, který umožnil detailněji zkoumat DNA, následovaly snahy sportovních vědců o výzkum směřující k zodpovězení otázky, do jaké míry a jakým způsobem ovlivňují genetické predispozice možnosti dosažení limitní výkonnosti. Spolu se zkoumáním, do jaké míry je možno identifikovat genetické faktory ovlivňujících sportovní výkon jako takový, resp. jak dalece je sportovní talent limitován a ovlivňován genetickými předpoklady, se předmětem výzkumu stala nejen míra jejich dědičnosti, ale také biologické faktory, které s vybranými genetickými markery korelují.

Předkládaná disertační práce je příspěvkem k výzkumu, který je orientován na identifikaci specifických genetických variant, které mohou přispět k lepší sportovní výkonnosti v rychlostně-vytrvalostních disciplínách. Při zkoumání limitů výkonnosti je často sledován metabolický proces laktátu. Naše práce se zabývá rolí vybraných genetických variant genů kódujících monokarboxylové transportéry MCT1-4 v souvislosti právě s metabolickým procesem laktátu. Laktát, který vzniká při metabolismu, má důležitou roli při zajišťování energetických potřeb organismu během dlouhodobé intenzivní fyzické aktivity. Jeho rychlá tvorba a odstranění jsou klíčové pro udržení intenzity momentálního výkonu i celkové výkonnosti sportovců.

Konkrétně se zaměřujeme na zkoumání genetických determinantů spojených s laktátem a jejich vlivem na sportovní výkon při běhu na 400 metrů, který je považován za jednu z nejnáročnějších atletických disciplín. Cílem práce je analyzovat genetické varianty související s laktátem a jejich vztah k této specifické disciplíně.

Výsledky této disertační práce mají potenciál přispět k lepšímu porozumění genetickým aspektům sportovní výkonnosti a talentu. Díky těmto poznatkům by mohly být vyvinuty strategie pro identifikaci a optimalizaci tréninku geneticky predisponovaných jedinců pro specifické sportovní disciplíny rychlostně-vytrvalostního charakteru, jako je např. běh na 400 metrů. Věříme, že tato práce přispěje k rozšíření našeho poznání v oblasti genetiky ve sportu a otevře nové perspektivy pro další výzkumy a aplikace v oblasti sportovního tréninku a výkonnosti.

TEORETICKÁ ČÁST PRÁCE

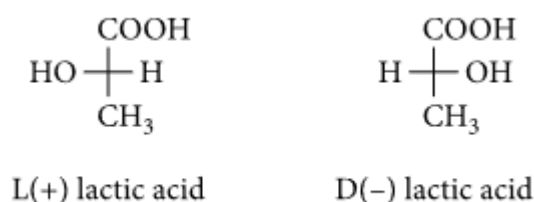
2 STRUČNÝ ÚVOD DO PROBLEMATIKY LAKTÁTU

Rozlišení mezi L-kyselinou mléčnou a D-kyselinou mléčnou, glykolýzou a fermentačními procesy, je důležité pro správné chápání těchto pojmů a jejich vzájemných vztahů s metabolismem laktátu.

Kyselina mléčná je bezbarvá, lehce rozpustná, středně silná organická kyselina se sumárním vzorcem $C_3H_6O_3$ a chemickým názvem kyselina 2-hydroxypropanová. Hydroxylovou skupinu má na uhlíku sousedícím s karboxylovou skupinou. Jedná se tedy o α -hydroxykyselinu.

Kyselina L-mléčná a kyselina D-mléčná jsou dva stereoizomery kyseliny mléčné, což jsou dvě různé formy stejné molekuly, které mají různé prostorové uspořádání atomů na chirálním uhlíku (obrázek 1). Znamená to, že mají stejný sumární chemický vzorec, ale různé prostorové uspořádání atomů. Termíny L a D označují směr, kterým molekula otáčí lineárně polarizované světlo, což je vlastnost, která se používá k rozlišení mezi stereoizomery. Proto se můžeme setkat i s názvy pravotočivá nebo levotočivá kyselina mléčná. Hlavním rozdílem mezi těmito dvěma stereoizomery je původ a místo produkce v lidském těle.

Obrázek 1 *D- a L- kyselina mléčná*

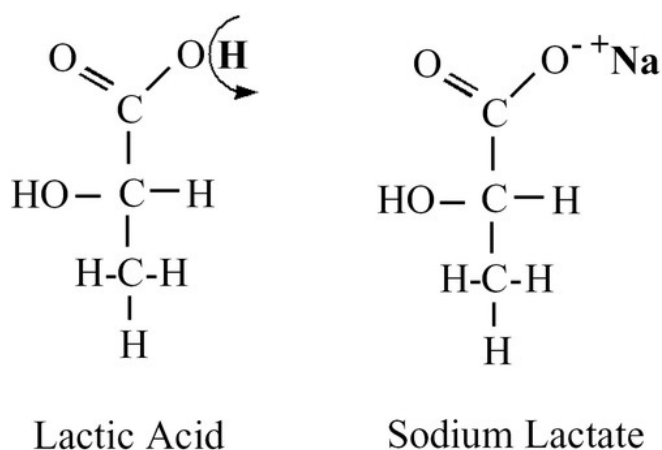


Podle Pohanka (2020)

Kyselina L-mléčná (pravotočivá) je běžněji známá forma kyseliny mléčné. Tato organická kyselina je velice nestabilní a bezprostředně po svém vzniku při fyziologickém pH disociuje na laktát a H^+ (obrázek 2). Někteří autoři např. Sun et al. (2017) tvrdí, že tato disociace kyseliny mléčné je součástí metabolismu člověka jako meziproduct anaerobní glykolýzy. Robergs et al. (2018) však toto tvrzení považují za zastaralý konstrukt. S odkazem na článek věnovaný metabolické acidóze při

zátěži (Robergs et al., 2004) tvrdí, že v žádné živé buňce nebo fyziologickém systému neexistuje žádná taková entita jako kyselina mléčná. Ve svých tvrzeních se opírají o fyzikální zákony, které jsou východiskem disciplín organické chemie, metabolické biochemie, acidobazické chemie a fyziologie, na jejichž základě není možné, aby kyselina mléčná vznikala nebo byla přítomna v živých organismech, kde je regulováno pH buněk a tkání mezi 6,0 a 7,45. Pro potřeby naší práce se spokojíme s tvrzením, že L-kyselina mléčná se v lidském těle vyskytuje téměř výhradně ve formě svého aniontu - laktátu.

Obrázek 2 Chemická struktura kyseliny mléčné a její soli laktátu



Upraveno podle Robergs et al. (2004) Karboxylová skupina kyseliny mléčné ztrácí proton (H^+) a dochází k interakci mezi kationtem (Na^+) a aniontem kyslíku za vzniku soli kyseliny mléčné laktátu.

Kyselina D-mléčná (levotočivá) je na druhé straně produkována bakteriemi ve střevě fermentací (kvašením) sacharidů. Na rozdíl od kyseliny L-mléčné není kyselina D-mléčná normální součástí lidského metabolismu a může se hromadit v krvi, když je střevními bakteriemi produkována ve velkém množství. To může vést ke stavu známému jako D-laktátová acidóza, která může způsobit vážné zdravotní komplikace jako zmatenost, ospalost až kóma (Wee et al., 2006). Přesto má kyselina mléčná certifikát GRAS (všeobecně uznávaná jako bezpečná) pro používání jako potravinářská přísada od Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv v USA (Taskila & Ojamo, 2013). Ve formě racemické směsi (DL-kyseliny mléčné) se nachází například v kyselém mléce, zelí apod.

Kyselina mléčná je dnes široce používána v různých průmyslových odvětvích, zejména v potravinářském průmyslu, kde je pro své konzervační, kyselé a chuťové vlastnosti považována za jednu z nejužitečnějších chemických sloučenin. V potravinářském průmyslu se kyselina mléčná využívá především jako vynikající konzervační prostředek

pro produkty, jako je kysané zelí, olivy, nakládaná zelenina, cukrovinky, pekařské a mléčné výrobky, pivo, džemy a mnoho dalších (Datta et al., 1995).

Uplatnění nachází fermentace, proces, kdy kyselina mléčná vzniká v důsledku metabolických aktivit mikroorganismů v anaerobních podmínkách nejen v potravinářství, ale i ve farmaceutickém, kosmetickém či koželužském průmyslu (Kodíček, 2007).

V případě fermentovaných mléčných výrobků je L-kyselina mléčná kompletně v lidském organismu metabolizována. Levotočivý antipod se přeměňuje jen omezeně a pozvolna, proto může např. u dětí do 1 roku života vyvolat acidózu (Necidová et al., 2002). V současnosti je hlavní rostoucí uplatnění kyseliny mléčné ve výrobě polymerů kyseliny mléčné na bázi biologicky odbouratelných a obnovitelných surovin. (Taskila & Ojamo, 2013).

Vzhledem k tomu, že kyselina mléčná není přirozeně přítomna v lidském těle a D-laktát se významně akumuluje pouze u vzácných patologických stavů, budeme se nadále zaměřovat výhradně na L-laktát. Bez bližší specifikace, slovo laktát označuje L-laktát. Dále, s přihlédnutím k tomu, že někteří autoři v dobové literatuře hovoří o kyselině mléčné, bude pro nás toto označení synonymem pro laktát.

3 VÝVOJ ZKOUMÁNÍ LAKTÁTU

3.1 Rané studie laktátu – vznik teorie O₂ dluhu

Studium meziproductů metabolismu, včetně kyseliny mléčné, je dlouhým a bohatým oborem. Pomineme-li kyselinu mléčnou, kterou objevil Scheele v roce 1780, tak se identifikace kyseliny mléčné (ve skutečnosti její soli L-laktátu) datuje k Berzeliovi v roce 1808, který ji identifikoval ve zvýšené koncentraci v tekutině extrahované z masa štvaných jelenů (Gladden, 2008b). Kyselinu se stejnými chemickými vlastnostmi, která na rozdíl od Scheelovy kyseliny, objevené v roce 1780 v syrovátce, vykazovala optickou aktivitu a stáčela rovinu polarizovaného světla doprava, prokázal německý chemik Justus von Liebig ve svalové tkáni mrtvých organismů. V důsledku toho se nazývala masomléčná či paramléčná (Liška, 2008). Dnes už víme, že díky těmto výzkumům Justuse von Liebiga, byl objeven pravotočivý stereoizomer L-mléčná kyselina.

Významný dopad na další výzkum laktátu měla zjištění německého lékaře a chemika Johanna Josepha Scherera, který jako první v roce 1843 prokázal výskyt laktátu v krvi,

získané při pitvě pacienta, a také jako první prokázal výskyt laktátu jako patologického nálezu u pacientů v septickém a hemoragickém šoku. O patnáct let později, v roce 1858, podal rakouský vojenský lékař Carl Folwarczny důkaz o laktátu v lidské krvi u žijícího pacienta (Kompanje et al., 2007). Japonský chemik Trasaburo Araki a Hermann Zillessen v roce 1891 ukázali vztah mezi svalovou hypoxií a tvorbou laktátu na zvířecím modelu (Philp et al., 2005).

Výzkumem metabolických procesů v buňkách, zejména procesem oxidace a redukce pro získání energie, se dlouho zabývala dvojice anglických vědců Frederick Gowland Hopkins a Walter Morley Fletcher. Na extrahovaných svalech obojživelníků v roce 1907 objevili spojitost mezi svalovou kontrakcí a kyselinou mléčnou. Ukázali, že nedostatek kyslíku vede ke hromadění kyseliny mléčné ve svalu. Tento objev položil základy pro pozdější výzkum Archibalda Hilla a Otto Fritze Meyerhofa (Needham & Hartley, 1962).

Duo Hill a Meyerhof pracovalo na dešifrování metabolismu z hlediska termodynamiky, mechanické práce a buněčných reakcí. Svá zjištění a mnoho tehdy uznávaných teorií o procesech svalové kontrakce publikovali v roce 1923 (Hill & Meyerhof, 1923). Meyerhof (1930) popsal dynamiku laktátu při absenci a podání kyslíku. Zjistil, že svaly při nedostatku kyslíku přeměňují glykogen na laktát. V přítomnosti kyslíku produkce laktátu klesá, ale pouze malá část laktátu oxiduje a zbytek se regeneruje zpět na glykogen. Popis izolace glykogenu z jaterní tkáně a jeho chemických a fyzikálních charakteristik, včetně procesu přeměny na krevní glukózu, poprvé prezentoval již v roce 1855 francouzský fyziolog Claude Bernard (Meyerhof, 1930). Meyerhofův objev cyklu kyseliny mléčné poskytl první důkaz o cyklické povaze přeměny energie v buňkách a potvrdil teorii Louise Pasteura (nyní nazývanou Pasteur-Meyerhofův efekt), podle kterého svaly spotřebují méně glykogenu za přítomnosti kyslíku, než za jeho nepřítomnosti.

V roce 1932 Meyerhof poprvé spojil konsumpci fosfátu a degradaci adenosintrifosfátu (ATP) při glykolýze. O dva roky později, v roce 1934, Lohmann v Mayerhofově laboratoři potvrdil, že syntéza ATP je vedlejším produktem využití glukózy a zjistil, že kreatinfosfát (CP) slouží k fosforylaci ATP. Meyerhofova skupina objevila více než jednu třetinu enzymů glykolýzy a následně vypracovala detaily glykolýzy, která je podle hlavních tvůrců pojmenována Embden-Meyerfova cesta (Kresge et al., 2005). Nutno připomenout, že objasnění glykolytické dráhy, procesu, při kterém se glukóza přeměňuje

na pyruvát a ATP, začalo už v roce 1861, když Louis Pasteur pozoroval jiný metabolismus kvasnic za aerobních a anaerobních podmínek (Porter, 1961).

Zjištění, že existují dvě odlišné dráhy pro dodávání energie potřebné pro svalovou kontrakci, aerobní (při přítomnosti kyslíku) a anaerobní (v nepřítomnosti kyslíku), a že vzestup kyseliny mléčné na začátku cvičení je přímým důsledkem deficitu kyslíku (hypoxie) v pracujícím kosterním svalu, předpokládalo hypotézu o "kyslíkovém dluhu", kterou Hill a Lupton předložili (Hill 1924a, b) a kterou následná práce z Hillovy laboratoře posílila (Hill, 1932).

Otto H. Warburg 1926 objevil tzv. Warburgův efekt, který ukazuje, že nádorové buňky preferují anaerobní glykolýzu před aerobní buněčnou respirací, dokonce i v přítomnosti kyslíku, což vede ke vzniku laktátu. Warburg tento jev interpretoval jako důsledek mitochondriálních poruch metabolismu, které mohou hrát klíčovou roli ve vývoji nádoru. Dnes již je známo, že primární příčinou nádorové transformace jsou mutace v jaderném genomu (Alfarouk, 2016; Hanahan & Weinberg, 2011) a dokonce i mezi stejnými typy nádoru se může příjem nebo výdej laktátu výrazně lišit (Sauer & Dauchy 1985). Warburgův efekt byl původně zařazen za charakteristický pouze pro některé nádory a nebyl spojován s normální fyziologií. Díky této izolaci od výzkumu energetického metabolismu u zdravých jedinců, nemohla být jeho zjištění o tvorbě laktátu v normoxických podmínkách aplikována do oblasti cvičebního metabolismu po další desetiletí.

Hillovy poznatky se staly primárním vysvětlením hypotézy výskytu laktátu během cvičení a únavy a byly přijaty jako konsensus ve fyziologickém chápání dlouhodobého fyzického výkonu. Tato práce také poskytla paradigma pro další výzkum v této oblasti (Bassett, 2002).

3.2 Hledání laktátových prahů ve sportu

Interpretace výzkumů v období 30.-80. let 20. století se soustředila na laktát jako na konečný produkt metabolismu sacharidů a považovala ho za jednu z příčin únavy během fyzického cvičení. Tyto výzkumy byly důležité, protože poskytly nové poznatky o tom, jak tělo přeměňuje sacharidy na energii a jaký je vliv tohoto procesu na fyzickou výkonnost. Nicméně, pozdější výzkum ukázal, že laktát má mnohem složitější funkci a

není pouze konečným produktem, ale také se podílí na regulaci výkonu a může být využit jako zdroj energie pro buňky.

Práce Coriho laboratoře, která ukázala, že laktát může být v játrech přeměněn zpět na glukózu (Cori a Cori 1929, 1933), přinesla teorii, že laktát působí jako „pomocník“ během vysokointenzivního cvičení, kdy tělo potřebuje dodatečný zdroj energie. Na základě tohoto zjištění vědci v následujících 20 letech zaměřili své výzkumy k hledání přesné příčiny únavy během cvičení a funkci laktátu v tomto procesu.

Hojně používaným pojmem mezi trenéry a sportovci je laktátový práh. Existuje však široká polemika o tom, co laktátový práh skutečně znamená a jaká intenzita cvičení mu odpovídá. Laktátový práh je běžně známý jako intenzita cvičení nebo koncentrace laktátu v krvi na úrovni, při které dokážeme udržet úsilí s vysokou intenzitou po určitou dobu. Nicméně, koncentrace laktátu a doba, po kterou můžeme danou intenzitu udržet, jsou stále diskutovány.

Odborná literatura 30. let 20. století odhaluje dvě klasické prahové hodnoty související s laktátem, které většina fyziologů považovala za hraniční hodnoty a zlatý standard pro hodnocení vytrvalostní kapacity. Ještě předtím, než se objevil koncept maximálního laktátového setrvalého stavu (MLSS), Wilfred Harding Owles (1930) zkoumal změny v obsahu kyseliny mléčné v krvi během lehkého cvičení a související změny v obsahu CO₂ v krvi a v alveolárních sklípcích. Učinil závěr, že existuje určitá individuální kritická úroveň intenzity cvičení, při jejímž překročení dochází ke zvyšování koncentrace laktátu v krvi. Tato hraniční intenzita cvičení je označována jako Owlesův bod. Zajímavé je, že v Owlesově studii byly dva subjekty. Jeden byl sám Owles a druhým fyziolog Cloude Gordon Douglas, který vynalezl vaky na sbírání dýchacích plynů (Brooks & Gladden 2003).

Ole Bang (1936) prokázal, že při dané konstantní intenzitě cvičení nad "Owlesovým bodem" existovala druhá kritická hodnota intenzity cvičení, která je pro každého jedince jedinečná a ukazuje na nejvyšší konstantní intenzitu cvičení udržitelnou v průběhu času bez neustálé akumulace laktátu v krvi. Pokles hladiny laktátu při střední zátěži tzv. setrvalém stavu potvrdil, že při aerobní svalové aktivitě se využívá mechanismus, na který upozornil dánský vědec Einar Lundsgaard, totiž oxidativní resyntéza fosfátů a odmítl klasickou teorii, předpokládající kontinuální produkci a resyntézu laktátu během

cvičení podle Paster-Meyerhofova schématu. Nenašel však paralelu mezi obsahem CO₂ a hladinou laktátu a jako první tak zpochybnil základní předpoklady Hilla a spol. o kyslíkovém dluhu.

Teprve v 60. letech se začaly prosazovat důkazy proti představě deficitu O₂ jako předpokladu produkce a akumulace laktátu. V této éře byly učiněny dvě zásadní zjištění. Karlman Wasserman se svými kolegy popsal koncept měření anaerobního prahu. Koncept byl založen na neinvazivním měření ventilačních a kardiovaskulárních reakcí výměny plynů během zátěžového testu a proto se užívá i označení ventilační práh. Tento bod zlomu určoval hodnotu spotřeby kyslíku, kdy začíná prudce narůstat hladina laktátu v krvi a zároveň je tento jev doprovázen výraznými změnami v respirační výměně plynů (Wasserman & McIlroy 1964; Wasserman et al. 1973).

Ve stejném období Stainsby a Welch (1966) pozorovali uvolňování laktátu z dostatečně okysličovaného kosterního svalu psa. Mader a spolupracovníci v roce 1976 určili, že „anaerobního prahu“ bylo dosaženo při koncentraci laktátu v krvi 4 mmol/l (milimol na litr) a stanovili aerobně-anaerobní pásmo v rozmezí $\pm 0,5$ mmol/l této hranice. Jako první navrhli trénink dle hladiny laktátu. Konkrétně označili trénink pod hladinou laktátu 4 mmol/l v krvi jako extenzivní, trénink na úrovni laktátového prahu 4 mmol/l jako prahový trénink, a trénink, kdy po zatížení přesahovala hladina laktátu 4 mmol/l za intenzivní vytrvalostní trénink. Studie také zdůrazňuje, že testování by mělo být specifické pro každý sport (Wackerhage et al., 2022). Díky této studii a nově Maderem zavedenému snadnému odběru vzorku kapilární krve z hyperemizovaného ušního boltce v roce 1973 (Hollmann, 2001) pro stanovení hladiny laktátu enzymatickou metodou, se v 70. a 80. letech 20. století rozšířily sportovní koncepty tréninku na hladině laktátu 2-4-6 mmol/l, $\pm 1,5$ mmol/l v kapilární krvi. Tyto koncepty se používali zejména v Německé demokratické republice a Velké Británii.

V návaznosti na tyto studie byly od 70. let vyvíjeny různé testy a metody pro zjišťování anaerobního prahu, ale základní princip zůstal stejný - hledání intenzity cvičení, kdy dochází k nárůstu koncentrace laktátu v krvi a změnám v respirační výměně plynů. Tyto testy a metody se snaží zpřesnit hodnocení aerobního výkonu pomocí submaximální zátěže. Např. Davis (1979) přišel s myšlenkou, že anaerobní práh je index nástupu anaerobiózy během narůstající intenzity cvičení, ale nepopisuje proměnlivou odezvu koncentrace laktátu v krvi při opakovaném zatížení. Zónu, kde existovala při

opakovaném zatížení rovnováha mezi produkcí a eliminací laktátu označil za aerobní práh.

V roce 1979 přišel Joseph Keul s metodikou stanovení individuálního anaerobního prahu a stanovil maximální intenzitu konstantního zatížení, při které je ještě v rovnováze tvorba a užití laktátu při sklonu laktátové křivky na tangens 51° (Keul, 1979).

Od roku 1981 se ve sportovní fyziologii setkáváme se zkratkou OBLA (Onset of Blood Lactate Accumulation), kterou použili Sjödín a Jacobs (1981). Stanovili hladinu laktátu v krvi 4,0 mmol/l jako počátek akumulace laktátu v krvi při stupňovaném zatížení a použili ji k vypočítání submaximální aerobní výkonnosti pomocí regresní analýzy krevní laktát-intenzita zatížení. Tento začátek akumulace laktátu v krvi silně koreloval s výkonností maratonců (Sjödín & Jacobs, 1981) a souvisel také s typem svalových vláken, hustotou kapilár a aktivitou enzymů laktátdehydrogenázy (LDH) či fosfofruktokinázy (Sjödín et al., 1981, 1982).

Záměr ověřit doposud publikované myšlenky, vedla sportovní fyziology k vytvoření konceptu maximálního laktátového rovnovážného stavu. Wackerhage et al. (2022) vidí původ tohoto konceptu v práci německých fyziologů Madera a Hecka z 80. let (Heck et al. 1985; Mader & Heck 1986), kteří v roce 1985 hodnotili koncentraci laktátu v krvi během testů s konstantní zátěží a definovali maximální laktátový setrvalý stav (MLSS). MLSS z anglického „maximal lactate steady state“ našli v místě nejvyšší rychlosti nebo výkonu mezi 10. a 30. min kontinuálního zatížení, kdy ještě nedochází ke zvýšení hladiny krevního laktátu o více než 1 mmol/l. Stejní autoři popisují Maderův sofistikovaný matematický model energetického metabolismu člověka během cvičení. Tento model simuluje metabolické reakce na cvičení na základě jednotlivých proměnných, jako je maximální spotřeba kyslíku (VO_{2max}) a maximální rychlost tvorby laktátu (VLa_{max}). Maderův model předpovídá, že VLa_{max} snižuje výkon na anaerobním prahu a vytrvalostní výkonnost, ale že vysoká VLa_{max} je u elitních sportovců vyžadována pro silové disciplíny.

3.3 Výzkumy laktátu od 80. let minulého století do současnosti

Do 80. let 20. století bylo na laktát pohlíženo jako na nepotřebný odpad vznikající při anaerobní glykolýze v důsledku hypoxie, který je hlavní příčinou svalové únavy. Ukázalo

se, že škodlivé účinky laktátu byly značně přeceňovány a naopak, jeho prospěšné účinky nebyly zcela známy či byly podceňovány.

V roce 1985(b) George Brooks přišel s jedinečným přístupem k vysvětlení jevů souvisejících s úlohou laktátu při fyzické zátěži, když formuloval hypotézu laktátového člunku, kde laktát je spojku mezi glykolytickým a oxidativním metabolismem. Hypotéza kyvadlového přenosu laktátu jako taková, ztělesňovala model toho, jak tvorba a distribuce laktátu představuje ústřední prostředek, kterým lze dosáhnout koordinace intermediárního metabolismu na úrovni nitrobuněčné, mezibuněčné, mezitkáňové a meziorgánové. Důležité je, že dle výše uvedeného konceptu existuje tento transport nepřetržitě a za plně aerobních podmínek.

Grassi et al. (1996) se zabýval kinetikou vychytávání O_2 u lidí. Sériová měření arteriovenózního obsahu O_2 v dolní končetině u šesti trénovaných jedinců mimo jiné prokázala, že tvorba laktátu v pracujícím svalu je nezávislá na dodávce O_2 .

Protože se ukázalo, že hladina laktátu může sloužit jako indikátor tréninkové adaptace, zejména u vytrvalostních sportů, stalo se měření hladiny laktátu v krvi běžnou součástí fyziologického hodnocení vrcholových sportovců. V této souvislosti také vyvstaly požadavky na testování hladiny laktátu v terénních podmínkách bez použití velkých laboratorních analyzátorů. V 90. letech 20.století, tak byly vyvinuty první přenosná zařízení určená k měření hladiny laktátu v krvi u sportovců během cvičení, která trenérům poskytovala data v reálném čase pro optimalizaci tréninku a výkonu. Rychle se stala populární mezi trenéry a sportovci a byla používána v mnoha sportech včetně cyklistiky, běhu a plavání. První přenosný analyzátor laktátu představila německá firma Boehringer Mannheim v roce 1994. Její přístroj Accusport Lactate Meter využíval techniky odrazové fotometrie (Tanner et al., 2010). V roce 1997 byl poprvé uveden na trh japonskou firmou Arkray analyzátor Lactate Pro, který funguje pomocí elektrochemické metody měření laktátu v krvi a využívá jednorázové testovací proužky. Od této doby byla zkonstruována celá řada dalších přenosných analyzátorů laktátu včetně Lactate Scout či Lactate Plus. Vhodnost použití analyzátorů z hlediska jejich přesnosti a spolehlivosti, či nově používanému spotřebnímu materiálu k analyzátorům byla a je předmětem mnoha diskusí např. Mc Naughton et al. (2002), Taner et al. (2010) nebo Bonaventura et al. (2015).

Více než 80. letý konstrukt laktátové acidózy způsobené disociací kyseliny mléčné na laktát a H^+ vyvrací na základě výzkumů a biochemických zákonů skupina Robergs et al. (2004), kteří tvrdí, že laktátová acidóza není v souvislosti s laktátem, ale naopak, a že metabolická acidóza je způsobena zvýšeným nárokem na obnovu nemitochondriální ATP.

V nedávné době se vědci zabývali diskusí o signální a regulační roli laktátu. Studie ukazují, že laktát může být signální molekulou, která ovlivňuje metabolické procesy v těle (Lee, 2021, Liu et al., 2009; Mosienko et al., 2015; Nalbandian & Takeda, 2016). Poprvé označili laktát za signální molekulu Brooks et al. (2007). Se svými spolupracovníky zjistil, že kultura svalových buněk in vitro, které byly vystaveny laktátu, aktivují transkripční program stimulující tvorbu nových mitochondrií, což zvyšuje jejich respirační kapacitu.

Tento významný výzkumník v oblasti laktátu a jeho úlohy při cvičení, kterého jsme již vícekrát zmínili, přirovnává laktát k fénixu. V podstatě to znamená, že laktát může být za „fénixe“, protože se zdá, že se neustále vynořuje z „popela“ v nových a překvapivých rolích (Brooks et al., 2022a). Zatímco se dříve věřilo, že laktát je pouhým vedlejším produktem anaerobního metabolismu a příčinnou acidózy, v posledních letech se ukázalo, že má mnoho dalších funkcí, jako je energetický substrát pro svaly a mozek, signální molekula a regulátor metabolismu glukózy. Tím objevem je označení laktátu za regulační zátěžový hormon (Brooks et al., 2022b, 2023).

4 ROLE A INTERAKCE METABOLICKÝCH CYKLŮ LAKTÁTU A SVALOVÉHO METABOLISMU

Metabolismus je soubor biochemických reakcí, které probíhají v živých organismech za účelem získávání energie a tvorby biomolekul. Skládá ze dvou základních procesů: katabolismu a anabolismu. Katabolismus je proces rozkladu složitých molekul na jednodušší látky, který uvolňuje energii. Anabolismus je proces syntézy složitých molekul z jednodušších stavebních bloků, který spotřebovává energii.

Svalový metabolismus se zaměřuje na energetické procesy, které se odehrávají ve svalové tkáni. Během svalového metabolismu dochází k rozkladu sacharidů, tuků a proteinů, aby se získala energie pro svalovou kontrakci. Hlavním zdrojem energie jsou molekuly ATP,

kteře poskytují energii pro svalovou aktivitu. Důležitým metabolitem nejen pro svalovou tkáň je laktát. Regulace metabolismu laktátu je komplexní a závisí na různých faktorech, jako je intenzita a délka cvičení, kyslíkový stav svalů, hormonální vlivy a další. Svaly i další tkáňe jsou schopny přizpůsobit svůj metabolismus a využívat laktát v závislosti na potřebách těla.

4.1 Svalový metabolismus

Kosterní svaly jsou zodpovědné za velkou část celkového metabolismu v těle, přičemž až polovina spotřeby kyslíku se využívá právě v kosterních svalech. Svalová tkáň, ať už příčně pruhovaná, srdeční nebo hladká, přeměňuje chemickou energii na energii mechanickou (a částečně i tepelnou). Nicméně schopnost kontrakce není omezena pouze na svalovou tkáň, protože i v buňkách jsou bílkovinné složky, jako jsou mikrotubuly, mikrofilamenta a ne-svalový aktin a myozin, které jsou kontraktilní. Tyto kontraktilní bílkoviny aktivují štěpení ATP a tím dochází ke změně jejich konformace.

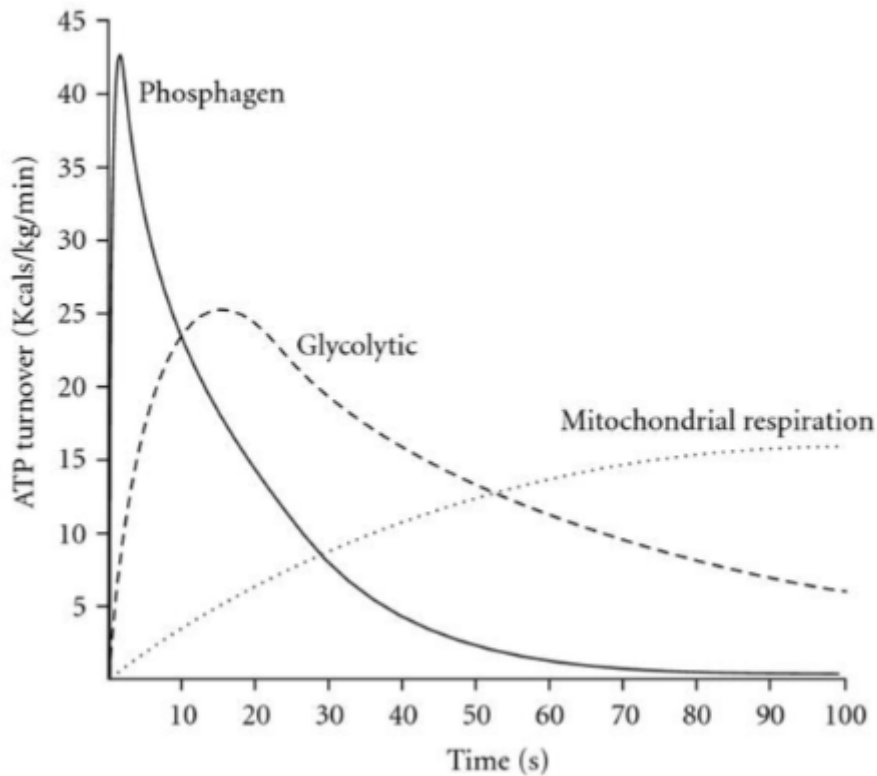
Sarkoplazma v syncytiu kosterního svalu obsahuje mnoho glykogenu, glykolytických enzymů, ATP, myoglobinu a CP, což odráží celkový metabolismus svalu.

Průměrně pracující svalová tkáň během jednoho dne v průměru spotřebuje několik desítek kilogramů ATP, ale zdroj této energie není vždy dostatečný. Sarkoplazma svalových buněk obsahuje jen malé množství ATP, které stačí pouze na krátkou chvíli intenzivní práce (Ledvina et al., 2020). Proto je pro zajištění dalšího přísunu energie nutná aktivace glykolytického systému. CP je nejvýznamnějším zdrojem pro obnovu ATP při krátkodobém výkonu. Granule glykogenu poskytují částečné východisko pro glykolýzu, ale postupně je tato cesta nahrazována mitochondriálním respiračním systémem, který umožňuje udržet úroveň energetické potřeby ATP po delší dobu. Nicméně, aby byl tento proces úspěšný, je nutné, aby zejména červená svalová vlákna obsahovala dostatečné množství myoglobinu, který má větší afinitu ke kyslíku než hemoglobin.

V závislosti na akutní poptávce energie se metabolismus přepíná podle intenzity a délky fyzické aktivity mezi fosfátovým, glykolytickým a mitochondriálním respiračním systémem. Důležité je, že žádný z těchto energetických systémů nepracuje izolovaně, ale vždy v závislosti na intenzitě a délce trvání činnosti se více zapojuje ten či onen (Ward-Smith, 1999).

Podle matematických modelů založených na výkonech elitních atletů se předpokládá, že dochází k vyrovnání glykolytického a mitochondriálního respiračního systému přibližně po 55-72 s. Nicméně, v praktických studiích se zaznamenávají různé výsledky, které se pohybují v rozmezí 50 až 100 s. Existuje také rozporuplnost mezi novějšími výzkumy, kdy některé zdůrazňují rychlejší nástup mitochondriálního respiračního systému, zatímco jiné přikládají větší důležitost glykolytickému systému. Každý jedinec a výkonnostní profil může mít své specifické charakteristiky, které ovlivňují poměr mezi těmito energetickými systémy (Grasgruber & Cacek, 2008). Baker et al. (2010) na základě svých zjištění a poznatků dosavadních výzkumů zpracovali graf vzájemné interakce energetických systémů (obrázek 3), na kterém dochází k vyrovnání glykolytického a mitochondriálního respiračního systému mezi 50-60 s, což by potvrzovalo studie klonící se k rychlejšímu nástupu mitochondriálnímu respiračnímu systému (Duffield 2004, 2005a, 2005b; Spencer & Gatin, 2001).

Obrázek 3 *Energetické systémy v závislosti na délce trvání výkonu*



Podle Baker et al. (2010)

Metabolismus svalu je ovlivněn jeho typem. Výzkum anatomie a fyziologie ukázal, že v lidském těle se vyskytují jak bílá, tak červená vlákna a většina obsahuje směs obou typů. Bílá vlákna s menším množstvím myoglobinu a cytochromů jsou uzpůsobena k rychlému střídání kontrakce a relaxace, zatímco červená vlákna jsou uzpůsobena pro trvalejší výkon. Existuje čtyři hlavní typy svalových vláken, které jsou rozděleny na základě přítomnosti specifických izoform těžkého řetězce myozinu a jejich myozin ATPázou.

Prvním typem jsou pomalu se kontrahující vlákna označovaná jako typ I, která mají červenou barvu. Pomalá svalová vlákna jsou relativně tenká s průměrem kolem 50 μm . Obsahují méně myofibril a mají vysoký počet mitochondrií. Přítomnost většího množství myoglobinu jim dodává červenou barvu. Jsou charakterizována velkým množstvím krevních kapilár. Obsahují málo glykogenu a enzymů spojených s glykolytickými reakcemi, ale mají vysoký obsah oxidativních enzymů, které hrají klíčovou roli v oxidativních reakcích Krebsova cyklu. Také mají vysoké zásoby triacylglycerolů, které

slouží jako zdroj energie pro aerobní metabolismus (Bartůňková, 2013; Grasgruber & Cacek, 2008; Mizuno, 1991).

Druhým typem jsou rychlá červená vlákna oxidativně glykolitická typu IIa, která se rychle kontrahují, ale stále využívají oxidativní metabolismus. Jsou charakterizována velkým průřezem 80-100 μm , kratšími sarkomery, středním obsahem myoglobinu i mitochondrií, méně hustým prokrvením a relativně vysokými zásobami glykogenu a CP. Obsahují málo triacylglycerolů a jejich rychlost smrštění je střední (Bartůňková, 2013; Grasgruber & Cacek, 2008; Kittnar, 2011).

Třetím typem u člověka jsou rychlá bílá glykolytická vlákna typu IIb/x, která mají schopnost rychlé kontrakce a převážně spoléhají na glykolytický metabolismus. Mají nižší obsah mitochondrií a myoglobinu a menší prokrvení ve srovnání s jinými typy vláken. Průřez těchto vláken je menší než u vláken typu IIa a přibližně stejný nebo jen mírně větší než u vláken typu I. Vlákna typu IIb mají vysoké zásoby glykogenu a CP, což jim umožňuje rychlou syntézu ATP při vysoké intenzitě cvičení. Naopak mají omezené zásoby triacylglycerolů, což omezuje jejich schopnost oxidativního metabolismu (Bartůňková, 2013; Grasgruber & Cacek, 2008; Jarmey & Sharkey, 2019).

Nediferenciovaná svalová vlákna typ III, také nazývaná přechodná nebo intermediární vlákna, představují zvláštní typ svalových vláken, která se nacházejí v embryonálním stádiu vývoje jedince. Během tohoto stádia dochází k přetváření těchto nediferencovaných vláken na jednu z klasifikovaných forem svalových vláken, typu I, IIa nebo IIb. Ve vývoji dospělého jedince se výskyt přechodných vláken pohybuje přibližně kolem 5 % a je možné, že se i nadále mění a transformuje. Tato přeměna může být způsobena různými faktory, včetně fyziologických adaptací a tréninku. Přechodná vlákna tak představují zvláštní a dynamickou kategorii svalových vláken, která mohou hrát různorodé role ve svalové adaptaci a výkonu (Bartůňková, 2013; Dovalil, 2002; Jarmey & Sharkey, 2019).

V odborné sportovní literatuře se můžeme setkat s různými mezitypy a kombinacemi těchto vláken, které se liší ve svých fyziologických vlastnostech a schopnostech I, Ic, IIac, IIa, IIab, IIb (Scott et al., 2001). Přítomnost jednotlivých typů vláken ve svalové tkáni závisí na genetických faktorech, fyzické aktivitě a tréninku. Vlivem sportovního tréninku můžeme ovlivnit průřez a metabolismus svalových vláken jen částečně. Vlákna typu IIb

jsou velmi plastická a dokáží se přizpůsobovat tělesné zátěži. Dlouhodobý intenzivní trénink s podílem aerobní složky, jako je vytrvalostní trénink nebo běžné posilování, může způsobit přeměnu vláken IIb na typ IIa. Toto je pravděpodobně způsobeno tím, že extrémně glykolytický charakter vláken IIb se uplatňuje v běžném životě a při tréninku pouze v menší míře a současný nedostatek mitochondrií podílejících se na anabolických reakcích může limitovat sportovní výkonnost. Výzkumy jasně ukazují, že nárůst svalové síly a objemu je výrazně ovlivněn přeměnou vláken typu IIb na typ IIa (Cacek, 2008).

Kosterní sval preferuje jako zdroj energie glukózu a glykogen, z něhož se glukóza uvolňuje dle potřeby. Glukóza je zpracovávána glykolytickými enzymy na laktát, který je pak transportován krevním oběhem do jater a tam se opětovně v Coriho cyklu přeměňuje na glukózu. V relaxovaném svalu se také určitá část glukózy ukládá jako svalový glykogen.

Mastné kyseliny jsou další důležitou živinou pro sval. V klidovém stavu se využije 80 % přijatých mastných kyselin na tvorbu lipidů, zatímco zbylých 20 % se oxiduje na CO₂ a H₂O pomocí β-oxidace (Ledvina et al., 2020). Účinek β-oxidace se výrazně zvyšuje v pracujícím svalu. Zvýšený příjem mastných kyselin vede ke snížení využití glukózy a potlačení glykolýzy, protože acetyl-CoA inhibuje pyruvátdekarboxylázu.

Svalový metabolismus je ovlivňován hormony, jako je inzulín, kortikoidy a katecholaminy. Inzulín zvyšuje příjem glukózy a mastných kyselin do svalu, což vede ke zvýšené syntéze glykogenu a triacylglycerolů. Kortikoidy stimulují štěpení bílkovin ve svalu, čímž uvolňují aminokyseliny jako substráty pro glukoneogenezi. Katecholaminy podporují rozklad glykogenu a tuků.

Ve svalové tkáni se nacházejí všechny enzymy nezbytné pro metabolické procesy, jako jsou glykolýza, glykogenolýza, citrátový cyklus, dýchací řetězec a enzymy pro přeměnu aminokyselin a lipidů. Vysokou aktivitu ve svalových tkáních vykazuje, pro ně specifická, kreatinkináza.

4.2 Metabolické cykly laktátu

Na úrovni celého organismu se metabolismus laktátu považuje za důležitý z několika důvodů: za prvé, laktát slouží jako hlavní zdroj energie a je klíčovým prekurzorem pro proces glukoneogeneze (Bergman et al., 1999; Foster, 1984; Lopaschuk et al., 2010; Miller et al. 2002a,b) a za druhé, laktát funguje jako signální molekula s autokrinními, parakrinními a endokrinními účinky a je znám jako „lactormon“ (Brooks, 2009, Hashimoto et al., 2007; Liu et al., 2009).

4.2.1 Laktát jako hlavní zdroj energie a prekurzor pro glukoneogenezi

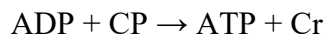
Energetickou roli laktátu však není možné popsat, aniž bychom se nezmínili o ostatních systémech, které v těle zajišťují regeneraci ATP a pomohou nám pochopit příčiny vzniku acidózy, která byla a stále je mezi laickou veřejností, částí trenérů a sportovců z rekreačního, výkonnostního, ale i vrcholového sportu přičítána laktátu. Metabolická specifická cvičení a tréninku spočívá v pochopení toho, jak energie cirkuluje v biologických systémech. K úspěšnému a efektivnímu tréninkovému programu je třeba porozumět procesům, kterými se vytváří energie pro různé typy cvičení, a umět upravovat přenos energie podle specifických tréninkových cílů. Hodnocení biochemických reakcí, které patří k energetickému katabolismu svalu, ukazuje, že protonová rovnováha ve svalové buňce může být ovlivněna každým z energetických systémů - fosfátovým, glykolytickým a mitochondriálním respiračním systémem, které produkují buněčný ATP.

4.2.1.1 Biologické energetické systémy

Fosfátový systém

K obnově ATP, během prvních sekund svalové kontrakce, může docházet ze zásob makroergních fosfátů – adenosindifosfát (ADP) a CP. Zásoba CP ve svalů je 4-6 x větší než zásoba ATP (Bartůňková, 2013) a jeho koncentrace se pohybuje okolo 4 mmol/l s větší mírou koncentrace v rychlých svalových vláknech (Ledvina et al., 2020). Při Lohmanově reakci dochází k hydrolyze CP a uvolnění energie potřebné pro syntézu ATP. Uvolněný fosfát se váže s ADP za vzniku ATP a defosforylovaného kreatinu (Cr). Tato reakce je katalyzována enzymem kreatinkinázou. Navíc se předpokládá, že CP hraje

důležitou roli v celkovém přenosu fosfátových skupin z mitochondrií přes cytosol a je proto klíčovým hráčem v metabolismu kosterních svalových buněk.



Druhou cestou k obnově ATP z makroergních fosfátů je myokinázová reakce. Svalový enzym adenylátkináza katalyzuje reakci mezi dvěma ADP molekulami a vytváří se AMP a ATP. Tato reakce je důležitá pouze tehdy, když se sníží dostupnost CP. V takovém případě může být vzniklý AMP deaminován na inosinmonofosfát (IMP) a amoniak (NH_3). Předpokládá se, že přechodné zvýšení hladiny ADP a AMP v kontrahujícím se svalovém vlákne je stimulem pro zvýšenou deaminaci AMP na IMP a NH_3 . Tato deaminace poskytuje zásobu ADP, čímž se udržuje vysoký poměr ATP/ADP a fosforylační potenciál. Tento proces může být nezbytný pro pokračování svalové kontrakce (Sahlin & Broberg, 1990).



Když buňka používá kreatinkinázu k tvorbě ATP, je v procesu spotřebován proton, který zvyšuje pH buňky. Tento proton je potřebný k dokončení druhé aminové funkční skupiny kreatinu, která nahradí fosfátovou skupinu CP. Nahromadění intramuskulárního Pi během intenzivního cvičení však není způsobeno reakcí kreatinkinázy. Je to ve skutečnosti kvůli buněčným podmínkám, ve kterých poptávka po ATP převyšuje nabídku ATP z mitochondriálního dýchání, což vede ke zvýšené závislosti na cytosolickém obratu ATP. Tato přidaná hydrolyza ATP produkuje Pi rychlostí, která převyšuje jeho vstup do mitochondrií, což vede k akumulaci Pi a acidóze. Robergs et al (2004) poukazují na to, že právě buněčné podmínky spojené se zvyšujícím se obratem ATP způsobují acidózu, a nikoliv laktát. Pokud by byl požadavek na ATP uspokojen z mitochondriální respirace, nedocházelo by v buňce k žádné akumulaci protonů, protože protony jsou mitochondriemi využívány pro oxidativní fosforylaci a pro udržení protonového gradientu v mezimembránovém prostoru. Pouze když se intenzita cvičení zvýší nad ustálený stav, je potřeba více spoléhat na regeneraci ATP z fosfátového systému a glykolýzy. Při intenzivním cvičení je acidóza způsobena uvolňováním protonů z ATP dodaného z nemitochondriálních zdrojů.

Glykolytický systém

Fyzická zátěž je příkladem aktivace glykolýzy pro katabolické procesy, zejména pro buňky kosterního svalstva. Dalším příkladem je zajištění energie pro mozek a erytrocyty, v tomto případě je glykolýza nezastupitelným procesem pro zajištění ATP. Naopak příjem potravy stimuluje glykolýzu pro anabolické procesy a produkci tuků v játrech a v tukové tkáni.

Při pohybových činnostech submaximální intenzity, s délkou trvání 45-90 s či delším, je rychlost obnovy ATP z glykolytického systému zcela klíčová. Glykolýza se začíná více rozjíždět pouze s malým zpožděním po ATP-CP systému a už cca po 6 sekundách se podíl obou systémů vyrovnává (Hirvonen et al., 1992).

Glykolýza

Glykolýza se odehrává v cytosolu všech lidských buněk a zahrnuje sled enzymatických reakcí, při kterých se přeměnou glukózy vytváří ATP a redukované koenzymy. Dle Bartůňkové (2013) je rychlost energetického obratu glykolýzy v mol ATP za minutu dvakrát pomalejší než u fosfátového systému. I když glykolýza není tak rychlou cestou k získání energie, jakou nabízí fosfátový systém, má tu výhodu, že je k dispozici větší množství glykogenu a glukózy, které jsou zdrojem energie pro tuto dráhu. V porovnání s fosfátovým systémem má tedy glykolýza větší kapacitu pro zásobování svalové tkáně energií. Glykolýza také produkuje laktát, oxidovatelný substrát, který poskytuje bohaté zásoby ATP (Brooks, 1985a). S více než padesátiletým odstupem po popsání Embden-Meyerfovy cesty se také začíná prosazovat myšlenka, že glykolýza je pH neutrální, protože produkuje laktátový aniont na rozdíl od kyseliny mléčné, která vzniká při fermentaci (Hochachka & Mommsen, 1983; Robergs et al, 2004).

V tradičním pojetí byla, a stále je glykolýza rozdělována na fázi anaerobní a aerobní na základě pozorování, že v nedostatečně okysličeném svalu klesají zásoby glykogenu a stoupá hladina laktátu a při dostatečném přísunu kyslíku se pyruvát rozkládá přes acetyl-CoA na vodu a oxid uhličitý (např. Melkonian & Schury, 2019; Pastucha, 2014; Vilikus, 2015). Toto rozdělení je však nesprávné, protože všechny reakce vedoucí k tvorbě pyruvátu probíhají stejně, bez ohledu na přítomnost kyslíku (Institut Galenus, n.d.). Rozdíl spočívá v intenzitě některých reakcí. Pokud je kyslíku málo, dochází k tvorbě laktátu, protože nikotinamidadeninukleotid (NADH) se nemůže dostatečně rychle

reoxidovat. Údaje nashromážděné za poslední tři desetiletí naznačují, že laktát hraje zásadní roli v energetickém metabolismu mozku. Tyto výzkumy ukázaly, že hlavním substrátem, který astrocyty dodávají neuronům pro udržení oxidativního metabolismu je laktát, což odůvodňuje odstranění předpony „aerobní“. Podobné odůvodnění je pravděpodobně vhodné i pro jiné tkáně (Bendahan, et al., 2017; Brooks, 1986; Schurr, 2018; Schurr & Payne 2007). Červené krvinky neobsahují mitochondrie, a proto si svou energetickou potřebu vyrábějí pouze glykolýzou (Schurr & Passarella, 2022). Tato opakovaná experimentální pozorování prokazují, že vytváření a spotřeba laktátu může probíhat i za zcela aerobních podmínek. Tento alternativní způsob má však nižší energetický výtěžek, takže buňka musí přeměnit více glukózy pro získání potřebné energie.

Glykolytická dráha

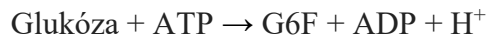
V odborné literatuře se rozdělení glykolýzy do jednotlivých fází liší. Vodrážka (2007) rozděluje glykolýzu do tří fází, které zahrnují 10 reakcí:

1. přeměna glukózy na glycerinaldehyd-3-fosfát,
2. dehydrogenace glycerinaldehyd-3-fosfátu,
3. vznik pyruvátu.

Ledvina et al. (2020) přidává ještě čtvrtou fázi glykolýzy, při které dochází k hydrogenaci pyruvátu na laktát. Polemikou, zda je konečným produktem glykolýzy pyruvát, laktát či kyselina mléčná, se budeme zabývat později. Chandel (2021) rozděluje proces glykolýzy na dvě fáze. V první fázi buňka investuje ATP a v druhé získává ATP.

Glykolýza je podpořena výrobou glukóza-6-fosfátu (G6F), který pochází buď z glukózy v krvi, nebo z glykogenu ve svalových tkáních. I když glykogen poskytuje většinu sacharidů pro svalovou glykolýzu během intenzivního cvičení, tradiční biochemická vysvětlení glykolýzy začínají glukózou (Chandel, 2021; Melkonian & Schury, 2019; Vodrážka, 2007). Použití glykogenu jako hlavního substrátu (glykogenolýza) se liší od glykolýzy tím, že obchází první reakci a sdílí zbývajících devět reakcí. Robergs a kol. (2004) toto jednoduché rozlišení mezi glukózovým a glykogenovým původem glykolýzy zdůrazňují z důvodu odlišného uvolňování protonů při glykolýze podle toho, zda se k tvorbě G6F a pohonu glykolýzy používá glukóza nebo svalový glykogen, což je důležité při vysvětlování metabolické acidózy. Pokud je výchozím substrátem glukóza, dochází k fosforylaci katalyzované enzymem hexokinázou, ke vzniku G6F. Tento ester kyseliny fosforečné a glukózy bývá v literatuře označován též jako Robinsonův ester. Robert

Robinson byl anglický vědec, který svými objevy výrazným způsobem přispěl k objasnění glykolytické dráhy v 1. polovině 20. století (Špička, 2004; Vodrážka, 2007). Při této reakci je donorem fosfátu ATP, který se hydrolýzou štěpí na ADP a H^+ . Proces fosforylace je možný pouze za přítomnosti Mg^{2+} , které se váží na kyslíky fosfátové skupiny ATP (Ledvina et al., 2020).



Jeli úvodní reakcí glykolýzy štěpení rezervního polysacharidu glykogenu, dochází formou fosforolytického štěpení k oddělení molekuly glukózy ve formě glukóza-1-fosfát (G1F). Aby mohla G1F vstoupit do glykolýzy, je nutné ji povýšit na G6F. Tato složitá chemická reakce je katalyzovaná účinkem izomerázy fosfoglukomutázy. Vše se děje bez spotřeby ATP a nedochází k uvolňování H^+ .



V obou případech vzniká G6F. Fosforylovaná glukóza už nemůže prostoupit membránu buňky, neuniká z cytosolu, a stává se centrální látkou v celkovém metabolismu sacharidů (Murray et al., 2012). Rozklad glykogenu a následné začlenění produktu do glykolýzy, mění energetickou bilanci glykolýzy. Metabolická změna při přechodu z glykogenu na G1F a poté na G6F přináší výhodu z hlediska energie ve srovnání s přeměnou glukózy na G6F. Tento přechod z glykogenu na G6F neboli glykogenolýza nevyžaduje aktivaci, a tedy ani spotřebu ATP. Proto při glykolýze, pokud vychází z glykogenu, je energetický výtěžek 3 molekul ATP na jeden mol glukózy, oproti 2 molekulám ATP při přeměně glukózy na G6F. Z hlediska stechiometrie dochází při změně po ose glukóza→G6F k uvolnění H^+ při hydrolýze ATP. Využití glykogenu jako zdroje G6F, na rozdíl od glukózy z krve tak méně okyseluje svaly při intenzivním cvičení.

V následujících devíti reakcích glykolýzy (krok 2-10), které vedou k přeměně G6F na pyruvát, za současné tvorby ATP a redukovaných koenzymů, se odborné zdroje neliší. Lze je snadno dohledat v odborných knihách a periodikách zaměřených na biochemii uváděných v této podkapitole. Proto si je nebudeme podrobněji rozepisovat a uvedeme si upravený stručný souhrn těchto kroků dle Melkonian & Schury (2019):

2. Glukóza-6-fosfát je izomerizován fosfoglukózoizomerázou za vzniku fruktóza-6-fosfátu.
3. Fruktóza-6-fosfát je fosforylován na fruktózu-1,6-bisfosfát. Enzymem, jež katalyzuje tuto reakci je fosfofruktokinázou. Tento krok vyžaduje jednu molekulu ATP.
4. Fruktóza-1,6-bisfosfát je aldolázou rozdělen na dvě samostatné molekuly cukru, dihydroxyacetonfosfát a glyceraldehyd-3-fosfát.
5. Molekula dihydroxyacetonfosfátu je izomerizována triosefosfátizomerázou za vzniku druhého glyceraldehyd-3-fosfátu.
6. Glyceraldehyd-3-fosfát se fosforyluje 1,3-bisfosfoglycerátu. Tato reakce je katalyzována glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenázou. Tento krok vyžaduje NAD^+ jako kofaktor.
7. 1,3-bisfosfoglycerát je přeměněn na 3-fosfoglycerát pomocí fosfoglycerátkinázy. Tento krok zahrnuje přenos molekuly fosfátu na ADP za vzniku 1 molekuly ATP.
8. 3-fosfoglycerát se přeskupuje za vzniku 2-fosfoglycerátu enzymem fosfoglycerátmutázou.
9. 2-fosfoglycerát je dehydratován za vzniku fosfoenolpyruvátu enzymem enolázou.
10. Fosfoenolpyruvát je přeměněn na pyruvát pyruvátkinázou. Tento krok zahrnuje přenos molekuly fosfátu na ADP za vzniku jedné molekuly ATP.

Od vzniku pyruvátu nejsou názory na další kroky glykolýzy jednotné. Dříve se zde glykolýza rozdělovala na aerobní a anaerobní. Za aerobních podmínek je pyruvát oxidován v mitochondriích a za anaerobních je pyruvát redukován na laktát. Vznik pyruvátu je tak některými referenčními zdroji považován za konečnou fázi glykolýzy (např. Vodrážka, 2007). Klasické zdroje z oblasti sportovní fyziologie pak dále uvádějí, že za anaerobních podmínek glykolýza postupuje tak, že z pyruvátu vzniká kyselina mléčná (Sharkey & Gaskill, 2006; Kenney et al., 2021). Stejně tak Sun et al. (2017) ve svém

přehledovém článku popisující úlohu laktátu jako autokrinní regulační molekuly ovlivňující řadu fyziologických funkcí, označují buněčnou produkci laktátu za kyselinu mléčnou. V následné disociaci kyseliny mléčné na laktát a H^+ při glykolýze, pak vidí příčiny vzniku acidózy. Podle původu acidózy tak používají termín laktátová acidóza. Robergs et al. (2018) považují toto vysvětlení za nešťastné. Uznávají, že kyselina mléčná díky svému nízkému pK 3,67 při pH 7,35-7,45 téměř úplně disociuje na laktát a H^+ , ale zároveň dodávají, že v živých organismech kyselina mléčná neexistuje. Robergs et al. (2004, 2005, 2006, 2018) tvrdí, že během cvičení nedochází k laktátové acidóze. Autoři při podrobném stechiometrickém popisu glykolýzy došli k závěru, že konečným produktem glykolýzy je laktát, nikoliv kyselina mléčná, a že reakce, při které dochází účinkem enzymu LDH k přeměně pyruvátu na laktát, spotřebovává proton (H^+) a acidóza, pozorovaná ve spojení se zvýšenou hladinou laktátu, je způsobena hydrolyzou nemitochondriální ATP. Myšlenka, že glykolýza neprodukuje kyselinu byla zpochybněna Gladden (2008a) a Boning & Maassen (2011), především proto, že Robergs et al. nedokázali vysvětlit odkud se vzaly protony, které stimulují glykolytický tok a není tedy důvod pro změnu terminologie z "laktátové acidózy" na "nonmitochondriální ATP hydrolytickou acidózu". Toto tvrzení podporuje i Ferguson et al. (2018), kteří ve svém přehledovém článku o laktátu zmiňují studie Hultman et al. (1967) a Gollnick a Hermansen (1973), jenž prokázali, že zatímco koncentrace CP klesá lineárně se zvyšováním intenzity cvičení, změny hladiny ATP byly poměrně malé. K podobnému závěru došel i Marcinek et al. (2010) pomocí kombinace moderní magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) a biochemických testů. Na ischemickém kosterním svalu myši ukázali těsný poměr H^+ /laktát 1:1 ve značném rozsahu trvání ischemie, což vedlo k hladině laktátu 25 mmol/l a poklesu pH od 7,0 do 6,7. Z chemických analýz vyplynulo, že nedošlo k žádným významným změnám v obsahu ATP, takže produkci H^+ z čisté degradace ATP bylo možné vyloučit, což umožnilo určit využití ATP z poklesů CP a odpovídajících přírůstků P_i měřených pomocí MRS. Použití ischemie zajistilo, že ani protony, ani laktátové anionty nemohly uniknout detekci a že ani produkce H^+ ani CO_2 z oxidativní fosforylace nemohla ovlivnit evidenci H^+ nebo hladinu laktátu. Tímto způsobem Marcinek et al. (2010) dospěli k závěru, že glykolýza produkuje kyselinu mléčnou a že acidóza z kontrakce je in vivo laktátovou acidózou.

Všichni se shodují, že glykolýza má jedinečnou vlastnost, že může pokračovat i za podmínek, kdy pyruvát nelze dále metabolizovat v citrátovém cyklu a oxidativní

fosforylací v mitochondriích, díky schopnosti přeměny pyruvátu na laktát katalyzované LDH. Tento proces umožňuje regeneraci NAD^+ a získání energie při omezeném množství ATP na mol oxidované glukózy. Regenerovaný NAD^+ je opět připraven provádět další dehydrogenace katalyzované glycerakldehyd-3-fosfátdehydrogenasou a udržovat tak glykolýzu v chodu (Vodrážka, 2007; Murray et al., 2012). Přeměna pyruvátu LDH na laktát je volně reverzibilní, což podporuje myšlenku, že konečným produktem glykolýzy je laktát. Nedávný přehled Passarella et al. (2021) shrnuje přesvědčivé důkazy podporující existenci mitochondriální laktátdehydrogenázy, která je zodpovědná za konverzi laktátu na pyruvát intramitochondriálně.

Podle Poole et al. (2021) je hustota mitochondriálního retikula kosterního svalu klíčovým faktorem ovlivňujícím vztah mezi intenzitou cvičení a zvýšením hladiny laktátu v krvi, nikoliv samotná dysoxie. Základním principem je, že se s rostoucí intenzitou cvičení aktivují biochemické a hormonální signály, které stimulují glykolýzu. V důsledku této vyšší glykolytické aktivity dochází k zvýšené produkci laktátu, který je konečným produktem glykolýzy. Pokud se produkce laktátu glykolytickou cestou zrychluje a v těle není dostatečné množství mitochondrií, které by dokázaly laktát odbourávat prostřednictvím NADH, mitochondriálního komplexu oxidace laktátu a pyruvátu prostřednictvím mitochondriálního pyruvátového přenašeče, hladina laktátu se zvyšuje. Koncentrace laktátu je vždy v rovnováze mezi rychlostí glykolýzy a následným mitochondriálním metabolismem pyruvátu a laktátu. Větší hustota mitochondriálního retikula umožňuje nižší hladinu laktátu při vyšších glykolytických rychlostech, což znamená vyšší rychlost metabolického odčerpání laktátu. To zvyšuje schopnost svalů fungovat efektivněji. Tímto způsobem mitochondriální hustota ovlivňuje celkový svalový výkon.

Nyní je k dispozici dostatek důkazů, které ukazují, že glykolýza vždy končí laktátem, nikoli pyruvátem a jak elegantně shrnul Schurr (2006), je to nejschůdnější cesta, pokud se uvažuje termodynamicky, chemicky a prostorově. Přítomnost kyslíku tedy nemění konečný produkt glykolýzy z laktátu na pyruvát, pouze umožňuje, aby se laktát stal substrátem mitochondriálního oxfosu (Schurr & Passarella, 2022).

Mitochondriální respirační systém

Kvantitativně nejdůležitější reakcí pyruvátu v organismu je přeměna na acetyl-CoA. Jeho prostřednictvím se odbourávání sacharidů zapojuje do terminální fáze biologických oxidací. Za běžných podmínek je pyruvát, který vzniká v cytoplazmě buňky, transportován do mitochondrií pomocí speciálního přenašeče vnitřní mitochondriální membrány, protonovým symportem H^+ . Jakým způsobem se pyruvát dále zpracovává v mitochondriích, závisí na aktuálních podmínkách a potřebách buňky (Murray et al., 2012).

Existují dva možné osudy pyruvátu v mitochondriích. Prvním způsobem je oxidativní dekarboxylace, která je katalyzována enzymovým komplexem nazývaným pyruvátdehydrogenáza. Při této reakci je pyruvát přeměněn na acetyl-CoA, současně se uvolňuje NADH a CO_2 . Acetyl-CoA pak vstupuje do dalších metabolických drah, jako je Krebsův cyklus, a slouží jako palivo pro další reakce v mitochondriích. Tato výchozí látka Krebsova cyklu vzniká také z bílkovin a tuků a vytváří důležitou spojnici s glykolýzou. Druhou možností je karboxylace pyruvátu, která je katalyzována enzymem pyruvátkarboxylázou. Při této reakci je pyruvát přeměněn na oxalacetát. Oxalacetát může být dále využit k zahájení reakcí v Krebsově cyklu nebo k resyntéze glukózy.

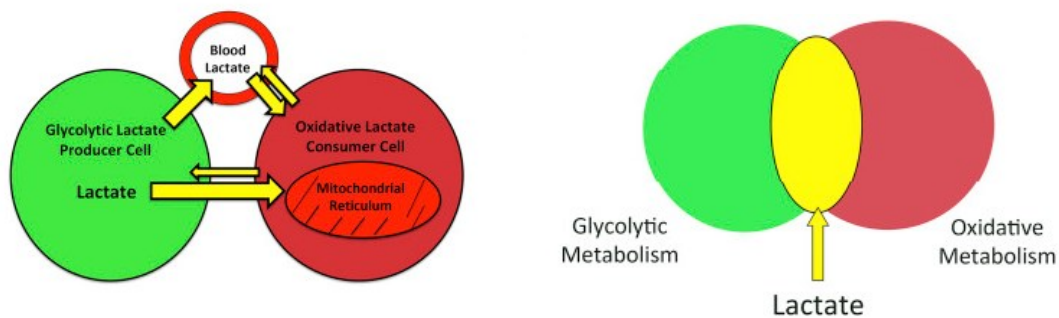
Pokud metabolismus acetyl-CoA pokračuje v Krebsově cyklu a dýchacím řetězci, dochází k postupnému oxidaci acetyl-CoA na CO_2 a vodu. Tímto procesem se uvolňuje energie, která je využita k syntéze ATP. Při kompletní oxidaci jedné molekuly glukózy je teoreticky možné vytvořit až 38 molekul ATP, resp. 39 molekul ATP pokud je glykolýza zahájena rozštěpením glykogenu (Murray et al., 2012).

Výběr mezi oxidativní dekarboxylací a karboxylací pyruvátu závisí na aktuálních podmínkách v buňce a její energetické potřebě. Při náležité poptávce energie v důsledku fyzické aktivity, je pravděpodobnější, že pyruvát bude oxidativně dekarboxylován na acetyl-CoA, čímž se uvolní energie ve formě NADH. Naopak, při zvýšené potřebě prekurzorů pro tvorbu glukózy může být pyruvát karboxylován na oxalacetát. Tato regulace zajišťuje, že pyruvát je vhodně využit podle aktuálních potřeb buňky a je klíčovým krokem v metabolické adaptaci na různé podmínky a požadavky organismu.

4.2.1.2 Mechanismus přenosu laktátu mezi tkáněmi a orgány

Jak už jsme zmínili, úlohu laktátu v zajištění energie rozšířil Brooks (1985b) svojí teorií o kyvadlovém přenosu laktátu, nyní známou jako intracelulární nebo mezibuněčný laktátový člunek (lactate shuttle). Koncept laktátového člunku (obrázek 4) zdůrazňuje laktát jako energetický produkt, který může být distribuován z glykolyticky laktát produkujících buněk (tkání, orgánů) do buněk (tkání, orgánů), které preferují laktát jako energetický zdroj. Produkující a konzumující buňky si mohou vzájemně měnit role v závislosti na aktuální potřebě a některé buňky si mohou vyměňovat laktát přes intersticiium a cévní řečiště (Brooks, 2018).

Obrázek 4 *Koncept laktátového člunku*



Upraveno podle Brooks (2018)

Stejně jako u ostatních metabolitů závisí tok laktátu na rozdílech koncentrace H^+ (pH). Výměna laktátu mezi buňkami a tkáněmi přes plazmatickou membránu je zprostředkována monokarboxylovými transportéry (MCT), kterým se budeme věnovat v samostatné kapitole (Garcia et al., 1994).

4.2.1.3 Nejdůležitější orgány v metabolismu laktátu

Hladina laktátu je výsledek dynamického procesu – produkce laktátu ve tkáních a jeho následné eliminace.

Kosterní svaly

Hlavním producentem, ale současně i hlavním konzumentem laktátu je kosterní svalstvo. Mezi nejdůležitější faktory, které ovlivňují laktátový příjem a jeho spotřebu patří rychlost metabolismu, krevní průtok, koncentrace laktátu v plazmě, typ svalového vlákna a sportovní trénink.

U zdravých jedinců v postabsorpčním stavu se v rámci studií rovnováhy substrátů zkoumá čisté uvolňování laktátu z neaktivního kosterního svalu měřením chemických koncentrací laktátu ve vzorcích arteriální a venózní plazmy a sledováním průtoku krve. Výsledky studií naznačují, že neaktivní kosterní svaly uvolňují do systémové cirkulace přibližně 40 % laktátu (Consoli et al., 1990).

Další výzkumy pomocí izotopových indikátorů a infuzí laktátu potvrdily, že nepracující kosterní svaly v postabsorpčním stavu vychytávají laktát s průměrnou frakční extrakcí 27 %. Tím se kosterní svaly výrazně podílejí na odstraňování laktátu. Dále bylo pozorováno, že množství absorbovaného laktátu klidovým svalem je menší než jeho produkce (Van Hall et al., 2009). V souladu s tím, výsledky studií na svalových biopsiích ukazují, že hladina laktátu v klidovém svalu je vyšší než v krvi, přičemž průměrná koncentrace laktátu ve svalu je kolem 3 mmol/l a v krvi kolem 1,4 mmol/l.

Jak ukazují některé starší i novější studie čisté substrátové bilance (Jorfeld, 1970; Van Hall et al., 2009), podobně jako v klidovém stavu, i během cvičení, dochází k produkci a spotřebě laktátu kosterním svalstvem. Během cvičení se zvyšuje jak uvolňování laktátu, tak jeho vychytávání aktivními svaly v porovnání s klidovým stavem. Pouze při vysoce intenzivním cvičení dochází ke zvýšení koncentrace laktátu v plazmě, zatímco při cvičení mírné a střední intenzity zůstává hladina laktátu v plazmě blízká klidové hodnotě (Sahlin et al., 1987). Miller et al. (2002a,b) pozorovali u lidí při mírné intenzitě zátěže (55 % VO_2max) hladinu laktátu v kapilární krvi přibližně na hranici 4 mmol/l. Celkově pozorovali výrazné zvýšení oxidace laktátu, které bylo doprovázené snížením oxidace glukózy, což naznačuje, že laktát úspěšně konkuruje glukóze jako zdroj „paliva“. Míra vyplavování laktátu z aktivovaných svalů do krevního řečiště a okolních svalů s vyšší oxidativní kapacitou dosahuje z pravidla 10 mmol/l (Shephard & Astrand, 2008).

Svaly pravděpodobně efektivněji spotřebovávají laktát při konstantním výkonu prostřednictvím zvýšené oxidace laktátu. Akutní zvýšení aktivity má pouze malý vliv na urychlení transportu laktátu. Pro optimální spotřebu laktátu je důležitý dostatečný krevní průtok, který umožňuje přechod laktátu a H^+ z vnějšího prostředí dovnitř svalu. Zvyšující se gradient laktátu směrem do buňky a zvyšující se nitrobuněčná koncentrace laktátu, stimuluje jeho využití a sarkolemální transport laktátu. Obdobně platí i pro gradient H^+ , který stimuluje sarkolemální příjem laktátu. Zvýšená koncentrace H^+ uvnitř svalu může

stimulovat využití exogenního laktátu tím, že inhibuje endogenní produkci laktátu (Gladden, 2000).

Na základě přijatého konceptu laktátového kyvadlového přenosu (Brooks, 2007), může být laktát vzniklý v pracujících kosterních svalech dále směřován v těle jako energetický substrát k oxidaci mezi svalovými vlákny s nízkou oxidativní kapacitou a vlákny s vysokou oxidativní kapacitou, která umožňují oxidaci laktátu v rámci jednotlivých svalů během jejich kontrakce; mezi kontrahujícími kosterními svaly produkujícími laktát a jinými kosterními svaly, které pracují s nižší metabolickou rychlostí (v klidu nebo při submaximálním cvičení); mezi kontrahujícími kosterními svaly a srdcem; mezi tkáněmi, ve kterých dochází k čistému uvolňování laktátu, a tkáněmi, které se podílejí na glukoneogenezi a glykoneogenezi. Laktát je významně vyměňován mezi různými tkáněmi v celém těle, včetně mozku.

Mezi důležité faktory ovlivňující hladinu laktátu patří i situace, které vyvolávají hypoxii tkání, jako je vystavení vysoké nadmořské výšce, inhalace oxidu uhelnatého, srdeční onemocnění a anémie, které zvyšují odezvu laktátu kosterního svalstva na cvičení. V těchto situacích může mít minimální svalová aktivita za následek výrazné zvýšení hladiny laktátu v plazmě (Adeva-Adany et al., 2014).

Srdce

Srdce je vysoce energeticky aktivní orgán, který se spoléhá na rychlou a efektivní produkci energie. Vzhledem k tomu, že srdce je více oxidativní než většina kosterních svalů, je očekávatelné, že bude aktivně využívat laktát. Hodnocení srdečního metabolismu u lidí je obtížné a je komplikováno srdečním cyklem. Řada studií potvrzuje, že s nárůstem koncentrace laktátu v krvi, zvýšením krevního průtoku a zvýšením spotřeby kyslíku se laktát stává preferovaným zdrojem energie pro srdce. Více než 60 % substrátu, které srdce využívá, tvoří právě laktát. Studie provedené s využitím radioizotopových metod odhalily, že veškerý laktát, který je zachycen srdcem, je následně oxidován (Stanley, 1991). Analýzy Bergman et al. (2009) a Gertz et al. (1988) ukázaly čistou extrakci laktátu s rozdílem arteriální minus koronární sinus 0,18 $\mu\text{mol/ml}$ a uvolnění laktátu myokardem 0,09 $\mu\text{mol/ml}$. Na základě izotopových studií bylo odhadnuto, že srdce se v klidovém stavu podílí 4,9 % na vychytávání laktátu z celého těla (Bergman et al., 2009). To naznačuje, že srdce dokáže účinně a efektivně využít laktát jako palivo pro

energetické potřeby. Tím, že srdce oxiduje laktát, přispívá k jeho eliminaci z krevního oběhu a udržuje homeostázu laktátu v těle.

Při ischemickém postižení srdce se hromadí laktát, který pro něj představuje důležitý zdroj energie. Srdce v tomto stavu zvyšuje jak příjem, tak využití laktátu. V případě akutní ischemické choroby srdce je významně zvýšeno využití laktátu myokardem (Lopaschuk et al., 2010). Ve studiích na zvířecích modelech bylo prokázáno, že nedostatek laktátu je spojen se zvýšenou mortalitou, zatímco přidání laktátu infuzí může přispět k ochraně srdečního svalu (Levy et al., 2007; Revelly et al., 2005).

Na základě dosavadních důkazů se zdá, že laktát má potenciál působit jako „energetický substrát“ i „prognostický faktor“ při srdečních onemocnění. Neexistuje však dostatek důkazů na podporu léčby suplementací nebo deprivací laktátu. Stejně tak neexistuje shoda ohledně hraničních hodnot laktátu, které by byly spojeny s vyšší mortalitou při zástavě srdce.

Mozek

Podle dlouhodobého modelu mozkového metabolismu byla glukóza identifikována jako hlavní energetický substrát v mozku. Novější výzkumy v posledních dvou desetiletích naznačují, že laktát je důležitým oxidačním substrátem pro mozek (Ide a kol., 2000; Philp et al., 2005; Schurr, 2006). Mozkové buňky jsou schopny resorbovat laktát z krve, zejména během intenzivní fyzické aktivity, stejně jako v prvních minutách po zátěži. Vzhledem k vysokým energetickým nárokům mozku je jeho spoluúčast na celkové tělesné utilizaci laktátu zanedbatelná. Výzkumy pomocí spektroskopie nukleární magnetické rezonance ¹³C zkoumaly metabolismus laktátu v klidovém stavu mozku a zjistily, že při výchozích fyziologických hodnotách laktátu v krvi je přibližně 10 % energetických potřeb mozku uspokojováno oxidací laktátu, přičemž se zvyšující se hladinou cirkulujícího laktátu je možné jeho oxidaci zvýšit (Boumezbeur et al. 2010). Maximální využití laktátu v metabolismu mozku se odhaduje až na 60 %. Existují tak důkazy, že laktát vzniklý při vysoce intenzivním cvičení může být mozkiem metabolizován (Boumezbeur et al. 2010; Ide a kol., 2000). Byl také objeven mechanismus nazvaný "astrocytální-neuronální laktátový výměník", který umožňuje přenos endogenního laktátu, který je produkován glykolýzou v astrocytech. Laktát je exportován z astrocytů do extracelulárního prostoru pomocí proteinu MCT1 a následně je resorbován

neurony pomocí proteinu MCT2, kde slouží jako hlavní zdroj energie pro mitochondriální respiraci (Magistretti et al., 1999; Pellerin et al., 2005).

Laktát může být mozkiem využíván i při patologických stavech. Lubow et al. (2006) pozorovali zvýšené vychytávání laktátu mozkiem při inzulinem vyvolané hypoglykémii. Naopak, hypoxie u zdravých jedinců dosažená inhalací směsi s nízkým obsahem kyslíku, zvýšila cerebrální uvolňování laktátu, zatímco vychytávání laktátu mozkiem zůstalo stabilní (Overgaard et al., 2012). Tyto studie naznačují, že mozek je schopen přizpůsobit svůj metabolismus a využít a uvolňovat laktát jako alternativní zdroj energie v různých fyziologických a patologických stavech.

Ledviny

Osud laktátu v ledvinách je složitý a závisí na řadě hormonálních a fyziologických podnětech a liší se v dřeni a kůře ledvin. Z rodiny monokarboxylových transportérů byla v ledvinách prokázána přítomnost pouze MCT2 (Adeva-Adany et al., 2014). Radoizotopové metody v izolované perfundované ledvině potkana (Bartlett et al., 1984) ukazují, že v nepřítomnosti glukózy a v případě hladovění kůra ledvin produkuje zanedbatelné množství laktátu. Produkce laktátu v kůře ledvin se nezvyšuje ani při dodání glukózy. Naopak dřev ledvin využívá glukózu a z její glykolýzy vytváří laktát. Kůra, která neoxiduje glukózu přímo, přijímá laktát uvolněný dřev a využívá jej k oxidaci a glukoneogenezi. Stechiometrickými výpočty lze prokázat, že tyto dvě cesty metabolismu laktátu představují 100% využití laktátu (Leal-Pinto, 1973).

Tato zjištění naznačují přítomnost kortiko-medulárního glukózo-laktátového recyklačního systému „lactate shuttle“. Dřev spotřebovává glukózu (glykolýza) a vytváří laktát. Kůra přijímá laktát, aby ho oxidovala pro výrobu energie a generovala glukózu pro uvolnění zpět do dřevě pro medulární glykolýzu a produkci energie.

Produkce laktátu z glukózy koreluje s rychlostí glomerulární filtrace, i když existuje bazální produkce laktátu při nulové rychlosti glomerulární filtrace. Produkce laktátu také koreluje s rychlostí průtoku moči a resorpcí sodíku. Spotřeba laktátu naopak nevykazuje žádnou korelaci s žádnou renální funkcí (Bartlett et al., 1984). Celkově jsou ledviny zodpovědné za odstranění 25-30 % laktátu. Většina takového odstranění probíhá spíše prostřednictvím metabolismu laktátu než vylučováním, i když za podmínek výrazné hyperlaktatémie může takové vylučování představovat přibližně 10-12 % likvidace

laktátu ledvinami. Nefrektomie skutečně vede k přibližně 30% snížení exogenního odstraňování laktátu. Co je však důležité a na rozdíl od jater, schopnost ledvin odstraňovat laktát je zvýšena acidózou (Bellomo, 2002).

Pokud je nutná náhrada ledvin z důvodu jejich selhání ledvin, clearance laktátu je pravděpodobně omezené a přispívá jen málo k odstranění laktátu. Při podávání velkého množství dialyzátu na bázi laktátu nebo náhradních tekutin však dochází k iatrogenní hyperlaktatémii, která může významně přispět ke zhoršení metabolické acidózy (Bellomo, 2002). Naopak Adeva-Adany et al. (2014) uvádí, že pacienti podstupující peritoneální dialýzu s dialyzáty obsahující D-laktát jako alkalizující činidlo nevykazují akumulaci D-laktátu v plazmě, přestože jejich vylučování močí je zanedbatelné.

Plíce

U zdravých jedinců je čistá výměna laktátu přes plíce zanedbatelná, což je patrné z téměř nulových arterio-venózních rozdílů. Plíce nejsou za fyziologických podmínek významným čistým spotřebitelem ani producentem laktátu. Ani regionální zánětlivé postižení, například lobární bronchopneumonie, nezpůsobuje významné změny. Avšak při difuzním zánětu typu akutní respirační distress syndrom, se plíce stávají producentem laktátu v závislosti na závažnosti postižení, která se hodnotí pomocí oxygenačního indexu. V těchto případech mohou být plíce důležitým zdrojem laktátu na celotělové úrovni, s produkcí přesahující 1 mmol/kg/hodinu. Aktivované leukocyty jsou považovány za hlavní zdroj laktátu, s menším příspěvkem hypoxických plicních oblastí (Adeva-Adany et al., 2014; Suk, 2008). Čistý výdej laktátu plícemi byl také pozorován u pacientů s akutním jaterním selháním v důsledku předávkování paracetamolem, přestože akutní poškození plic není zřejmé. Rychlost uvolňování laktátu plícemi u těchto pacientů byla úměrná stupni systémové hyperlaktatémie (Walsh et al., 1999).

Červené krvinky

Mnoho z toho, co je známo o laktátu pochází z výzkumu červených krvinek. Erytrocyty nemají mitochondrie a vyžadují trvalou dodávku glukózy. Glukóza je metabolizována v glykolýze za vzniku ATP a laktátu (Schurr & Passarella, 2022). Erytrocyty hrají významnou roli při transportu laktátu z aktivních do neaktivních kosterních svalů. Svoji schopností využít laktát přispívají ke snížení koncentrace laktátu v plazmě. Při fyzickém zatížení se stává gradient mezi plazmou a červenými krvinkami pregnantní.

Výsledkem je, že ve většině případů červené krvinky obsahují 30 % a plazma 70 % celkového hladiny laktátu v krvi (Lindinger et al., 1995; Smith et al. 1997,1998).

V klidových podmínkách je míra vychytávání laktátu erytrocyty srovnatelná s mírou vyplavování laktátu do plazmy. Tento poměr, který odráží gradient mezi laktátem v plazmě a v erytrocytech, je 1:2 (Bielik, 2014, 2017).

Spermie

Po mnoho let je známo, že spermie savců využívají laktát jako aerobní zdroj energie (Storey & Kayne, 1977). Zajímavé je, že byla objevena zvýšená exprese monokarboxylového transportéru MCT1 v hlavičkách spermií při vstupu do nadvarlete s následovanou nižší expresí při průchodu spermie nadvarlaty (Garcia et al., 1994, 1995). Bylo také pozorováno, že laktát stimuluje dýchání ejakulovaných spermií u skotu (Halangk et al., 1985) a udržuje motilitu spermií ex vivo (Inskeep & Hammerstedt, 1985).

Brooks et al. (2022a) přirovnávají Sertoliho buňky v nadvarleti, které vylučují laktát, aby podpořily motilitu spermií in vivo k rychlým svalovým vláknům, které poskytují laktát jako zdroj energie pro sousední pomalá svalová vlákna. Tato interakce mezi Sertoliho buňkami a spermii je prvním příkladem výměny laktátu mezi buňkami. U spermií je mitochondriální retikulum velké a spirálovitého tvaru, umístěné ve střední části spermií. Jedna spermie obsahuje celkem 72-80 mitochondrií (St John et al., 2000). Schopnost mitochondrií spermií oxidovat exogenně dodávaný laktát, je podobná kapacitám oxidace laktátu mitochondriemi v jiných tkáních (Jones, 1997; Brooks et al., 1999).

Studie provedené na myších prokázaly, že i při defektní oxidativní fosforylaci nedochází k úplné inhibici motility spermií (Escalier, 2006). Podobné výsledky byly zaznamenány i při nedávném výzkumu kančích spermií, který ukázal, že pouze malé množství laktátu vstupuje do Krebsova cyklu (Marin et al., 2003). Existence dvojího zdroje energie pro motilitu spermií je podporována identifikací glykolytických enzymů v bičíku spermií, jako jsou hexokináza, LDH a glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza (Nagdas et al., 2005, 2006). Na druhou stranu, pohyb býčích spermií je zcela závislý na energii z Krebsova cyklu (Aitken et al., 2004). Stále však existuje názorová nejednotnost ohledně toho, který zdroj energie je pro motilitu spermií hlavní.

Játra

Játra jsou zásadním orgánem pro metabolismus laktátu. Laktát vytvořený při glykolýze je transportován krevním řečištěm do jater, kde se stává významným prekurzorem pro glukoneogenezi nebo glykogenezi. Při glukoneogenezi dochází k obnově glukózy za pomoci energie získané z aerobní oxidace mastných kyselin. Takto vzniklá glukóza je játry uvolněna zpět do krevního oběhu. Tento sled reakcí je nazván po jeho objeviteli Coriho cyklus, kterého jsme zmínili v kapitole věnované historii laktátu. Recyklace uhlíků z glukózy na laktát v kosterním svalu a zpět na glukózu v játrech, může být zvláště důležitá během cvičení, protože aktivní svaly spotřebovávají glukózu, vyčerpávají zásoby glykogenů a uvolňují laktát, který je vychytáván játry a přeměňován zpět na glukózu. Oproti tomu při glykogenezi játra v cytosolu syntetizují glykogen a vytváří záložní zdroj glukózy. Tvorba jaterního glykogenů vychází z molekul glukózy a vyžaduje navíc tzv. primer – tj. molekulu, která obsahuje řetězec vícero glukóz propojených glykosidovými vazbami. Nejčastěji jím je zbytek glykogenů přítomný v buňce, případně protein glykogenin (Murray et al., 2012).

Původní popis Coriho cyklu se týká opětovného využití laktátu uvolněného z kosterního svalu játry k doplnění zásob glykogenů. Dnes již víme, že meziorgánový tok laktátu v lidském těle není omezen na kosterní svaly a játra. Také jiné tkáně jsou schopny uvolňovat laktát nebo laktát využívat k produkci glukózy. Játra jsou dalším zřetelným úkazem konceptu výměny laktátu mezi produkujícími a spotřebitelskými buňkami v lidském těle (Brooks, 2018).

Za normálních podmínek jsou játra zodpovědná za zhruba 60 % metabolizace laktátu v těle. Jejich schopnost odstranění laktátu je omezená, a proto při sníženém průtoku krve játry nebo při poškození jaterní tkáně se snižuje jejich schopnost laktát odstraňovat. U pacientů s jaterním selháním je často pozorována hyperlaktatémie. Hlavní metabolickou cestou laktátu v játrech je glukoneogeneze, přičemž přímá oxidace hraje jen malou roli (Suk, 2008).

Při intenzivní fyzické aktivitě Nielsen et al. (2002) pozorovali jak hepatosplachnické vychytávání laktátu, tak zvyšování hladiny glukózy v jaterní žíle. Zdravá játra mají pozoruhodnou funkční rezervu, protože hepatektomie s redukcí jaterní hmoty přibližně o 50 % nevyvolává zvýšení plazmatické koncentrace laktátu a normální produkce glukózy

je zachována na úkor stimulace endogenní syntézy glukózy z laktátu ve zbytkové tkáni (Chioléro et al., 1999).

U zdravých lidí je produkce laktátu v játrech stimulována adrenalinem a potlačovaná inzulinem (Meyer et al., 2003). Také v játrech byly detekovány monokarboxylové transportéry důležité pro transport laktátu MCT1, MCT2 a MCT4 nikoliv však MCT3 (Wilson et al., 1998).

Výzkumy zabývající se postprandiálním metabolismem glukózy u hlodavců i lidí odhalily jev nazývaný „glukózový paradox“ nebo „nepřímá cesta syntézy jaterního glykogenu“ (Foster, 1984). Tento koncept naznačuje, že glukóza z potravy, která vstupuje do jaterní portální žíly, zpočátku míří kolem jater do periferních tkání, kde je prostřednictvím glykolýzy přeměněna na laktát. Tento laktát je poté uvolňován do centrálního žilního oběhu a játra jej vychytávají z arteriálního oběhu k syntéze glykogenu. Tento paradoxní a „nepřímý“ způsob syntézy jaterního glykogenu je v kontrastu s „přímou“ cestou, při které je glukóza z potravy přímo v játrech přeměněna na glykogen během prvního průchodu krevním oběhem.

Výzkum provedený na lidských subjektech potvrzuje, že glykolýza je hlavním osudem glukózy po jídle, přičemž tvoří přibližně 66 % celkového zpracování glukózy. Oxidace a ukládání glukózy do glykogenu pak představují zhruba 45 %. Většina syntézy jaterního glykogenu po jídle (asi 73 %) probíhá přímo v játrech (Woerle et al., 2003). Po fyzické zátěži, při které došlo k vyčerpání svalového glykogenu má jeho obnova přednost před obnovou glykogenu jaterního (Gonzalez et al., 2016).

4.2.2 Laktát jako signální molekula a zátěžový regulační hormon

Laktát se významně hromadí za specifických situací, které obvykle souvisí s metabolickým stresem a zvýšeným energetickým výdejem. To naznačuje, že laktát může sloužit jako zátěžový regulační hormon. Nicméně každá signální molekula potřebuje receptor nebo alespoň obecný signalizační mechanismus, které byly v případě laktátu dlouho přehlíženy. Revoluce v této oblasti přišla až před 10 lety, kdy byly objeveny dva signalizační mechanismy laktátu a následně byla popsána jeho role v regulaci celé řady procesů

Poprvé byl laktát s souvislostí se svalovou tkání označen za signální molekulu v práci publikované v roce 2007 skupinou G. A. Brookse. Tato studie prokázala, že kultury svalových buněk vystavené laktátu vykazovaly aktivaci transkripčního programu, který stimuloval tvorbu nových mitochondrií a zvýšil jejich respirační kapacitu. Zvýšená respirační kapacita svalů je spojena s adaptací na pravidelné cvičení a přispívá k celkovému zdraví člověka. Tento výzkum poprvé naznačil, že laktát by mohl být zdravotním benefitem pravidelného sportování. Následovala řada dalších studií, které potvrdily a rozvinuly signalizační roli laktátu (Hashimoto et al., 2007; Iraporda et al., 2015, Haas et al., 2016). Hlavním bodem signalizačních účinků laktátu je aktivace transkripčního faktoru "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α " (PGC1 α). Laktát však není jediným aktivátorem tohoto faktoru, který ovlivňuje transkripci stovek genů, které jsou zodpovědné za stimulaci mitochondriální biogeneze, oxidační metabolismus, ochranu buňky před oxidativním stresem a také za tlumení chronické zánětlivé reakce. Typickými aktivátory PGC1 α jsou zátěžové podmínky, jako je hladovění, podchlazení a fyzická námaha. Je zajímavé zmínit, že tyto faktory jsou spojeny se zvýšenou odolností vůči chronickým onemocněním a dlouhověkostí (Chan & Arany, 2014).

Laktát a další metabolity pravděpodobně neaktivují PGC1 α přímo. Současné poznatky naznačují, že přítomnost laktátu zvyšuje poměr NADH/NAD⁺ v cytoplasmě, což vede k vzniku reduktivního stresu a zvýšené produkci reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS) v mitochondriích. Zatímco vysoké koncentrace ROS mohou buňku poškozovat, nízké fyziologické hladiny jsou dobře kompenzovány antioxidanty a slouží jako signál. Laktát tak prostřednictvím ROS stimuluje signální protein PGC1 α (Olesen et al., 2010).

V tukových buňkách se posloupností laktát - ROS - PGC1 α aktivuje proces hnědnutí. Tento proces zahrnuje zvýšenou tvorbu mitochondrií a proteinu UCP1, který rozpojuje proces oxidaci tuků od tvorby ATP. Normální bílé tukové buňky slouží především jako zásobárny energie, tepelná izolace a ochrana vnitřních orgánů, zatímco hnědá tuková tkáň je bohatě prokrvená a obsahuje vyšší podíl mitochondrií s aktivním odpráhujícím proteinem UCP1, který spaluje tuk a produkuje teplo. Konverze bílé tukové tkáně na hnědou je nedílnou součástí adaptace organismu na nízké teploty a součástí pravidelné fyzické aktivity. Experimenty na zvířecích modelech naznačují, že i otužování je zdrojem laktátu v tukové tkáni, který působí jako prostředník procesu hnědnutí. Hnědá tuková tkáň

spaluje tuky efektivněji, což přispívá k lepšímu udržení štíhlejší postavy a snižuje riziko vzniku civilizačních chorob (Carrière et al., 2014).

V tukové tkáni byl poprvé objeven druhý signalizační mechanismus laktátu. Na povrchu tukových buněk se nachází receptor nazvaný "G-protein-coupled receptor 81" (GPR81), který dříve patřil mezi receptory bez známé signalizační molekuly. Bylo zjištěno, že ligandem pro GPR81 je laktát, který po své vazbě na receptor aktivuje enzym fosfodiesterázu, snižující koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). V tukových a svalových buňkách zabraňuje laktát vazbou na GPR81 poklesu cAMP, což ovlivňuje štěpení a uvolňování tukových zásob (Liu et al., 2009). Tento objev pomohl vysvětlit dlouho známý jev, že při intenzivním fyzickém výkonu, kdy svaly spotřebovávají velké množství glukózy a hladina laktátu v krvi je vysoká, klesá hladina volných mastných kyselin a glycerolu pocházejících z tukových zásob. Namísto toho je přebytečný laktát využíván jako zdroj energie pro ostatní buňky. Další studie ukázaly, že tento mechanismus je i přirozenou součástí regulace tukové tkáně. Během ukládání tukových zásob po konzumaci sacharidů, dochází k produkci velkého množství laktátu, který aktivuje GPR81 a potlačuje štěpení tuků v tukových buňkách, čímž podporuje jejich ukládání (Ahmed et al., 2010).

V rostoucích tkáních nebo při hojení poranění dochází k navýšení koncentrace laktátu způsobené zvýšenými energetickými nároky. V tomto kontextu laktát prostřednictvím ROS a PGC1 α aktivuje signální kaskádu angiogeneze, která podporuje růst endotelových buněk a tvorbu nových krevních cév nezbytných pro správnou výživu a okysličení nově vznikající tkáně (Arany et al., 2008; Ruan & Kazlauskas, 2013). Laktát tak ve skutečnosti signalizuje buňkám cévní stěny, kde je potřeba, aby se dělily a vytvářely nové kapiláry. Stejným způsobem laktát zlepšuje prokrvení svalů a mozku při sportovním výkonu (Morland et al., 2017).

Navíc v buňkách pojivové tkáně laktát stimuluje produkci molekuly hyaluronanu, která usnadňuje migraci buněk na cílová místa (Stern et al., 2002). Z praktického hlediska je zajímavé, že implantace polymerního nosiče uvolňujícího laktát do hojící se rány hlodavců, výrazně urychluje proces hojení, včetně obtížně hojitelných ran (Porporato et al., 2012).

Při intenzivní fyzické aktivitě nebo pobytu ve vysokých nadmořských výškách se systémově zvyšuje hladina laktátu, což stimuluje tvorbu červených krvinek a jejich uvolňování do krve. Externí dodání laktátu myším způsobilo zvýšení hematokritu a koncentrace hemoglobinu v krvi o 10 % (Luo et al., 2017). Laktát může také stimulovat dělení a diferenciaci dalších buněk, včetně kmenových buněk (Schneider et al., 2012).

Poslední experimenty naznačují, že laktátová signalizace přispívá k růstu svalů po cvičení, regeneraci nervové tkáně, obnově střevního epitelu po jídle a u mužů také k vyšší kvalitě spermií. Nedávné výsledky naznačují, že buňky kůže, které jsou běžně vystaveny laktátu při sportovním výkonu, vykazují méně příznaků stárnutí než buňky ve standardním prostředí (Zelenka et al., 2015). Tato pozorování jsou pravděpodobně způsobena aktivací signalizační kaskády ROS-PGC1 α . Klinické studie také potvrzují nižší výskyt vrásek u pacientek ošetřovaných chemickým peelingem obsahujícím kyselinu mléčnou (Stiller et al., 1996).

Důležitou signální roli má laktát i v centrální nervové soustavě, kde mimo své energetické funkce slouží i jako neurotransmiter a je nezbytný pro tvorbu dlouhodobé paměti. Suzuki et al. (2011) prokázali, že u myší se sníženou expresí exportérů laktátu MCT4 a MCT1 na gliích nebo importérů laktátu MCT2 na neuronech, došlo ke ztrátě schopnosti se učit. Tento jev je důsledkem spíše signalizační funkce laktátu, jehož prostřednictvím je stimulována exprese proteinů, klíčových pro plasticitu mozku, což je základní proces pro formování paměti (Hashimoto et al., 2007; Yang et al., 2014). Jeden z významných peptidů, který podporuje neuroplasticitu a tvorbu nových neuronů z kmenových buněk, je „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF). Jeho exprese, která je regulována prostřednictvím PGC1 α je stimulována fyzickou i duševní aktivitou a lze ji zvýšit dokonce i externě dodaným laktátem (Wrann et al., 2013). Kaskáda laktát - PGC1 α – BDNF může vysvětlovat, proč mají lidé větší schopnost se učit po fyzické aktivitě a proč jsou lidé, kteří jsou nejen fyzicky, ale i duševně aktivní, méně náchylní k rozvoji demence a depresím (Schiffer et al., 2011; Skriver et al., 2014).

Receptor GPR81 se nachází v buňkách trávicího traktu produkujících „hormon hladu“ ghrelin. Vyšší hladiny tohoto hormonu způsobují pocit hladu, zatímco nižší hladiny vyvolávají pocit sytosti. Laktát se váže na receptor GPR81 a snižuje tak sekreci ghreluinu, což potlačuje pocit hladu (Engelstoft et al., 2013). Experimenty provedené na lidských dobrovolnících (Schultes et al., 2012) a pokusných myších (Silberbauer, et al., 2000)

potvrdily význam tohoto jevu. Když byl dobrovolníkům nebo myším podáván laktát ve formě nitrožilní infuze, byl pozorován snížený pocit hladu a následný nižší příjem potravy. Laktát může být vysvětlením pro pocit „nasycenosti“ sportovců po intenzivním intervalovém tréninku zaměřeného na rozvoj rychlostní či speciální vytrvalosti (Deighton et al., 2013).

5 MONOKARBOXYLOVÉ TRANSPORTÉRY

Skupina transportních proteinů rozpuštěných látek „Solute Carrier“ (SLC) zahrnuje 65 skupin s více než 400 členy (Alexander et al., 2019), přičemž většina z nich se nachází v buněčných membránách. Tyto proteiny mají klíčovou roli v usnadňování a regulování transportu požadovaných substrátů přes biologické membrány včetně příjmu malých molekul do buněk. Díky své schopnosti transportovat různé látky hrají tyto proteiny klíčovou roli v zachování homeostázy a fungování buněk. Zvláště skupina transportérů SLC16, která zahrnuje 14 členů příbuzných proteinů rodiny monokarboxylátových transportérů, má důležitou úlohu při příjmu, distribuci a odstraňování jak exogenních, tak endogenních látek. Transport monokarboxylátů, jako je laktát, pyruvát a ketolátky, přes plazmatickou membránu, který je nezbytný pro metabolismus sacharidů, tuků a aminokyselin, je katalyzován izoformami 1–4 monokarboxylátového transportéru. MCT1-4 jsou energeticky nezávislé a usnadňují tok metabolitů ve spojení s H^+ . Existují také specifické transportéry, jako MCT8 (SLC16A2) a MCT10 (SLC16A10), které jsou zaměřeny na přenos hormonů štítné žlázy a aromatických aminokyselin (Halestrap, 2012; Halestrap & Wilson, 2012).

Předpokládá se, že členové rodiny MCT mají podobnou strukturu, která zahrnuje 12 transmembránových šroubovic (TM) s intracelulárními C- a N-konci a velkou intracelulární smyčkou mezi TM 6 a 7. Díky mutagenезi specifických míst byly identifikovány klíčové zbytky, které jsou nezbytné pro katalytickou aktivitu a vazbu inhibitorů. Tato přesná kontrola umožnila vytvořit molekulární model MCT1 ve dvou různých konformacích - vnitřní a vnější, což naznačilo pravděpodobný mechanismus translokačního cyklu (Halestrep, 2012). Pro správnou translokaci MCT1–4 do plazmatické membrány je nezbytné spojení s glykosylovaným pomocným proteinem, jako je basigin (CD147) nebo embigin (gp70). Tyto pomocné proteiny mají jednu glykosylovanou transmembránovou doménu a dvě až tři extracelulární imunoglobulinové domény (Tang et al., 2004). Pro udržení transportní aktivity MCT1-4 je nezbytné jejich

úzké spojení s těmito pomocnými proteiny. MCT1, MCT3 a MCT4 preferují vazbu na basigin, zatímco MCT2 se váží na embigin. Volba vazebného partnera nemá vliv na substrátovou specifitu nebo kinetiku, ale může ovlivnit specifitu inhibice (Castorino et al., 2011).

Jak již bylo zmíněno, MCT1-4 jsou zvláště důležité při transportu laktátu. Zodpovídají za protonově vázanou výměnu MCT přes plazmatické membrány po jejich koncentračních gradientech. Monokarboxyláty laktát a pyruvát, a ketolátky β -hydroxybutyrát a acetoacetát jsou poháněny k influxu nebo efluxu z buněk na základě jejich koncentračních gradientů a distribuce iontů H^+ (Halestrap & Wilson, 2012). MCT nezodpovídají za vstup nebo výstup, ale pouze usnadňují koncentračně řízený transport s řízenou regulací prostřednictvím jejich exprese, distribuce a lokalizace v buňce či tkáni.

5.1 MCT1

Proteinový přenašeč MCT1 je u lidí kódován genem *MCT1*, který je také známý jako *SLC16A1* a nachází se na chromozomu 1p13.2 (Uhlen et al., 2010). MCT1 má širokou distribuci v tkáních a je často, i když ne vždy, vysoce exprimován v buňkách, které vykazují významný příjem laktátu, jako je srdce a pomalé oxidativní kosterní svaly s vysokým mitochondriálním obsahem, ale téměř zcela chybí v rychle se stahujících glykolytických vláknech. MCT1 je jediná izoforma nacházející se v erytrocytech. Můžeme ho nalézt převážně na cytoplazmatické membráně, dále také na mitochondriální membráně, jaderné membráně nebo na sarkolemě (Juel & Halestrap, 1999; Merezhinskaya & Fishbein 2009). Dle Park et al. (2018) je lokalizován apikálně oproti transportérům MCT3 a MCT4.

MCT1 umožňuje laktátu, který byl vyprodukován glykolytickými svaly vstoupit do myocytů v srdci a v oxidativních kosterních svalech, které ho používají jako hlavní dýchací „palivo“ (Halestrap & Wilson, 2012). Výzkumy ukazují, že aktivita či nečinnost kosterního svalstva mají silný vliv na expresi MCT1. Zatímco u aktivních kosterních svalů se obsah MCT1 ve svalu zvýšil, u neaktivních svalů došlo k jeho snížení. Wilson et al. (1998) na svalech zadní končetiny potkana pozorovali dvou až třinásobně zvýšenou expresi MCT1 po 7denní chronické elektrické stimulaci. Po 3 týdnech denervace svalů došlo k 40-60% poklesu MCT1. McCullagh et al. (1997) sledovali obsah MCT1, příjem laktátu, izoformy LDH a složení svalových vláken u stimulovaných rychlých a pomalých svalových vláken potkana. Obsah MCT1 se u pozorovaných rychlých

svalových vláken zvýšil 1,5krát a u pomalého svalového vlákna 3krát. Zvýšené vychytávání laktátu ve všech stimulovaných svalech vysoce korelovalo se zvýšením MCT1 ($r = 0,96$). Ve všech stimulovaných svalech došlo ke zvýšení pouze srdeční izoformy LDH. Změny ve složení svalových vláken byly zanedbatelné. V lidských kosterních svalech byl při submaximálním zatížení a inkrementálním testu sledován v trénované dolní končetině o 16 % vyšší krevní průtok než u netrénované dolní končetiny. Rozdílný vliv měl druh zatížení na hladinu žilního a uvolňovaného laktátu. Zatímco při submaximálním zatížení byl žilní a uvolněný laktát nižší u trénované končetiny, u inkrementálním zatížení tomu bylo naopak. Obsah MCT1 na membráně byl signifikantně vyšší u trénované dolní končetiny (Juel et al., 2004). V kontextu těchto studií lze konstatovat, že vytrvalostní nebo vysoce intenzivní trénink vede k zvýšení hustoty membránového transportéru MCT1. Zvyšování MCT1 během cvičení zahrnuje transkripční a posttranskripční mechanismy (Coles et al., 2004). Předpokládá se, že regulace exprese MCT1 v reakci na zvýšenou svalovou aktivitu vede k aktivaci genové exprese a pravděpodobně se na ní podílí kalcium-dependentní proteinová fosfatáza (kalcineurin) a AMP-aktivovaná proteinová kináza (Fedotovskaya et al., 2014). Zdá se, že MCT1 se podílí na zvýšené oxidaci laktátu po tréninku usnadněným intramuskulárním transportem laktátu (Dubouchaud et al., 2000). Bylo prokázáno, že exprese MCT1 kosterního svalstva po minutovém zátěžovém all out testu je spojena s rychlostní konstantou čistého odstranění laktátu z krve a s indexy únavy (Thomas et al., 2005). Rychlé nárůsty MCT1 vyvolané cvičením by mohly přispět k dobře známému snížení koncentrací cirkulujícího laktátu po cvičení, což je jedna z prvních adaptivních reakcí pozorovaných při zahájení cvičebního programu (Bentley et al., 2009).

Tkáňově specifický účinek na expresi MCT1 a MCT4 má testosteron. Umělým dodáváním tohoto hormonu došlo ke zvýšení plasmalemálního proteinu MCT1 a MCT4 v kosterních svalech, ale k jeho snížení v srdci. V kosterním svalu lze zvýšení transportu laktátu vyvolané testosteronem vysvětlit zvýšeným obsahem MCT1 a MCT 4 v plazmě (Enoki et al., 2006). Kirk et al. (2000) při experimentech zaměřených na nadměrnou expresi MCT1 nebo MCT4 v různých buněčných liniích zjistili, že tyto proteiny se nedostaly na plazmatickou membránu, ale nahromadily se v perinukleární oblasti, která je charakteristická pro Golgiho aparát. Nicméně, když byl současně exprimován basigin, MCT1 i MCT4 byly správně cíleny na plazmatickou membránu. To naznačuje, že basigin působí jako nezbytný pomocný protein (chaperon) pro oba přenašeče MCT. Autoři došli

k závěru, že CD147 usnadňuje správnou expresi MCT1 a MCT4 na povrchu buněk, kde zůstávají vzájemně pevně vázány. Studie na oocytech obojživelníka (Ovens et al., 2010) a na červených krvinkách potkana (Poole & Halestrap, 1997) potvrdily, že preferovaným vazebným partnerem MCT1 je basigin. V nepřítomnosti basiginu však bude MCT1 integrovat s embiginem.

5.2 MCT2

Gen *MCT2*, známý také jako *SLC16A7*, se nachází na chromozomu 12q14.1 a kóduje u lidí proteinový přenašeč MCT2 (Uhlen et al., 2010). Tento monokarboxylový transportér je převážně exprimován v tkáních, které využívají laktát jako zdroj energie (např. neurony) nebo pro glukoneogenezi (jaterní parenchymové buňky a proximální tubuly ledvin). Je však třeba poznamenat, že se výrazně liší exprese MCT2 mezi různými živočišnými druhy a konkrétně v lidských tkání je exprese malá. Dle Lin et al. (1998) je v lidských tkání vyšší exprese MCT2 ve varlatech, střední až nízká ve slezině, srdci, ledvinách, slinivce břišní, mozku, bílých krvinkách a kosterním svalstvu. V kosterních svalech je MCT2 primárně exprimován v oxidativních vláknech společně s MCT1, a usnadňuje vstup laktátu do svalu. Studie na zvířecích modelech ukázaly, že protein je u myši exprimován v játrech, ledvinách, mozku a spermiích a u křečka v kosterním svalstvu a srdci. V případech, kdy je MCT2 exprimován spolu s MCT1, je jeho specifické umístění v tkáni odlišné. Tato odlišná lokalizace se zdá být zvláště významná v mozku (Garcia et al., 1995; Jackson et al., 1997). Pozorovaná ztráta paměti v souvislosti s narušením exprese MCT1 a MCT4 mohla být kompenzována externím dodáním laktátu. V případě MCT2 vedla snížená exprese k podobné amnézii, ale ta už nemohla být zvrácena dodáním laktátu, protože pro influx laktátu do neuronu je přítomnost MCT2 nezbytná (Pellerin et al., 2005). Ztráta nebo nedostatečná exprese MCT1 a MCT2 byla pozorována u pacientů s epilepsií temporálního laloku (Lauritzen et al., 2012).

Podobně jako MCT1 je i MCT2 vázán na protony (H^+) a umožňuje přenos metabolitů jako je laktát, pyruvát a ketolátek acetoacetát a beta-hydroxybutyrát přes plazmatickou membránu. Mezi čtyřmi známými savčími laktátovými transportéry (MCT1-4) má MCT2 nejvyšší afinitu k pyruvátu ($K_m = 0,1 \text{ mM}$) i laktátu ($K_m = 0,74 \text{ mM}$). Transportní aktivita vykazuje silnou závislost na koncentraci substrátu, pH a hypoxii (Caruso et al., 2017). Na rozdíl od MCT1, který vyžaduje koexpresi basiginu (CD147) pro nadměrnou expresi v plazmatické membráně savčích buněk, nadměrná exprese MCT2 vyžaduje spíše

koexpresi embiginu (gp70). Například při exogenní expresi MCT2 v oocytech *Xenopus* (Ovens, et al., 2010) byla pozorována zvýšená exprese MCT2 pouze při současné expresi exogenního embiginu, nikoli basiginu. Tato zjištění naznačují, že preferovaným vazebným partnerem pro MCT2 je spíše embigin než basigin. Nicméně MCT2 může interagovat s basiginem, pokud není dostupný žádný embigin (Wilson et al., 2005).

5.3 MCT3

Další transportní protein ze skupiny SLC je MCT3. MCT3 je kódován genem *MCT3*, který je také znám jako *SLCA8*. Tento gen se nachází na chromozomu 22q13.1 (Uhlén et al., 2010). Podobně jako ostatní členové rodiny SLC usnadňuje tok metabolických substrátů přes plazmatickou membránu díky spojenému transportu s H^+ . Přenašeč MCT3 je schopen transportovat substráty, jako je pyruvát, laktát a kyseliny s krátkým řetězcem. Gen *MCT3* je převážně exprimován na bazolaterální straně plazmatické membrány v pigmentových buňkách sítnice a buňkách plexus choroideus na rozdíl od MCT1, který se nachází na apikální straně membrány (Yoon et al., 1997; Philp et al., 1998). Tato lokalizace znamená, že MCT3 hraje důležitou roli při transportu metabolického substrátu laktátu a H^+ z vnější sítnice, což může mít důležitý vliv na udržování jejího pH a iontové homeostázy. Ze sítnice je laktát dále transportován do cévnatky (Philp et al., 2001).

MCT3 tvoří heteromerní komplex s CD147. U myši, s cílenou delecí MCT3 byla úplně ztracena exprese CD147 na bazolaterální nikoliv však na apikální straně pigmentových buněk sítnice. Nicméně myši, u kterých byl MCT3 geneticky odstraněn, byly zdravé a nevykazovaly významné abnormality v histologii sítnice (Daniele et al., 2008).

Wilson et al. v roce 1998 prokázali přítomnost MCT3 ve všech typech svalových vláken. Naopak, MCT1, který usnadňuje influx laktátu do svalu, je nejvýrazněji exprimován v oxidativních vlákních, zatímco jeho přítomnost v rychle se kontrahujících glykolytických vlákních je téměř zanedbatelná. Zdá se tedy, že MCT3 je hlavní izoformou MCT odpovědnou za vyplavování laktátu z pomalých oxidativních vláken. Autoři dále pozorovali, že exprese MCT3 i MCT1 byla snížena o 40–60 % 3 týdny po denervaci svalů zadních končetin potkana, zatímco chronická stimulace svalů po dobu 7 dnů zvýšila expresi MCT1 2–3krát, ale neměla žádný vliv na expresi MCT3. Rozdíly ve vlastnostech MCT1 a MCT3 jsou relativně mírné, což naznačuje, že význam těchto dvou izoforem může souviset spíše s jejich regulací než s jejich vnitřními vlastnostmi.

5.4 MCT4

Na chromozonu 17q25.3 se nachází gen *MCT4* neboli *SLC16A3*, který kóduje proteinový přenašeč MCT4. MCT4 je výrazně exprimován v široké škále tkání, zejména glykolytických, kde napomáhá odstraňování laktátu. Mezi tyto tkáně patří bílá vlákna kosterního svalstva, bílé krvinky, chondrocyty. Je primárně umístěn na plazmatické membráně, ale pro svou správnou translokaci do plazmatické membrány potřebuje basigin CD147 (Halestrap & Meredith, 2004). Díky spojenému transportu s H^+ omezuje výkyvy pH (Juel & Halestrap, 1999). Vlastnosti MCT4 jsou dobře přizpůsobeny jeho roli při exportu laktátu, který vzniká jako produkt glykolýzy. MCT4 má relativně vysokou Michaelisova konstanta (K_m) pro pyruvát ($K_m = 150 \text{ mM}$), což zajišťuje, že pyruvát z buňky neuniká. Tato vlastnost je zásadní pro buňky, které spoléhají na glykolýzu jako hlavní způsob energetického metabolismu. Odstranění NADH vytvořeného při glykolýze vyžaduje redukci pyruvátu na laktát, což by nebylo možné, kdyby pyruvát unikal z buňky. Proto schopnost MCT4 udržovat pyruvát v buňce je důležitá pro udržení energetického metabolismu a zachování glykolytického procesu. MCT4 má nižší afinitu k laktátu s 5krát vyšší hodnotou $K_m = 28 \text{ mM}$ ve srovnání s MCT1, který má $K_m = 5 \text{ mM}$ (Halestrap & Meredith, 2004; Papakonstantinou et al., 2021). Při prvním pohledu by se mohlo zdát, že vysoká K_m pro laktát není příliš vhodná pro jeho eflux. Halestrap & Wilson, (2012) našli pro nízkou afinitu fyziologické zdůvodnění. Omezením efluxu laktátu z kosterního svalu při zvyšující se úrovni cvičení dojde k poklesu pH svalu a dalšímu zvýšení výtoku laktátu. Pokud však dojde k nadměrné produkci laktátu, pH klesne ještě více a dojde k únavě a poklesu intenzity cvičení. Tím se zabrání další produkci laktátu, která by mohla mít nebezpečné následky v podobě systémové acidózy.

Dlouhodobá elektrická stimulace svalstva a tréninkové režimy, při vytrvalostním nebo výbušném cvičení, vyvolaly zvýšenou expresi MCT1, ale ne MCT4. Naopak, denervace snížila exprese jak MCT1, tak MCT4 (Juel & Halestrap, 1999). Hypoxie byla naopak stimulem pro zvýšenou expresi MCT4 (Halestrap & Wilson, 2012). Bezprostřední reakce na zátěž není v případě MCT jednoznačná. Thomas et al. (2012) došli k závěru, že dochází k rychlému poklesu MCT1 a MCT4 v membráně mezi 45. s a 10. min po zahájení fyzické aktivity, žádné změny nebyly pozorovány mezi 30. a 80. min a ke zvýšení obsahu MCT1 po 2 hod.

Jak již bylo zmíněno, v mozku je laktát generován glykolýzou v astrocytech a exportován přes MCT4 a MCT1 do neuronů. Narušení astrocytální exprese MCT4 a MCT1 vedlo ke ztrátě dlouhodobé paměti, která mohla být kompenzována externě dodaným laktátem (Pellerin et al., 2005, Suzuki et al., 2011).

MCT4 patří společně s MCT1 k nejrozšířenějším izomorfám MCT v rakovinných buňkách. MCT4 je exprimován zejména mezi různými rakovinnými buňkami, jako jsou prsa, tlusté střevo, prostata a gliomy. MCT4 má u rakoviny různé aktivity, včetně metabolických výměn, metabolické signalizace a metastázování rakoviny. Hlavním facilitátorem vlivu MCT4 na rakovinu je laktát. Jak již bylo zmíněno, buňky exprimující MCT4 produkují velké množství laktátu. Laktát je prominentní palivo pro okysličené rakovinné buňky. V hypotéze zvané „metabolická symbióza“ je laktát produkován glykolytickými buňkami exprimujícími MCT4, využíván oxidativními buňkami exprimujícími MCT1, které využívají laktát v mitochondriálním metabolismu. Ve srovnání s mitochondriálním systémem, tento předpokládaný mechanismus, poskytuje oxidativním rakovinným buňkám výhodu vysoké produkce ATP (Papakonstantinou et al., 2021).

6 VYBRANÉ GENOVÉ POLYMORFISMY MONOKARBOXYLOVÝCH TRANSPORTÉRŮ

Lidský genom obsahuje úplnou genetickou informaci, která je uložena v sekvenci nukleotidů deoxyribonukleové kyseliny (DNA). DNA je dlouhý řetězec, který je tvořen čtyřmi základními nukleotidy: adeninem (A), cytosinem (C), guaninem (G) a thyminem (T). Kombinace těchto nukleotidů v různých sekvencích tvoří geny, které obsahují instrukce pro tvorbu a fungování jednotlivých proteinů v těle a jsou klíčové pro určování rysů a charakteristik jednotlivce. Tento základ genetické informace, obsahuje přibližně 3 miliardy bází DNA a je rozdělen do 24 typů nukleárních chromozomů. Mezi nimi se nachází 22 autosomálních chromozomů a 2 heterosomální chromozomy X a Y. Kromě těchto nukleárních chromozomů existuje také několik menších mitochondriálních chromozomů, podílejících se na procesu oxidativní fosforylace. (Petr, 2018). Navzdory okázalosti oznámení vědců, z Human Genome Project, o rozluštění lidského genomu, proces rozpoznávání genomu a identifikace genů stále pokračuje (Lander et al., 2001; Human Genome Sequencing Consortium, I., 2004). Dle poslední aktualizace databáze

Ensembl z března 2023 obsahuje lidský genom 20481 kódujících genů 25959 nekódujících genů a 15240 pseudogenů (Ensembl, 2023). Část genomu, která kóduje proteiny a RNA je výrazně menší a zaujímá přibližně pouhých 2 % genomu. Většina DNA v lidském genomu (98 %) představuje oblast rozprostírající se mezi geny, u které se existence genů nepředpokládá (Clamp et al., 2007). Mezi dvěma jedinci z různých koutů světa je sekvence DNA z 99,9 % totožná. Veškerá genetická variabilita je tedy ukryta v 0,1 % DNA (Nussbaum et al., 2004). Různé formy genů (sekvence DNA) na lokusu (přesná pozice genu na chromozomu) jsou nazývány alely. Jestliže existuje dvě nebo více alel (variant genů) v jednom lokusu, které převyšují svým výskytem více než 1 % v celé populaci, jde o genetický polymorfismus. Pro alely, které tuto podmínku nesplňují, se používá označení vzácná varianta (mutace). Nejmenší možnou genetickou změnou v sekvenci DNA je záměna jednoho nukleotidu za druhý. Takové změny, týkající se pouze jednoho páru bází, se označují jednoduchý polymorfismus (SNP – single nucleotide polymorphism). Přesto, že většina SNP vzniká mimo kódující sekvence a nemají vliv na aminokyseliny díky degradaci genetického kódu, mohou mít i tak vliv na translaci vzhledem k tRNA (Šeda et al., 2006). Na této genotypové variabilitě, která je podmíněna existencí více variant genů, je založena fenotypová variabilita. Sportovní fenotyp představuje komplex všech pozorovaných morfologických, fyziologických a psychických vlastností, které se utvářely na základě genotypu spolupůsobením epigenetiky a vnějších environmentálních faktorů.

V této souvislosti byla publikována celá řada studií o důležitosti vlivu genů na sportovní výkon. V tabulce 1 je k námi sledovaným genetickým polymorfismům kódujících MCT uveden přehled významných studií, které sledovali jejich vliv na fenotyp sportovce. Tento přehled je členěn podle sledovaných parametrů a sportovního zaměření.

Tabulka 1 Přehled asociačních studií zaměřených na MCT1-4 a sport

Genový polymorfismus	Sledované parametry	Sportovní zaměření (disciplína)	Reference	
<i>MCT1</i> rs1049434	Alelické frekvence, LA	Fyzicky aktivní Veslování Zápas Fyzicky aktivní (posilování) Házená Fotbal	Cupeiro et al., 2010; Cupeiro et al., 2012 Fedotovskaya et al., 2014 Kikuchi et al., 2017 Hawkins et al., 2020 Al-Lami et al., 2020 Massidda et al., 2021	
	Alelické frekvence, biochemické ukazatele včetně LA	Cyklistika	González-Haro et al., 2015	
	Alelické frekvence, LA, etnická příslušnost	Sportovci (vytrvalci)	Guilherme et al., 2021	
	Alelické frekvence, LA, vliv odpočinku	Pozemní hokej	Cupeiro et al., 2016	
	Alelické frekvence	Sportovci (vytrvalostní, rychlostně-vytrvalostní, rychlostně-silová) Atletika, plavání Sportovní lezení Sportovci (rychlostní)	Fedotovskaya et al., 2014; Sawczuk, et al., 2015 Ben-Zaken et al., 2015 Saito et al., 2021 Dzitkowska-Zabielska et al., 2022	
	Alelické frekvence, status sportovce	Atletika (sprinteři, vytrvalci) Vzpírání	Bulğay et al., 2023 Homma et al., 2023	
	Alelické frekvence, anaerobní výkon	Triatlon	Ramírez de la Piscina-Viúdez et al., 2021	
	Alelické frekvence, složení těla, rychlost, vytrvalost, obratnost, výbušná síla	Ragby	Pasqualetti et al., 2022	
	Alelické frekvence, zranění	Fotbal Ragby	Massidda et al., 2015 Onori et al., 2022	
	Alelické frekvence, složení těla	Fotbal	Massida et al., 2016	
	Alelické frekvence, hráčský post	Fotbal	Massidda et al., 2018	
	<i>MCT2</i> rs7169	Alelické frekvence, biochemické ukazatele včetně LA	Cyklistika	González-Haro et al., 2015

Vysvětlivky: LA-laktát

K dané problematice byly publikovány i shrnující články a systematické přehledy sportovních genů, včetně námi sledovaného rs1049434. Youn et al. (2021) sestavili systematický přehled genů a jejich polymorfismů, které mohou mít vliv na výkonnost vrcholových sportovců z bojových sportů. Identifikovali 13 potenciálních polymorfismů, které se podílejí na mentální, emocionální a fyzické komponentě fenotypu elitního sportovce v bojových sportech. Účinky genetických variací na vytrvalostní výkon, svalovou sílu, a náchylnost ke zranění napříč sporty mezi elitními a subelitními sportovci posuzovali Appel et al. (2021). V jejich systematické přehledu našli vztah mezi konkrétními polymorfismy, pohybovými schopnostmi a predispozicemi ke zranění. Polymorfismus rs1049434 a jeho genotyp AA pozitivně spojili se silovými sportovci. Cílem Murtagh et al. (2023) bylo kriticky zhodnotit literaturu týkající se genetické predispozice k fyzické výkonnosti, riziku zranění a na hráčský post ve fotbale. Na základě své studie, autoři doporučují sledovat zmíněné asociace i u ženských a nebělošských fotbalistů, protože téměř všechny publikované studie rekrutovaly fotbalisty evropského původu. Dále doporučují prozkoumat fyziologické mechanismy, spojující tyto polymorfismy se specifickým fenotypem. Celkem identifikovaly 6 polymorfismů spojených s fyzickým výkonem a 7 s rizikem zranění a 6 s hráčským postem ve fotbale, včetně rs1049434, kde genotyp AA byl četnější u útočníků. Přehledovou studii za účelem shrnutí poznatků o vztahu mezi sportovní výkonností a polymorfismem rs1049434 genu *MCT1* a vytvoření zdroje dat pro výzkum v této oblasti sestavili Bulğay et al. (2021). Tato práce zahrnuje 9 studií z tabulky 1 (Cupeiro et al., 2012; Fedotovskaya et al., 2014; Ben-Zaken et al., 2015; Sawczuk, et al., 2015; Massidda et al., 2016; Kikuchi et al., 2017; Al-Lami et al., 2020; Guilherme et al., 2021; Saito et. al, 2021) a 3 studie prováděné v Turecku (Zelka, 2017; Kaman, 2018; Akkoç, et al., 2020). Přínosem tohoto výzkumu je zejména zprostředkování dat z turecké populace, u které byla spojena predispozice k vytrvalosti s alelou AA. Naopak nedostatkem této studie je, že nepostihla všechny publikované výzkumy na toto téma. V souvislosti s nejnovějšími poznatky si teď detailněji rozebereme některé studie, které nebyly součástí systematických přehledů a zabývají se vztahem polymorfismů genů *MCT*, hladinou laktátu a sportem.

V pilotní studii Cupeiro et al. (2010), s vysoce intenzivním odporovým zatížením u fyzicky aktivních mužů (n=10), byl zkoumán účinek polymorfismu rs1049434 na akumulaci laktátu. Při frekvenci genotypů AA (divoký typ) 30 %, AT (heterozygoty) 50 %, TT (mutované homozygoty) 20 % měli nosiči polymorfismu A1470T (AT, TT)

vyšší akumulaci laktátu než nosiči (AA). Průměrná maximální koncentrace laktátu při vysokém zatížení byla vyšší u genotypů AT+TT (21,3 mmol/l; analyzátor YSI 1500 Sport Analyzer, $p=0,03$). Vědci došli k závěru, že by se vysokointenzivní trénink dal dávkovat dle genetické výbavy sportovců, ale současně upozorňují na malý počet probandů. Výzkumníci předpokládali, že zvýšená akumulace laktátu a vyšší maximální hladina laktátu u nositelů alely T na konci vysokointenzivního odporového tréninku, může být způsobena poruchou funkčnosti izoformy MCT1. To by mohlo ovlivnit transport laktátu do méně aktivních svalových buněk pro oxidaci a následně vést ke zvýšenému obsahu laktátu v krvi.

Massidda et al. (2021) do pilotní studie, která měla prozkoumat vliv polymorfismu *MCT1* T1470A (rs1049434) na schopnost opakovaného sprintu (6 x 30 m, odpočinek 1 min) a akumulaci laktátu v 1., 3., 5., 7. a 10. min po zátěži, zařadili elitní italské fotbalisty ($n=26$). Analýzy byly provedené pro kodominantní (AA x AT x TT), dominantní (TT x AT+AA) a recesivní (AA x TT+TA) model dědičnosti. Genotypové rozložení bylo AA (Glu/Glu) 42 %, AT(Glu/Asp) 46 % TT (Asp/Asp) 12 %. Nositelé alely A vykazovali v rámci dominantního modelu nižší pokles rychlosti v opakovaných sprintech ve srovnání s fotbalisty s genotypem TT. Genotyp AA vykazoval i nižší hladiny laktátu v 1. a 3. min po dokončení testu. Průměrná maximální hladina laktátu byla u genotypu TT 14,46 mmol/l (SD 2,8, analyzátor Lactate Pro LT-1710) Na základě svých zjištění autoři spekulují, že větší pokles rychlosti sprintu u hráče s genotypem TT ve srovnání s nosiči alely AA může být způsoben zhoršenou funkčností MCT1 za podmínek prodloužené aktivity a nedostatečného zotavení, což má za následek pozorovaný pokles clearance laktátu a jeho vyšší akumulaci u jedinců s alelami TT. Na základě naměřených rychlostí vypočítali, že fotbalista s genotypem AA v pozorované kohortě může být u míče o 20-22 cm dříve, čímž může získat zásadní výhodu oproti soupeři. Hlavním omezením studie byla velikost vzorku, ale toto omezení bylo zmírněno silnou homogenitou kohorty elitních sportovců ze stejného týmu, kteří sdílejí stejný tréninkový a dietní režim.

Na skupině elitních pozemních hokejistů ($n=16$) hodnotili roli polymorfismu *MCT1* T1410A (rs1049434) na clearance laktátu během aktivního a pasivního zotavení po vysoce intenzivním zatížení Cupeiro et al., (2016). Hladiny laktátu byly měřeny ihned po dokončení testu (2 x 400 m max úsilím v různých dnech), v 10., 20., 30., 40. min zotavení. Ve studii byly frekvence genotypů AA 37,5 %, AT 37,5 % a TT 25 %.

Ze statisticky nevýznamných rozdílů hladiny laktátu ihned po dokončení testu před aktivním, resp. pasivním odpočinkem, byl zjištěn signifikantní rozdíl v poklesu laktátu v aktivním versus pasivním odpočinku. Větší clearance laktátu byl pozorován ve 20., 30. a 40. minutě při aktivním odpočinku. Vyšší pokles hladiny laktátu byl pozorován v období mezi 10.-20. min pro genotyp AA než TT ($p=0,018$). Dle zjištěných dat vědci poukazují na důležitou roli MCT1 v transportu laktátu, zejména při aktivní regeneraci, kdy svaly cvičí s nízkou intenzitou a nejvíce se zapojují vlákna I. typu. Za těchto podmínek by měla být funkce MCT1 klíčová, protože větší transport laktátu by zvýšil šanci na využití tohoto metabolitu jako zdroje energie a spojený transport s H^+ ze svalu by mohl zabránit únavě v důsledku protonového gradientu od producentů laktátu ke konzumentům laktátu. Z průměrných časů na 400 m 65,32 resp. 65,22 a maximální hladiny laktátu (12,5 mmol/l, SD $\pm 1,7$; analyzátor Accusport) lze usuzovat, že se nejednalo o dobře trénované atlety s rychlostně-vytrvalostními schopnostmi.

González-Haro et al. (2015) porovnávali genotypové a alelické frekvence polymorfismů rs1049434 a rs7169 ve vztahu k metabolické odpovědi na zatížení, při progresivním dlouhodobém zátěžovém testu na ergometru do vyčerpání (2,5 W/kg s přírůstkem 0,5 W/kg každých deset minut do vyčerpání u trénovaných cyklistů, $n=25$). Hladiny laktátu byly měřeny před zahájením testu, na konci každé fáze cvičení, bezprostředně po dokončení testu a v 3., 5. a 7. min pasivního odpočinku. Pozorované alelické a genotypové frekvence pro rs1049434 byly A 66 %, T 34 %, AA 36 %, AT 60 %, TT 4 %. U polymorfismu rs7169 měly alely a genotypy zastoupení G 80 %, A 20 %, GG 60 %, GA 40 %, AA 0 %. Zatímco u rs1049434 nebyl zjištěn žádný rozdíl v hladině laktátu, mezi jednotlivými genotypy a alelami u rs7169 byl pozorován statisticky významný rozdíl v kinetice laktátu (analyzátor Lactate Pro) po zátěži 4,5 W/kg tj. v 50. min testu. Genotyp GG vykazoval signifikantně vyšší hladiny laktátu oproti GA+AA. Z dalších sledovaných biochemických reakcí nebyly nalezeny rozdíly v hladině glukózy a v oxidaci sacharidů mezi genotypy. Statisticky významně nižší byla hladina neesterifikovaných mastných kyselin pro nosiče alel divokého typu u obou polymorfismů při submaximálním zatížení a při zotavení, ale nebyl pozorován žádný významný rozdíl v oxidaci tuků. Rychlost oxidace sacharidů a tuků byla odhadována dle stechiometrických rovnic.

První studie, která zaznamenala významný účinek polymorfismu rs1049434 na rychlost clearance laktátu u žen (pravidelný odporový trénink, $n=27$) byla realizována na

University of Southern Indiana (Hawkins et al., 2020). Byly zjištěny tyto frekvence pro genotyp AA 37 %, AT 55,6 % a TT 7,4 %. Ženy s genotypem TT měly bezprostředně po dokončení WT30 o 47 % resp. 53 % vyšší hladinu laktátu (analyzátor Lactate plus) než ženy s genotypem AA ($p=0,001$) resp. AT ($p=0,05$). Pravděpodobně vzhledem k takto vysokým rozdílům v koncentraci laktátu byl u skupiny TT pozorován i jeho rychlejší pokles během aktivního odpočinku než u skupiny AA ($p=0,009$) a AT ($p=0,002$). Tyto výsledky se liší od ostatních studií, které naznačovali, že alela T nepříznivě ovlivňuje clearance laktátu (Cupeiro et al., 2012; Ben-Zaken et al., 2015; Sawcuk et al., 2015). Je však třeba poznamenat, že tyto studie zahrnovaly mužské kohorty s jedinou výjimkou Cupeiro et al. (2012). V této studii však nebyly pozorovány u skupiny žen žádné rozdíly v hladinách laktátu mezi jednotlivými genotypy.

7 VYMEZENÍ PROBLÉMU

Znaky sportovního fenotypu nesou významnou genetickou komponentu, která bývá vyjádřena jako podíl heritability na zkoumaném znaku. V závislosti na typu a designu studií se odhaduje, že tento podíl dosahuje např. u vytrvalosti 0,40-0,94 (Bouchard et al., 1986), explozivní síly 0,34-0,97 (Beunen et al., 2003), objemu chrupavky 0,70 (Hunter et al., 2003) nebo aktivity svalových enzymů 0,50 (Bouchard et al., 1986). Současné aktivity na poli molekulární genetiky postupně odkrývají vliv genetických variant (polymorfismů) na zkoumaných znacích sportovního fenotypu včetně porozumění jejich biochemicko-fyziologického mechanismu, přestože se podíl tohoto vlivu zdá být malý. Do současnosti bylo jen v rámci asociačních studií zkoumáno více než 220 genových variant lokalizovaných téměř na všech chromozomech a mitochondriální DNA z nichž 97 bylo shledáno významnými alespoň ve dvou studiích. Z toho 32 souviselo s vytrvalostí, 24 se silou a 38 se silovým výkonem (Ahmetov et al., 2022).

Sportovní trénink ve vytrvalostních a rychlostně-vytrvalostních disciplínách vede mj. k důležité adaptaci energetických systémů. Rychlost obnovy ATP je během dlouhodobého intenzivního výkonu zcela klíčová. Udržení intenzity díky mohutnému zapojení glykolytického systému vede ke zvýšené produkci laktátu a H^+ . Zvýšení intramuskulární koncentrace H^+ se projevuje inhibicí klíčových enzymů glykolýzy (glykogen fosforyláza, fosfofruktokináza), ale i enzymů aerobního metabolismu, inhibicí resyntézy fosfokreatinu a narušením svalové kontrakce díky omezení vazby Ca^{++} na troponin. Dalším významným zdrojem H^+ během intenzivní činnosti je prostá hydrolyza ATP. Kromě toho se projevují další faktory znemožňující pokračování svalové kontrakce, ke kterým patří zvýšení koncentrace K^+ a P_i v intersticiálním prostoru, kde je tímto blokováno uvolnění Ca^{++} (Nielsen et al., 2004; Skurvydas et al., 2000). Hladiny laktátu v krvi odrážejí rovnováhu mezi jeho produkcí a clearance díky pufracním schopnostem bikarbonátu (HCO_3^-). Laktát je odstraňován buď zpětnou konverzí na glukózu v játrech (Coriho cyklus), oxidován přímo ve svalových vláknech, kde vznikl, anebo může být transportován krví do svalových vláken s větší oxidativní kapacitou (Mazzeo et al., 1986).

Transport laktátu přes sarkolemu svalu je zprostředkován monokarboxylovými transportéry MCT1 a MCT4. MCT1 je exprimován především v mitochondrii, kde usnadňuje influx laktátu do svalu. MCT4 je exprimován zejména v glykolytických vláknech, kde napomáhá odstranění laktátu. Zvýšená exprese proteinů MCT1 a MCT4

omezují výkyvy pH díky spojenému transportu H^+ (Juel & Halestrap, 1999). Trénink nad úrovní maximální spotřeby O_2 v normoxických podmínkách stimuluje zvýšení obsahu MCT1 a MCT4 ve svalu (Bickham et al., 2006). Právě polymorfismy v genech *MCT1* a *MCT4* mohou dle dostupné literatury ovlivňovat transport a následnou utilizaci laktátu v průběhu intenzivní vytrvalostní činnosti, přičemž aktuálnost tohoto tématu podtrhuje skutečnost, že většina z těchto prací byla publikována v posledních letech (Ben-Zaken et al., 2015; Cupeiro et al., 2016; Kikuchi et al., 2017; Massidda et al., 2015; Massidda et al., 2016; Sawczuk et al., 2015).

8 CÍLE, ÚKOLY A HYPOTÉZY

8.1 Cíl

Cílem disertační práce je ověření vlivu polymorfismů v genech kódujících transportéry pro laktát (*MCT1* rs4301628, rs12028967, rs108157983, rs3789592, rs60844753, rs7556664, rs7169, rs1049434, rs10776763, a rs6537765; *MCT2* rs3763980, rs995343, rs3763979, rs142586562; *MCT3* rs77968014, rs144999316 a *MCT4* rs17025736, rs78825758, rs11323780) na hladiny laktátu před, během a po intermitentním zátěžovém 30s Wingate testu (WT30).

Dílčím cílem disertační práce je srovnání frekvencí genotypů a alel v příslušných polymorfismech genů kódujících monokarboxylové transportéry (*MCT1* rs4301628, rs12028967, rs108157983, rs3789592, rs60844753, rs7556664, rs7169, rs1049434, rs10776763, a rs6537765; *MCT2* rs3763980, rs995343, rs3763979, rs142586562; *MCT3* rs77968014, rs144999316 a *MCT4* rs17025736, rs78825758, rs11323780) mezi skupinou sportovců a kontrolami.

8.2 Úkoly práce

Úkoly dané práce vycházejí přímo z jejích cílů a reprezentují esenciální etapy nezbytné k realizaci výzkumu. Jsou pečlivě seřazeny v chronologickém pořadí, zahrnují i ty činnosti, které s výzkumem těsně souvisí a bylo třeba je dokončit ještě před zahájením hlavní práce.

1. Identifikovat širší oblast tématu práce, která je proveditelná v rámci aktuálních podmínek.
2. Rešerše odborné literatury a vědeckých článků, které byly následně postupně zpracovávány a integrovány do teoretických východisek práce. Tento proces probíhal paralelně s dalšími kroky výzkumu.
3. Stanovit klíčové otázky, které měly být zodpovězeny, konkrétní cíle, kterých by mělo být dosaženo, a hypotézy, které měly být testovány prostřednictvím výzkumu.
4. Vytvořit detailní designu výzkumu a jeho popis včetně metodiky. Tento proces zahrnoval plánování a specifikaci konkrétních postupů, technik a přístupů, které byly použity při sběru dat a provádění výzkumného projektu.

5. Vyhledávání možností financování a podání žádostí o granty nebo další formy finančních prostředků, které by umožnily provedení potřebných genetických analýz v rámci výzkumného projektu.
6. Identifikace a nábor vhodných probandů, kteří odpovídali kritériím stanoveným výzkumným designem.
7. Vytvoření informovaného souhlasu a předložení žádosti o schválení etických principů a ochrany práv účastníků výzkumu Etické komise FTVS UK.
8. Realizace výzkumu dle metodiky.
9. Analýza odebraného genetického materiálu – izolace DNA, vyšetření polymorfismů sledovaných genů.
10. Vyčištění a shrnutí získaných výsledků.
11. Statistické zpracování dat.
12. Vyhodnocení výsledků, jejich interpretace, diskuse a formulace závěrů práce.

8.3 Výzkumné otázky

1. Jsou hladiny laktátu před, během a po dokončení zátěžových testů WT30 u sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín průměrně odlišné mezi jednotlivými genotypy ve vybraných polymorfismech kódujících monokarboxylové transportéry?
2. Vyskytují se frekvence genotypů a alel ve vybraných genových polymorfismech genů kódujících monokarboxylové transportéry odlišně mezi skupinou sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín a kontrolami?

8.4 Hypotézy

H₁ Hladiny laktátu před, během a po dokončení zátěžových testů WT30 jsou u sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín průměrně odlišné mezi jednotlivými genotypy v některých z vybraných polymorfismů kódující monokarboxylové transportéry *MCT1* (rs4301628, rs12028967, rs108157983, rs3789592, rs60844753, rs7556664, rs7169, rs1049434, rs10776763, a rs6537765); *MCT2* (rs3763980, rs995343, rs3763979, rs142586562); *MCT3* (rs77968014, rs144999316) a *MCT4* (rs17025736, rs78825758, rs11323780).

H₂ Předpokládáme, že skupina sportovců věnujících se rychlostně-vytrvalostním disciplínám a skupina participantů v kontrolní skupině se bude statisticky významně lišit ve frekvenci genotypů a alel v některých z vybraných polymorfismů kódující monokarboxylové transportéry *MCT1* (rs4301628, rs12028967, rs108157983, rs3789592, rs60844753, rs7556664, rs7169, rs1049434, rs10776763, a rs6537765); *MCT2* (rs3763980, rs995343, rs3763979, rs142586562); *MCT3* (rs77968014, rs144999316) a *MCT4* (rs17025736, rs78825758, rs11323780).

9 METODIKA PRÁCE

Cílem této práce je ověřit hypotézy v rámci asociační studie kandidátních genů. Tyto hypotézy se zakládá na specifické představě o vztahu mezi konkrétním genem, respektive genovým polymorfismem a zkoumaným znakem. Tato představa je odvozena z dřívějších poznatků o biochemicko-fyziologickém základu příslušného biologického subsystému.

Studie byla provedena jako průřezová studie na vybrané kohortě elitních sportovců ve spolupráci s Univerzitou tělesné výchovy Józefa Piłsudského ve Varšavě (AWF Varšava). Účastníci, kteří splnili kritéria, byli zařazeni do výzkumu sestávajícího se z:

1. dotazníkové šetření,
2. odběru vzorku pro izolaci DNA,
3. úvodního screeningu hladiny LA,
4. měření antropometrie a tělesného složení,
5. rozcvičení,
6. testy výkonnosti skoků,
7. zahřátí na bicyklovém ergometru,

8. screening hladiny LA (1 min po zahřátí na kole),
9. 2 x WT30, pauza mezi WT30 4 min,
10. Odběr vzorků kapilární krve pro stanovení hladiny laktátu:
 - 1 min po zahřátí na kole
 - 3 min po dokončení 1. WT30
 - po dokončení 2. WT30
 - 3, 6, 9, 20 a 30 min po dokončení 2. WT30 během aktivního odpočinku.

Výzkum byl realizován v průběhu srpna, září a října 2021. Tento časový úsek odpovídá druhé polovině letní atletické závodní sezony nebo bezprostředně posoutěžnímu období. Probandi byli instruováni, aby 3 dny před testováním neabsolvovali intenzivní trénink či závod a dodržovali běžný dietní režim. Poslední jídlo před testem s odstupem 2-3 hod. Příjem tekutin bez omezení, ale ne v nadbytku.

Český výzkum byl schválen Etickou komisí UK FTVS dne 13.11.2018 pod číslem jednacím 232/2018 (příloha 1).

Polský výzkum byl schválen Výborem pro bioetiku v Regionální lékařské komoře v Gdaňsku - rezoluční číslo KB-2/21 vydané 3. února 2021.

9.1 Charakteristika výzkumného souboru

Výzkumný soubor tvořilo 91 východoevropských kavkazských mužů, členů Českého atletického svazu (ČAS) s elitní výkonností v běhu na 400 m (věk $20,4 \pm 3,2$ let; tělesná hmotnost $74,07 \pm 7,5$ kg; výška $182,7 \pm 6,14$ cm).

Kritéria zařazení byla: aktivní účast na závodech v aktuální sezóně, minimálně 4 běžecké tréninky týdně, účast na 80 % klubových tréninků, osobní rekord v běhu na 400 m pod 50,70 s. Elitnost jsme definovali na základě průměrných časů nejlepších stovky českých čtvrtkařů z let 2018–2021, jak je patrné z tabulky 2. Oporou výběru nám byly průběžné tabulky vybraných sezón, vedených v oficiálních statistikách ČAS, které od roku 2018 evidují 100 nejlepších závodníků v sezóně (dostupné z www.atletika.cz).

Tabulka 2 Časy na 400 m nejlepší stovky atletů ČR

Sezóna	1. místo (s)	100. místo (s)	Ø 1.-100. místo
2018	45,59	50,85	49,40
2019	46,37	50,61	49,30
2020	46,00	50,65	49,32
2021	45,41	50,67	49,23
Ø	45,84	50,70	49,31
SD	0,43	0,11	0,07
max	46,37	50,85	49,40
min	45,41	50,61	49,23

Kritéria vyloučení byla: velmi intenzivní trénink nebo soutěž v posledních 72 hodinách, zranění v posledních 3 měsících, neplatná lékařská prohlídka dle vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 391/2013 Sb. o zdravotní způsobilosti k tělesné výchově a sportu.

Tabulka 3 Charakteristika testovaných sportovců

N=91	Věk (let)	Výška (cm)	Tělesná hmotnost (kg)	Tuk (%)	Netuková hmota (kg)	PB 400 m (s)
Ø	20,41	182,70	74,04	9,02	66,51	48,99
SD	3,16	6,14	7,50	2,95	8,97	1,31
max	33,00	196,00	93,10	14,70	80,50	50,70
min	17,00	68,50	57,40	1,90	5,30	45,73

Kontrolní skupina pro srovnání frekvencí alel a genotypů (n=100; věk $20,5 \pm 1,2$; tělesná hmotnost $77,5 \pm 9,47$ kg; výška $181,5 \pm 6,35$ cm) zahrnovala fyzicky aktivní osoby, které neprovozovaly rychlostní a silové sporty a současně se v posledních 72 hodinách neúčastnily soutěží nebo velmi intenzivních tréninků a v posledních 3 měsících neměly zranění.

9.2 Metodika získávání dat

Z oficiálních statistik ČAS jsme identifikovali 157 aktivních atletů z rychlostně-vytrvalostních disciplín, splňujících stanovenou hranici výkonnosti v běhu na 400 m. Z důvodu neúčasti na závodech v aktuální letní sezóně bylo vyloučeno 23 atletů. Vybraní atleti a jejich trenéři byli osobně osloveni a pozváni na testování. U atletů mladších 18 let byli kontaktováni i zákonní zástupci. Celkem bylo do studie zahrnuto 91 atletů, od kterých jsme obdrželi podepsaný informovaný souhlas viz příloha 2 a 3 Informovaný

souhlas – zletilí; Informovaný souhlas - nezletilí. Výzkum byl proveden v průběhu srpna, září a října 2021 v laboratoři UK FTVS. Tento časový úsek odpovídá druhé polovině letní atletické sezony nebo bezprostředně posoutěžnímu období, kdy se dala u testovaných atletů předpokládat vysoká sportovní výkonnost. Kritéria pro zařazení do testované kohorty byla ověřena dotazníkovým šetřením před realizací testování (příloha 4).

Při realizaci testování byl u každého probanda dodržen stejný testovací protokol.

K dalším nezbytným úkolům patřilo zajištění souhlasu Etické komise UK FTVS, které se opírá o předložení informovaného souhlasu s genetickou analýzou pro každého z probandů. Základní proklamací řešitelů projektu ke všem DNA analýzám je, že výsledky genetické analýzy jsou přísně důvěrné a mohou být poskytnuty pouze vyšetřované osobě a řešiteli projektu. Každý proband byl předem podrobně poučen o prováděném genetickém vyšetření. V informovaném souhlasu proband stvrzuje, že výsledky vlastního genetického vyšetření budou využity v rámci studie pro statistické vyhodnocení a pro anonymizované uvedení výsledků v publikačních výstupech.

9.2.1 Hodnocení základní antropometrie a tělesného složení

Doprovodnými proměnnými ve studii byl sběr základních antropometrických parametrů tělesné výšky, tělesné hmotnosti a analýza složení těla. Výška, hmotnost a složení těla byly měřeny v lehkém oblečení a bez obuvi. Tělesná výška byla měřena přenosným nástěnným antropometrem A213 s přesností na 0,5 cm. Jedná se o multifunkční posuvné antropometrické měřidlo, které je složeno z hliníkových profilů, ve kterých je navazující milimetrová stupnice, na které je posuvný jezdec, odečítající nastavenou hodnotu. Tělesná hmotnost a složení těla bylo měřeno analyzátozem složení těla Tanita BC 418. Analýza bioelektrické impedance se prováděla nejméně tři hodiny po jídle, bez intenzivního cvičení před měřením. Všechna měření byla prováděna v souladu s postupem uvedeným v příručce a s odstraněnými kovovými předměty (např. šperky, klíče). Získaný údaj o tělesné hmotnosti, měřený s přesností na 0,1 kg, byl použit pro výpočet individuálního brzděného odporu při WT30.

9.2.2 Testování rychlostních předpokladů pomocí vertikálního výskoku

Stanovení výšky výskoku je spolehlivým měřítkem úrovně explozivní síly dolních končetin a lze jej použít pro nepřímé stanovení rychlostních předpokladů (Batra & Krzyszkowski, 2010; Mackala et al., 2013). Měření zahrnovala 2 typy vertikálních

výskoků. První typem byl Squat jump (SJ), při kterém je výskok zahájen ze statické polohy s úhlem kolena 90° (měřeno ručním goniometrem) a před skokem není povoleno žádné další klesání těžiště. Druhým typem byl Countermovement jump (CMV), který prostřednictvím dynamického snižování těžiště, umožňuje využít svalového předpětí před samotným výskokem. U obou typů výskoků je nezbytné, aby sportovci během výskoku udržovali extenze v kyčelních, kolenních a hlezenních kloubech a pokusili se přistát chodidly ve stejné pozici, ze které byl odraz zahájen. Poměr mezi výkonem v CMJ a SJ (EUR) poukazuje na schopnost využití pomalejšího cyklu natažení a zkrácení (elasticity svalů a šlach) sportovce. Za obecně dostatečné skóre ve sportu se považuje hodnota EUR 1,1, kdy výška výskoku s protipohybem by měla být zhruba o 10 % vyšší než ze statického pohybu (McGuigan et al., 2006).

Pro měření explozivní síly jsme využili silové desky Kistler Multicomponent Force Plate Type 9286B. Tyto desky pomocí piezoelektrických senzorů, umožňují snímání sil působících ve třech osách na desku s frekvencí 350 Hz a citlivostí vyšší než 250 mN. Desky byly umístěny na rovný, pevný povrch a před každým použitím byly zkalibrovány. Zaznamenaný signál z desek byl zachycen pomocí softwaru BioWare (Kistler, Winthertour, Švýcarsko) a následně byl zpracován pomocí programu MATLAB (Mathworks, Spojené státy americké).

Před zahájením testování absolvovali všichni 5 identických cviků dynamického strečinku, vyzkoušeli si 2krát SJ a CMJ. Atleti byli instruováni k dokončení 5 maximálních výskoků ze dvou různých pozic, s pažemi umístěnými v bok. Příprava na SJ byla zahájena paralelním vyrovnáním chodidel na silové desce, zaujetím přípravné polohy a odpočítáváním 3, 2, 1 jump. CMJ atleti zahajovali na vlastní pokyn. Mezi SJ a CMJ byl interval odpočinku 2 min.

9.2.3 Metody pro zjištění anaerobních předpokladů – Intermitentní Wingate test 30s

K diagnostice anaerobních předpokladů byl využit opakovaný 30s Wingate test s intervalem odpočinku 4 min mezi dvěma testy. Hlavními sledovanými ukazateli byl maximální výkon a anaerobní kapacita. Maximální výkon byl počítán jako hodnota z nejlepší 1 s testu (peak power per second). Hodnota maximálního výkonu souvisí s maximálními a výbušnými silovými schopnostmi sportovce. Hodnoty lze vyjádřit buď jako absolutní hodnoty maximálního výkonu (PP) vyjádřeného ve wattech (W), a nebo v

podobě relativního výkonu, vztaženého na kilogram tělesné hmotnosti (PP/kg) zaznamenaného ve wattech na tělesnou hmotnost (W/kg). PP je považován za ukazatel silově-rychlostních schopností a průběh PP nepřímo odráží i typologii svalových vláken (Heller, 2018). Hodnocena byla i anaerobní kapacita (AnC), která vyjadřuje celkovou provedenou anaerobní práci v absolutních hodnotách (kJ) nebo relativních hodnotách (J/kg), což odpovídá předpokladům pro silově-rychlostní vytrvalost. Navíc opakování těchto výkonů v druhém testu vypovídá, jak o schopnosti rychle regenerovat po maximální anaerobní zátěži, tak i schopnosti tolerovat anaerobní únavu nebo zakyselení organismu metabolismy.

WT30 je pro sportovce standardní laboratorním testem (Christie, 2021), který byl proveden na kalibrovaném bicyklovém ergometru zatíženém třením (Monark 894E Peak bike, MONARK, Švédsko) a propojeném s mikropočítačem. Cyklistické pedály byly vybaveny klipsami na špičkách, aby se zabránilo uklouznutí nohou subjektu. Test sestával z maximálního sprintu 2 x 30 s proti konstantnímu brzděmu odporu, závislém na tělesné hmotnosti subjektu (0,075 kg/kg tělesné hmotnosti), což je nejčastěji využívaná zátěž pro testování sportovců (Christie, 2021). Interval odpočinku mezi 1. a 2. WT30 byl 4 min. Zkouška začala od letného startu, při maximálním individuálním opakování proti minimálnímu odporu. Po dosažení 120 otáček/min je test započat shozením zátěžového koše udávajícího brzděný odpor. Před testem byli účastníci instruováni, aby šlapali co nejrychleji po dobu 30 sekund.

9.2.4 Metoda měření hladiny laktátu

Všechny vzorky kapilární krve pro stanovení hladiny laktátu byly odebírány z konečků prstů. Odběry byly provedeny ihned po příchodu do laboratoře, po 2min zahřátí na bicyklovém ergometru, ve 3. min po dokončení prvního WT30, ihned po dokončení druhého WT30 a následně v 3., 6., 9., 20. a 30. min po druhém WT30. Pro analýzu hladiny laktátu přístrojem Biosen C-line Clinic (EKF Diagnostic, Barleben, Německo) bylo odebráno 20 μ l kapilární krve end-to-end kapilárou, a vzorky byly vloženy do mikrozkuhavky naplněné hemolyzačním roztokem. Automatický stolní analyzátor pro kvantitativní stanovení koncentrace laktátu Biosen C-line Clinic, pracuje na principu čipové technologie enzymaticko-amperometrického stanovení pomocí čipových senzorů. Vzorek je transportován k senzoru, kde je enzymaticky převeden na kyselinu glukonovou a pyruvát za vzniku peroxidu vodíku. Peroxid vodíku je následně detekován na elektrodě.

Vlivem elektrochemického děje na elektrodě prochází systémem proud, jehož intenzita je úměrná koncentraci analytu ve vzorku (EKF Diagnostic, n.d.). Po měření je systém automaticky pročištěn systémovým roztokem. Před zahájením analýzy byl přístroj zkalibrován.

9.2.5 Genetické analýza – metody určení genotypu sledovaných polymorfismů a organizace sběru genetického materiálu.

Hlavní oblastí výzkumných metod jsou metody molekulární genetiky, jejichž cílem je stanovení genotypů vybraných polymorfismů u všech probandů. Jednotlivé kroky genetických analýz, pro vyšetření vybraných genetických polymorfismů, byly totožné pro všech 91 atletů. Izolace DNA a následné genetické analýzy byly realizovány ve spolupráci s Ústavem biomedicínských věd, AWF Varšava.

9.2.5.1 Odběr vzorku DNA

Pro účely izolace DNA byl realizován bezbolestný odběr bukalního stěru z ústní dutiny. Proband sám prováděl tento odběr pod supervizí odborně vyškolené osoby s použitím speciálních odběrových sad Copan-Flocked Swabs (Interpath, Austrálie). Tyto sady obsahují kartáček určený pro odběr a zkumavku. Odběr byl realizován dle standardizovaného postupu, jak je stanoveno v návodu výrobce. Aby byla zajištěna optimální kvalita vzorku, bylo nezbytné před odběrem vypláchnout ústní dutinu vodou. Po tomto kroku proband otevřel zkumavku a následně provedl stěr z bukalní sliznice rotujícím pohybem po dobu 15 sekund. Po získání adekvátního vzorku byl kartáček na chvíli podržen a poté bezpečně uložen zpět do zkumavky, která byla následně uzavřena. Vzorky byly označeny a do doby převozu do laboratoře uloženy v mrazícím zařízení.

9.2.5.2 Izolace DNA

K izolaci genomové DNA z odebraných epiteliálních buněk byly použity standardní komerční sady High Pure PCR (Roche Diagnostics, Německo), které byly aplikovány podle postupu uvedeného výrobcem. Vzorky DNA dobré kvality a kvantity byly potvrzeny spektroskopickým fotometrem (NanoPhotometer NP80, Implen, Německo) a poté uloženy při -20 °C pro další analýzu.

9.2.5.3 Metody vyšetření polymorfismů

Všechny vzorky byly genotypovány ve dvou opakováních v systému Real-Time PCR QuantStudio1 (Applied Biosystems, USA). Pro genotypování byly použity TaqManTM sondy pro deset jednonukleotidových polymorfismů (SNP) genu *MCT1* (rs4301628, rs12028967, rs108157983, rs3789592, rs60844753, rs7556664, rs7169, rs1049434, rs10776763, a rs6537765, čtyři v genu *MCT2* (rs3763980, rs995343, rs3763979, rs142586562); dva v genu *MCT3* (rs77968014, rs144999316) a tři v genu *MCT4* (rs17025736, rs78825758, rs11323780), které zahrnují startéry a fluorescenčně značené sondy pro detekci alel MGBTM (VIC a FAM). Genotypování bylo provedeno dle protokolu výrobce s použitím TaqPathTM ProAmpTM Master Mix (Applied Biosystems, USA). Komponenty PCR reakce (10 μ L směsi) byly připraveny přidáním 5,0 μ L master mixu, 0,5 μ L TaqMan SNP Genotyping Assay a 4,5 μ L DNA. Komponenty kontrolní PCR reakce (10 μ L směsi) sestávaly z 5,0 μ L master mixu, 0,5 μ L TaqMan SNP Genotyping Assay a nakonec 4,5 μ L nukleáza-free vody.

Všechny analýzy byly provedeny za následujících reakčních podmínek: 30 s počátečního čtení při 60 °C, 5 min počáteční denaturace při 95 °C, cyklické 15 s denaturace při 95 °C, 1 min startovací hybridizace a extenze při 60 °C opakováno ve 40 cyklech a 30 s konečné extenze při 60 °C. Amplifikované produkty byly vizualizovány a analyzovány hlavně pomocí softwaru pro návrh a analýzu nástroje QuantStudio 1 Real-Time PCR, verze 1.5.1. Vzorky byly analyzovány a uloženy v genetické laboratoři Ústavu biomedicínských věd AWF ve Varšavě.

9.3 Statistická analýza dat

Získaná data jsou v práci prezentována pomocí základních deskriptivních statistik polohy a variability v závislosti na charakteru daných proměnných. Pro popis kontinuálních (intervalových) proměnných (např. věk, hladiny laktátu apod.) byl tedy použitý průměr, směrodatná odchylka (případně 95% konfidenční interval), minimální a maximální hodnoty, kdežto u kategoriálních (nominálních) proměnných (např. alelické a genotypové frekvence) jsou reportovány relativní a absolutní počty sledovaných znaků. Předpoklad normality rozdělení kontinuálních proměnných byl testovaný pomocí Kolmogorov-Smirnova testu a s ohledem na výsledky jsme se v rámci následných statistických testů (inferenční statistika) rozhodli pro využití parametrických přístupů. Statistická významnost byla hodnocena na konvenční hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Srovnání skupiny kontrol a skupiny sportovců bylo provedeno pomocí t-testu pro nezávislé skupiny v případě kontinuálních proměnných (např. věk) a pomocí Pearsonova χ^2 testu v případě kategorických proměnných (např. genotypové frekvence). U obou skupin byl rovněž pomocí χ^2 testu ověřen předpoklad Hardy-Weibergovy rovnováhy (HWE). Hardy-Weinbergova rovnováha je koncept v genetice a evoluční biologii, který popisuje ideální podmínky, u kterých se genetická struktura populace nemění z generace na generaci. V rámci testování HWE je tedy žádoucí, aby se pozorované frekvence jednotlivých alel a genotypů významně nelišily ($p > 0,05$) od frekvencí očekávaných na základě modelu HWE (Minelli et al., 2008; Petr, 2015). Rozdíly v průběhu opakovaných měření laktátu mezi jednotlivými genotypy ve skupině sportovců byly analyzovány pomocí dvou-cestné smíšené analýzy rozptylu (two-way mixed ANOVA) s jedním meziskupinovým faktorem (příslušnost k danému genotypu) a jedním opakovaným (vnitroskupinovým) faktorem (10 měření laktátu v čase). V rámci tohoto modelu byly odhadovány hlavní efekty i interakční efekt obou faktorů, který testuje odlišnost průběhu opakovaných měření (rozdíly mezi časy měření) u srovnávaných skupin. Modelové odhady parametrů (skupinové průměry) posloužily k meziskupinovému srovnání hladin laktátů v jednotlivých časech měření.

Všechny ANOVA modely byly specifikovány pro různé modely dědičnosti, které sledují vztah mezi genotypy nebo jejich kombinacemi vzhledem k referenčnímu genotypu. Dle studie ALFA (National Library of Medicine, 2020) jsme u sledovaných polymorfismů určili původní neboli referenční alelu R a variantní neboli mutantní alelu X a spojili jednotlivé genotypy do 5 modelů dědičnosti (Balkó, 2017; Maciejewska-Skrendo, 2021; Solé et al., 2006).

Kodominantní model (KM) – je nejobecnějším modelem a předpokládá, že každý genotyp poskytuje jinou míru neaditivního účinku. Tento model srovnává heterozygotní genotypy (RX) a homozygotní genotypy s variantní alelou (XX) s homozygotní genotypy s referenční alelou (RR).

Dominantní model (DM) – tento přístup představuje situaci, při které jedna kopie variantní alely X může ovlivnit působení genotypu. Tento model předpokládá, že heterozygotní jedinci (s jednou variantní alelou a jednou referenční alelou, označení RX) a homozygotní jedinci s variantní alelou (XX) mají stejný fenotypový výsledek. To

znamená, že lze porovnat tyto dva genotypy (RX a XX) s referenčním homozygotem (RR).

Recesivní model (RS) – v případě tohoto modelu se předpokládá, že pro změnu efektu je nezbytné mít dvě kopie variantní alely X. Z tohoto důvodu by měli vykazovat heterozygotní a homozygotní nosiči referenční alely R stejný efekt na fenotyp. Kombinace obou genotypů (RX a RR) je porovnána s homozygotním nosičem variantní alely (XX).

Superdominantní model (SM) – preferuje heterozygoty před homozygoty a porovnává účinek heterozygotního genotypu (RX) se souborem obou forem homozygotních genotypů (RR a XX).

Aditivní model (AD) – v případě tohoto dědičného modelu se účinky variantní alely X na fenotyp sčítají. V aditivním modelu má homozygotní genotyp s variantní alelou dvojnásobný efekt oproti heterozygotu. Kombinace dvou genotypů s variantní alelou, kde mutantní homozygot má váhu 2 a heterozygot 1 (2XX a RX), je komparována s účinky homozygotního genotypu (RR).

Pro hodnocení velikosti účinku (effect size) v rámci ANOVA modelů byla použita η^2 , které hodnoty jsme interpretovali dle (Funder & Ozer, 2019) jako: $\eta^2 \leq 0,04$ – malý (small) efekt; $0,04 < \eta^2 \leq 0,09$ – střední (medium) efekt; $0,09 < \eta^2 \leq 0,16$ – velký (large) efekt; $\eta^2 > 0,16$ – velmi velký (very large) efekt.

Analýza dat a sumarizace výsledků byla provedena za využití MS Excel (data management), SPSS verze 25 (deskriptivní a inferenční statistika) a balíčku ggplot2 (Wickham, 2016) v programu R (vytváření grafů pro opakovanou ANOVu).

10 VÝSLEDKY

10.1 Deskriptivní přehled zjištěných dat

Hlavním zátěžovým testem byl WT30. V tabulce 4 a 5 jsou zaznamenány vybrané parametry z prvního (WT1) a druhého (WT2) WT30. V průměru dosáhly všechny testované osoby zařazené do výzkumného souboru vyšší hodnoty v absolutním maximálním (PP) i relativním výkonu přepočteném na tělesnou hmotnost, v průměrném výkonu na kg tělesné hmotnosti (AP) a v anaerobní kapacitě (AnC) ve WT1. Průměrné pozátěžové hodnoty srdeční frekvence byly u obou WT30 podobné. Nejlepšího PP byl dosažen ve WT1 u atleta s osobním rekordem (PB) na 400 m na 8 percentilu skupiny, po přepočtení výkonu na kg tělesné hmotnosti byl tento atlet 2. nejlepší (1PP/kg 17,97 W/kg). Nejslabší byl v tomto ukazateli atlet s PB na 27 percentilu skupiny, který měl nejnižší hodnotu i po přepočtení maximálního a průměrného výkonu na kilogram tělesné hmotnosti a v anaerobní kapacitě. V maximálním výkonu na kilogram tělesné hmotnosti byl nejlepší atlet na 75 percentilu skupiny. Nejvyšší hodnotu anaerobní kapacity v J/kg jsme pozorovali u atleta s PB na 40 percentilu skupiny, který měl současně nejvyšší index únavy (76,37 %) odpovídajícím jeho výsledkům ve WT2, kde měl nejslabší maximální výkon i průměrný výkon na kilogram tělesné hmotnosti. Nejmenší pokles výkonu ve WT1 měl atlet na 15 percentilu PB.

Z důvodu anonymizace dat, nemůžeme zveřejnit výkony ve WT30 nejrychlejšího čtvrtkaře, protože by jeho osobu bylo možné ztotožnit ze statistik ČAS, dle PB na 400 m.

Tabulka 4 Vybrané ukazatele Wingate testu č. 1

	1PP (W)	1PP/kg (W/kg)	1AP (W/kg)	1PD (%)	1AnC (J/kg)	1HR end
Ø	1083,46	14,76	9,93	55,67	289,37	178,20
SD	162,42	1,89	0,71	9,18	33,64	13,77
max	1419,41	18,35	12,54	76,37	380,88	203,00
min	612,91	8,51	7,15	31,66	88,83	126,00

Vysvětlivky: 1PP – maximální výkon; 1PP/kg – maximální výkon na kilogram tělesné hmotnosti, 1AP – průměrný výkon na kilogram tělesné hmotnosti, 1PD – index únavy; 1AnC – anaerobní kapacita; 1HR – tepová frekvence

Ve WT2 měl nejlepší maximální výkon atlet s PB na 400 m na 96 percentilu skupiny, v maximálním výkonu na kilogram hmotnosti atlet na 57 percentilu, nejmenší index únavy měl atlet na 12 percentilu a nejvyšší hodnoty anaerobní kapacity dosáhl atlet na 48 percentilu PB. Pro úplnost ještě uvádíme, že nejmenší průměrný výkon na kg tělesné hmotnosti a hodnotu anaerobní kapacity J/kg měl atlet s PB na 77 percentilu skupiny, největší index únavy měl atlet na 8 percentilu skupiny. V průměru došlo k poklesu hodnot vybraných ukazatelů PP, PP/kg, AP, AnC mezi WT1 a WT2 o 143,65 W, 1,97 W/kg, 1,41 W/kg, 42,75 J/kg (uváděno v daném pořadí). Index únavy byl ve WT2 v průměru o 4,56 % vyšší.

Tabulka 5 Vybrané ukazatele Wingate testu č. 2

	2PP (W)	2PP/kg (W/kg)	2AP (W/kg)	2PD (%)	2AnC (J/kg)	2HR end
Ø	939,81	12,79	8,52	60,23	246,62	176,38
SD	1151,16	1,66	0,64	9,23	26,01	9,75
max	1260,34	16,24	9,59	83,99	285,91	197
min	587,00	8,16	6,59	26,02	95,46	150

Vysvětlivky: 2PP – maximální výkon; 2PP/kg – maximální výkon na kilogram tělesné hmotnosti; 2AP – průměrný výkon na kilogram tělesné hmotnosti; 2PD – index únavy; 2AnC – anaerobní kapacita; 2HR – tepová frekvence

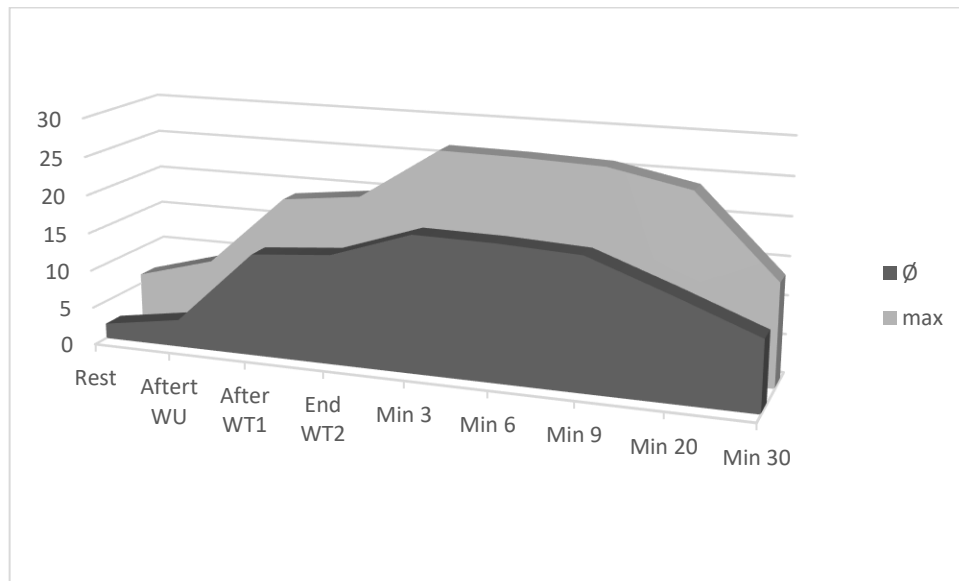
Naměřené průměrné hodnoty hladiny laktátu ve vybraných časových intervalech jsou zaznamenány v tabulce 6. Nejvyšší hladiny laktátu byly naměřeny ve 3., 6., 9. min po dokončení WT2. Nejvyšší dosažená hladina laktátu (Peak) 26,46 mmol/l byla zaznamenána ve 3. min po dokončení 2. WT. Nejnižší hladina laktátu ve stejném časovém úseku byla 12,12 mmol/l. Tato hodnota však byla pro daného probanda Peak.

Tabulka 6 Hladiny laktátu

	Rest	Aftert WU	After WT1	End WT2	Min 3	Min 6	Min 9	Min 20	Min 30	Peak
Ø	1,99	3,61	13,4	14,29	17,83	17,68	17,18	13,3	9,22	18,20
SD	0,89	1,71	2,18	2,67	2,70	2,79	2,89	3,41	3,14	2,80
max	6,26	9,10	18,48	19,67	26,46	26,3	25,92	23,82	13,38	26,46
min	0,57	0,51	8,10	9,42	12,12	11,55	11,05	6,00	3,08	12,12

Vysvětlivky: Rest – hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2; Peak – maximální hladina laktátu (mmol/l)

Jak ukazuje graf 1 průměrné a maximální naměřené hladiny laktátu měly v čase podobný průběh a kulminovaly ve 3., 6. a 9. min a pak začaly klesat až na hodnotu 9,22 mmol/l, resp. 13,38 u max hladiny laktátu ve 30. min. V průměru byl zaznamenán pokles mezi nejvyšší průměrnou hodnotou hladiny laktátu ve 3. minutě a hodnotou naměřenou ve 30. min o 8,61 mmol/l. Žádný z probandů nedosáhl ve 30. min zotavení klidové hladiny laktátu.



Graf 1 Průběh hladiny laktátu

Doprovodným měřením bylo nepřímé stanovení rychlostních předpokladů pomocí vertikálního výskoku. Jak již bylo zmíněno, první typem byl Squat jump (SJ), při kterém je výskok zahájen ze statické polohy s úhlem kolena 90° (měřeno ručním goniometrem). Druhým typem byl Countermovement jump (CMJ), který prostřednictvím dynamického snižování těžiště umožňuje využít svalového předpětí před samotným výskokem. Naměřené hodnoty výšky výskoku u obou typů testů jsou zaznamenány v tabulce 7. Rozdíl mezi maximálním a minimálním výkonem v CMJ byl 29,04 cm. U výkonů ve SJ byl u sportovců pozorován menší rozptyl výkonů oproti CMJ. Průměrná hodnota EUR 1,08 poukazuje u sledovaných atletů na dobrou schopnost využití cyklu natažení a zkrácení (elasticity svalů a šlach) jako předpokladu rychlostních schopností.

Tabulka 7 Vertikální výskok

	CMJ (cm)	SJ (cm)	EUR
Ø	42,83	39,92	1,08
SD	6,28	4,94	0,09
max	57,88	51,02	1,34
min	28,84	29,68	0,81

Vysvětlivky: CM-Countermovement jump, SJ-Squat jump, EUR - Poměr mezi výkonem v CMJ a SJ

10.2 Porovnané frekvence alel a genotypů a stanovení HWE

U všech vybraných sledovaných SNP genů *MCT1*, *MCT2*, *MCT3* a *MCT4* u sportovců i kontrol byla stanovena HWE. Všechny p hodnoty byly větší než 0,05 a současně všechny hodnoty χ^2 na jednom stupni volnosti byly menší než 3,84. Byla tedy nalezena shoda mezi pozorovanými a očekávanými frekvencemi alel a genotypů, z čehož vyplývá, že náš výzkumný soubor je reprezentativní v rámci majoritní populace. H_0 se nezamítá, frekvence alel a genotypů jsou v souladu s HWE.

Je však třeba vzít v úvahu, že v případě SNP genu *MCT1* (rs60844753), *MCT2* (rs142586562), *MCT3* (rs77968014, rs144999316) a *MCT4* (rs17025736, 78825758) byli sportovci i kontroly nosiči pouze referenční alely G, G, C, C, G, C (v uváděném pořadí SNP).

Souhrnný přehled zaznamenaných frekvencí alel a genotypů je konsolidován do tabulky v příloze 5. Níže popíšeme pouze polymorfismy, u kterých byl zaznamenán statisticky významný rozdíl či hodnota blízka statistické významnosti.

SNP genu *MCT2* rs3763980

S cílem srovnat alelické a genotypové varianty jednonukleotidového polymorfismu rs376980 mezi skupinou sportovců a kontrol byla u všech vyšetřovaných osob provedena genotypizace pro uvedenou variantu genu *MCT2*. Zjištěné alelické a genotypové frekvence uvedených skupin, zaznamenané v tabulce 8, splňují HWE ($p=0,94$; $p=0,35$). Zjistili jsme signifikantní rozdíl ve výskytu alel ($p=0,03$), kdy referenční alelu A mělo 82 % kontrol a 72 % sportovců. Ve frekvenci jednotlivých genotypů nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl ($p=0,06$).

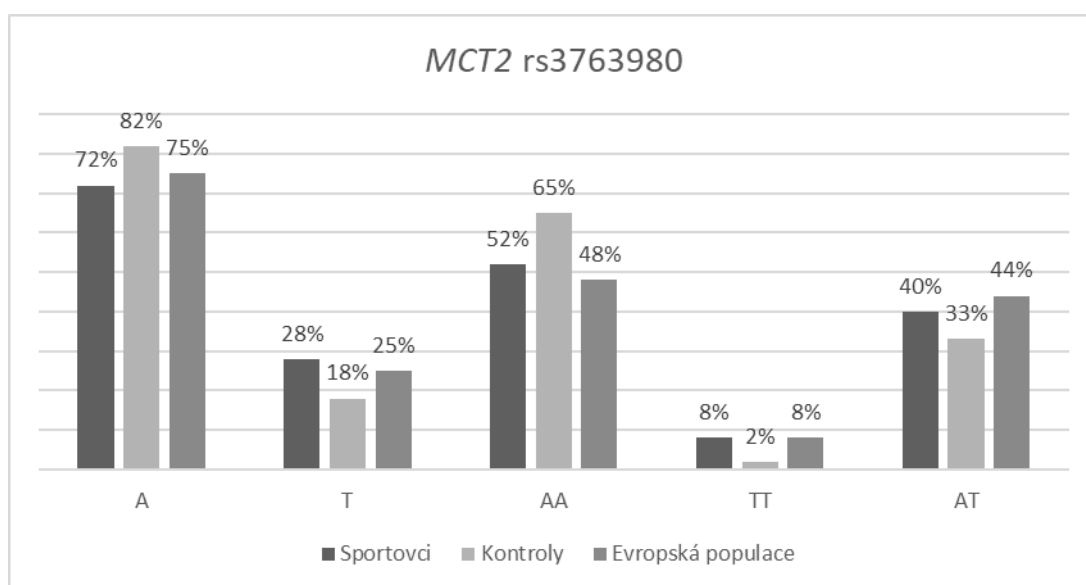
Tabulka 8 Alelické a genotypové frekvence polymorfismu *MCT2* rs3763980 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)

<i>MCT2</i> rs3763980	Alelické frekvence*		Genotypové frekvence**		
	A	T	AA	TT	AT
Sportovci (n=91)	0,72 (131)	0,28 (51)	0,52 (47)	0,08 (7)	0,40 (37)
Kontroly (n=100)	0,82 (163)	0,18 (37)	0,65 (65)	0,02 (2)	0,33 (33)
Evropská populace	0,75	0,25	0,48	0,08	0,44

Vysvětlivky: *p=0,03; $\chi^2=4,87$ (sportovci x kontroly)

**p=0,06; $\chi^2=5,49$ (sportovci x kontroly)

V grafu 2 je znázorněno procentuální rozložení, přičemž homozygoti AA se vyskytovali v 88 % kontrol a u sportovců v 52 %. Genotypové a alelické frekvence ve skupině sportovců dosahovaly podobných hodnot s frekvencemi uváděnými pro evropskou populaci ve studii ALFA (National Library of Medicine, 2020), resp. shodných v genotypu TT 8 %.



Graf 2 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu *MCT2* rs3763980 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací

SNP genu *MCT2* rs995343

Pro srovnání populační frekvence vybraného SNP rs995343 genu *MCT2* bylo vyšetřeno 91 sportovců a 100 kontrol. Zjištěná data v tabulce 9 byla v souladu s HWE (p=0,84; p=0,10). Ve srovnání s evropskou populací byla u testovaných skupin pozorována vyšší frekvence variantní alely A. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn ve frekvencích alel mezi

skupinou sportovců a kontrol i mezi skupinou sportovců a evropskou populací ($p=0,04$; $p=0,01$). Žádný významný rozdíl nebyl pozorován mezi skupinou kontrol a evropskou populací. Blízko stanovené hladině významnosti byl rozdíl ve frekvenci genotypů u skupiny sportovců a kontrol ($p=0,12$).

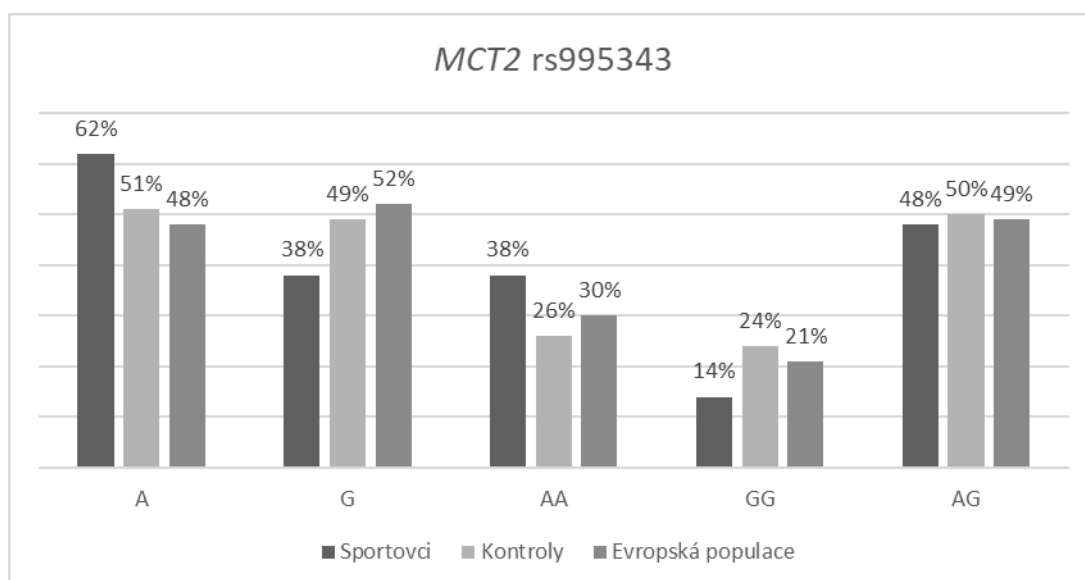
Tabulka 9 Alelické a genotypové frekvence polymorfismu MCT2 rs995343 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)

MCT2 rs995343	Alelické frekvence*		Genotypové frekvence**		
	A	G	AA	GG	AG
Sportovci (n=91)	0,62 (112)	0,38 (70)	0,38 (34)	0,14 (13)	0,48 (44)
Kontroly (n=100)	0,51 (102)	0,49 (98)	0,26 (26)	0,24 (24)	0,50 (50)
Evropská populace	0,48	0,52	0,30	0,21	0,49

Vysvětlivky: * $p=0,04$; $\chi^2=4,30$ (sportovci x kontroly)

** $p=0,12$; $\chi^2=4,30$ (sportovci x kontroly)

V analyzovaném souboru jsme detekovali 38 % sportovců a 26 % kontrol s genotypem AA, 14 % sportovců a 24 % kontrol genotypem GG. V porovnání rozložení genotypů v grafu 3 je možné vidět, že nejfrekventovanějším genotypem byli heterozygoti AG se 48% zastoupením u sportovců a 50% u kontrol, což se shoduje s frekvencemi heterozygotů v evropské populaci (49 %) (ALFA, National Library of Medicine, 2020).



Graf 3 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu MCT2 rs995343 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací

SNP genu *MCT4* rs11323780

Alelické a genotypové frekvence se mezi skupinou atletů a evropskou populací nelišily. U kontrolní skupiny byla oproti sportovcům a evropské populaci čteněji zastoupena rs11323780-varianta. Statistický významný rozdíl byl však pozorován pouze mezi skupinou kontrol a evropskou populací, a to jak ve frekvenci alel, tak ve frekvenci genotypů ($p=0,004$; $p=0,019$). Blízko statistické významnosti ($p=0,051$) byl výsledek ve frekvenci zjištěných genotypů mezi skupinou sportovců a kontrolami.

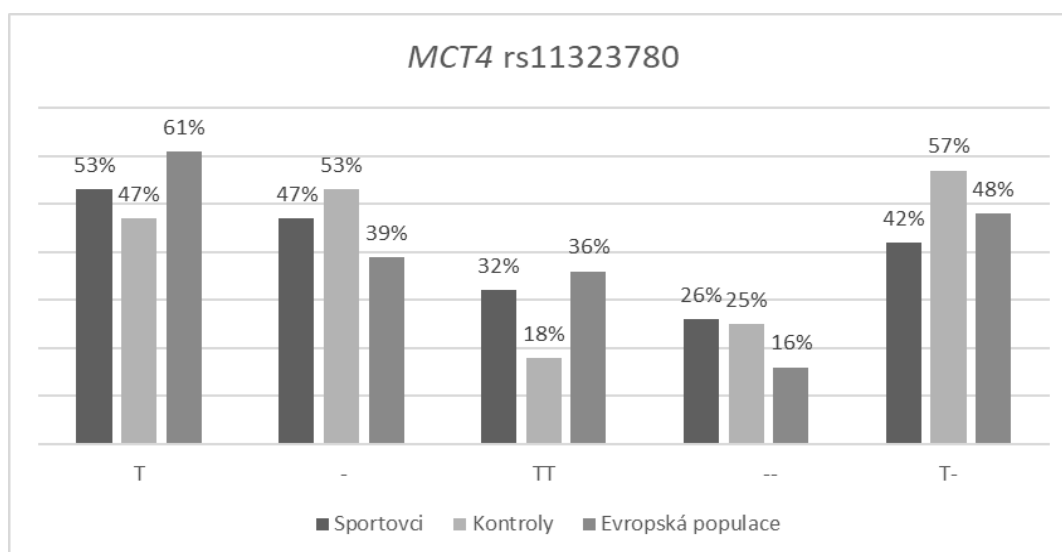
Tabulka 10 Alelické a genotypové frekvence polymorfismu *MCT4* rs11323780 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)

<i>MCT4</i> rs11323780	Alelické frekvence*		Genotypové frekvence**		
	T	-	TT	--	T-
Sportovci (n=90)	0,53 (96)	0,47 (84)	0,32 (29)	0,26 (23)	0,42 (38)
Kontroly (n=100)	0,47 (93)	0,53 (107)	0,18 (18)	0,25 (25)	0,57 (57)
Evropská populace	0,61	0,39	0,36	0,16	0,48

Vysvětlivky: * $p=0,18$; $\chi^2=1,78$ (sportovci x kontroly)

** $p=0,05$; $\chi^2=5,95$ (sportovci x kontroly)

U skupiny sportovců byl genotyp TT detekován u 32 % probandů a u 18 % kontrol, genotyp s --variantami dosahoval u sportovců 26 % a v kontrolní skupině 16 %. Nejčastěji zastoupeným u všech skupin byl genotyp T-, který byl zjištěn u 42 % sportovců a u 57 % kontrol (graf 4). Rozložení genotypů a alel u sportovců a kontrol je v souladu s HWE ($p=0,16$; $p=0,15$).



Graf 4 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu *MCT4* rs11323780 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací

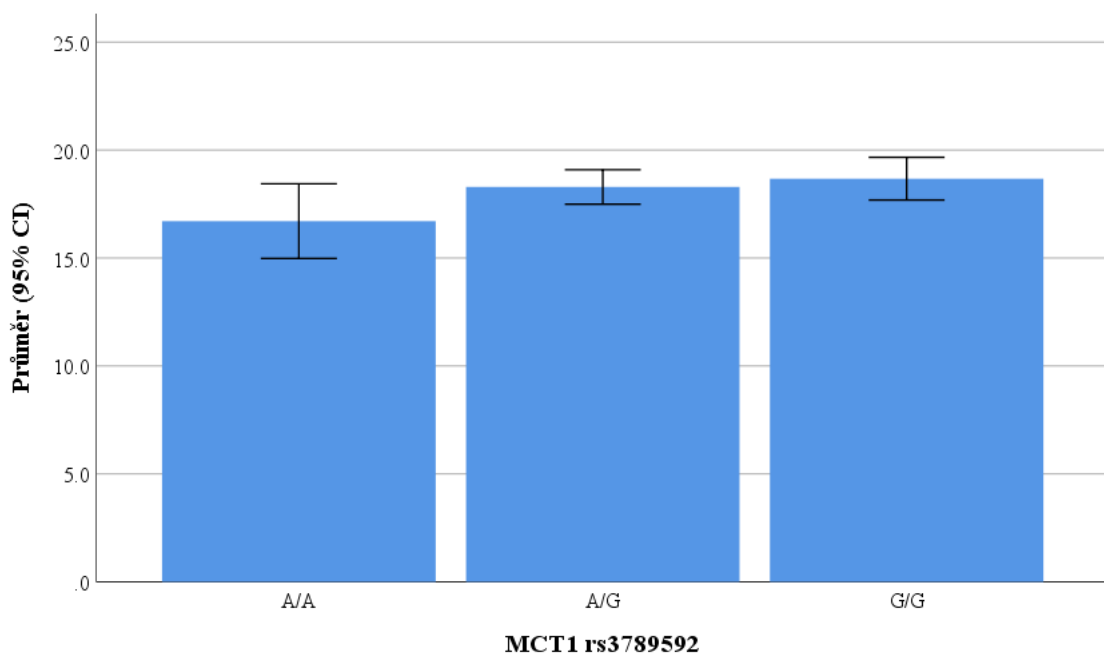
10.3 Komparace hladin laktátu se zjištěnými frekvencemi genotypů sledovaných SNP

V uvedených subkapitolách uvádíme přehledové a grafické znázornění zjištěných průměrných hodnot hladin laktátu pro jednotlivé genotypy u vybraných SNP, u kterých byl zjištěn signifikantní rozdíl nebo byl rozdíl na hranici stanovené hladiny významnosti. Hladiny laktátu a statistická a věcná významnost pro ostatní genotypy vybraných SNP genu *MCT1* rs4301628 a rs10857983, *MCT1* rs12028967, *MCT1* rs10776763 GT, *MCT2* rs3763980, *MCT4* rs11323780, *MCT1* 10776763, jsou zaznamenány pro všechny modely dědičnosti v příloze 6-10.

Dále je třeba upozornit, že u polymorfismů *MCT1* rs60844753, *MCT2* rs142586562, *MCT3* rs77968014, *MCT3* rs144999316, *MCT4* rs17025736, *MCT4* rs78825758 měli sportovci pouze referenční alelu G, G, C, C, G, C (uváděno v daném pořadí) a pro jejich homozygotní genotypy platí stejné hodnoty hladiny laktátu uváděné v kapitole 10.1. Deskriptivní popis zjištěných dat, tabulka 6 - průměr $18,19 \pm 2,8$; maximum 26,46; minimum 12,12 [mmol/l].

SNP genu *MCT1* rs3789592

Jednoduchý polymorfismus genu *MCT1* rs3789592 má dle studie ALFA (National Library of Medicine, 2020) referenční alelu A a variantní alelu G. Genotypizace byla provedena u 91 sportovců a pozorované frekvence byly v souladu s HWE ($p=0,84$). V porovnání frekvencí alel a genotypů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami (sportovci, kontroly a evropská populace). Homozygotní genotyp AA, GG mělo 13 resp. 34 sportovců. Heterozygotů AG bylo mezi sportovci 44. Vyšší maximální hladiny laktátu byly pozorovány u genotypů AG, GG (graf 5).



Graf 5 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT1* rs3789592

Hladiny laktátu v kodominantním modelu dědičnosti uváděné v tabulce 11 byly významně odlišné ve 3. min po dokončení WT1 ($p=0,049$) ve 3. po dokončení WT2 ($p=0,014$). Na hranici významnosti byly hladiny laktátu pro sledované genotypy 20 min po dokončení WT2. Vzhledem ke zjištění statisticky významného rozdílu v hladinách laktátu byly pro uvedený polymorfismus vytvořeny různé modely dědičnosti, které byly dány do souvislosti s hladinou laktátu (tabulka 12). Statisticky významné rozdíly byly zjištěny u dominantního a aditivního modelu, kde jsou porovnávání homozygoti s referenční alelou proti heterozygotům s homozygoty s variantní alelou, resp. s dvojnásobkem homozygotů GG v případě aditivního modelu dědičnosti.

Tabulka 11 Přehled průměrných hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs3789592

	A/A n=13	A/G n=44	G/G n=34	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,072	0,044
Rest	1,79 (0,89)	2,05 (0,99)	1,98 (0,77)	0,648	0,010
After WU	3,04 (1,03)	3,87 (1,86)	3,48 (1,67)	0,265	0,030
After WT1	12,08 (2,19)	13,48 (2,17)	13,81 (2,07)	0,049	0,066
End WT2	13,60 (3,26)	14,03 (2,36)	14,90 (2,74)	0,224	0,035
Min 3	15,99 (2,74)	17,83 (2,47)	18,55 (2,71)	0,014	0,096
Min 6	16,08 (2,76)	17,75 (2,66)	18,20 (2,81)	0,063	0,062
Min 9	15,50 (3,06)	17,25 (2,63)	17,73 (2,98)	0,058	0,063
Min 20	11,30 (2,84)	13,34 (3,19)	14,01 (3,67)	0,050	0,066
Min 30	7,66 (2,48)	9,25 (3,02)	9,78 (3,38)	0,115	0,048
LApeak	16,71 (2,86)	18,29 (2,63)	18,67 (2,84)	0,092	0,053

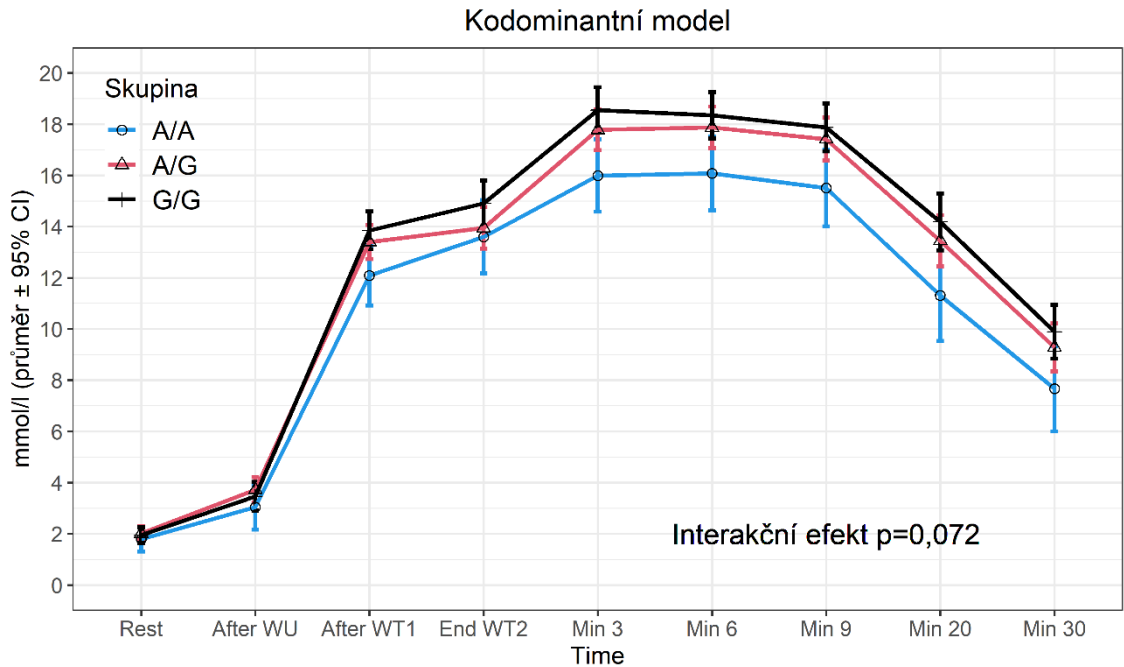
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 12 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs3789592

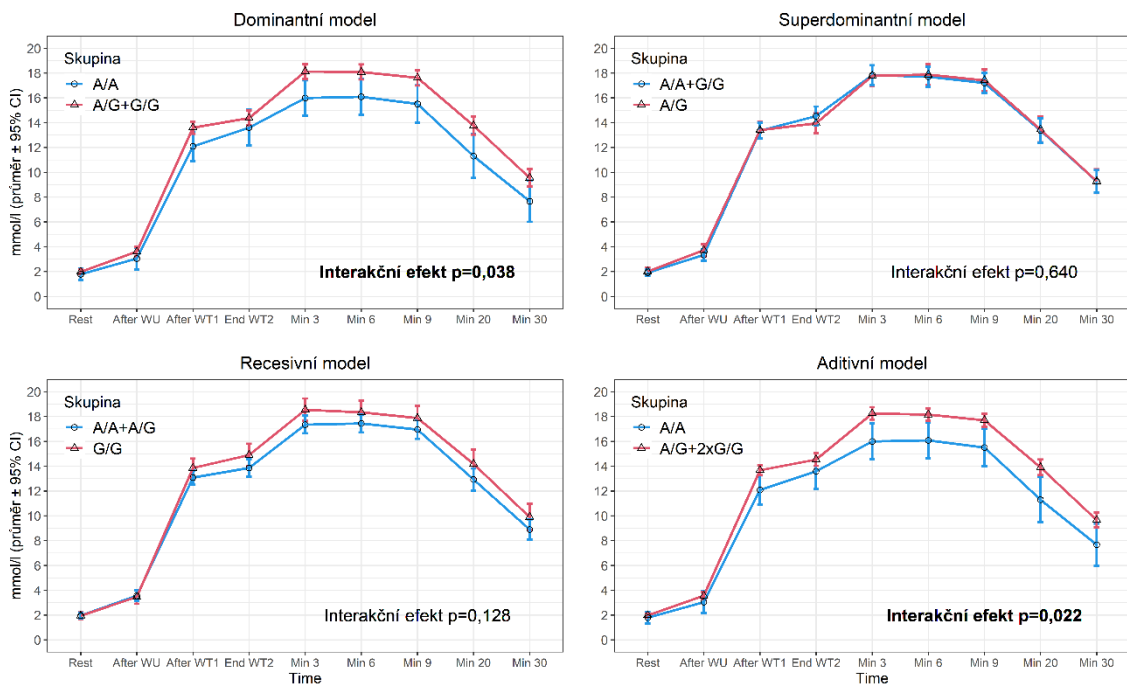
	DM A/A vs A/G+G/G		RM G/G vs A/G+A/A		SM A/G vs A/A+G/G		AM A/A vs A/G+ 2xG/G	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,038	0,032	0,128	0,022	0,640	0,007	0,022	0,026
Rest	0,382	0,009	0,969	0,000	0,516	0,005	0,376	0,006
After WU	0,198	0,019	0,589	0,003	0,153	0,023	0,233	0,012
After WT1	0,018	0,061	0,171	0,021	0,755	0,001	0,011	0,051
End WT2	0,311	0,012	0,097	0,032	0,380	0,009	0,223	0,012
Min 3	0,007	0,081	0,053	0,043	0,991	0,000	0,004	0,068
Min 6	0,025	0,057	0,165	0,022	0,824	0,001	0,017	0,046
Min 9	0,023	0,057	0,162	0,022	0,822	0,001	0,016	0,046
Min 20	0,022	0,058	0,126	0,026	0,910	0,000	0,016	0,046
Min 30	0,052	0,042	0,187	0,019	0,941	0,000	0,041	0,033
LApeak	0,035	0,049	0,220	0,017	0,785	0,001	0,026	0,040

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku

V grafu 6a je znázorněn průběh hladiny laktátu v měřených intervalech pro kodominantní model dědičnosti a v grafu 6b je tento průběh znázorněn pro dominantní, superdominantní, recesivní a aditivní model dědičnosti pro rs3789592.



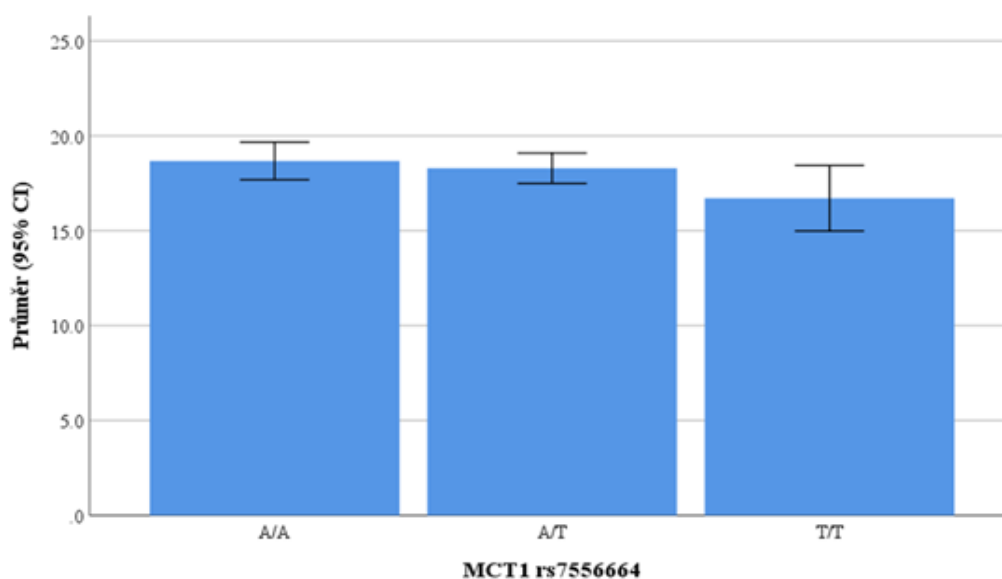
Graf 6a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs3789592



Graf 6b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs3789592

SNP genu *MCT1* rs7556664

Polymorfismus genu *MCT1* s označením rs7556664 byl podroben analýze ve studii ALFA (National Library of Medicine, 2020). Tento polymorfismus má dle uváděné studie dvě varianty: referenční alelu T a variantní alelu A. Genotypizace byla prováděna na vzorku 91 sportovců. Výsledné frekvence byly v souladu s Hardy-Weinbergovou rovnováhou ($p=0,84$). Při porovnání frekvencí alel a genotypů mezi skupinami (sportovci, kontrolní skupina a evropská populace) nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly. Výskyt homozygotních genotypů AA a TT byl pozorován u 34 resp. 14 sportovců, zatímco heterozygotní genotyp AG byl nalezen u 44 sportovců. Jsme si vědomi, že nacházíme stejné početní zastoupení sportovců pro genotypy u stejných probandů jako v případě polymorfismu *MCT1* rs3789592, nicméně z důvodu jiných referenčních a variantních alel jsme se rozhodli, uvádět výsledky i pro tento polymorfismus samostatně. V grafu 7 je znázorněno, že v průměru dosahovali sportovci s genotypem AA a AT vyšší maximální hladinu laktátu.



Graf 7 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT1* rs7556664

Hladiny laktátu v kodominantním modelu dědičnosti, jak je uvedeno v tabulce 13, prokázaly významné rozdíly ve 3. minutě po dokončení WT1 ($p=0,049$) a ve 3. minutě po dokončení WT2 ($p = 0,014$). Hladiny laktátu pro sledované genotypy byly na hranici významnosti 20 minut po dokončení WT2. Vzhledem k těmto zjištěním byly vytvořeny různé modely dědičnosti pro tento polymorfismus, které byly spojeny s hladinou laktátu (tabulka 14). Statisticky významné rozdíly byly zaznamenány v dominantním a aditivním

modelu, kde byly porovnávány hladiny laktátu homozygotních nositelů referenční alely TT proti skupině heterozygotů AT a homozygotů AA. Obdobný aditivní model, který však dává dvounásobnou sílu homozygotům s variantní alelou T, prokázal statisticky významný rozdíl i ve 30. minutě po dokončení WT2.

Tabulka 13 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs7556664

	A/A n=34	A/T n=44	T/T n=13	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,072	0,044
Rest	1,98 (0,77)	2,05 (0,99)	1,79 (0,89)	0,648	0,010
After WU	3,48 (1,67)	3,87 (1,86)	3,04 (1,03)	0,265	0,030
After WT1	13,81 (2,07)	13,48 (2,17)	12,08 (2,19)	0,049	0,066
End WT2	14,9 (2,74)	14,03 (2,36)	13,60 (3,26)	0,224	0,035
Min 3	18,55 (2,71)	17,83 (2,47)	15,99 (2,74)	0,014	0,096
Min 6	18,20 (2,81)	17,75 (2,66)	16,08 (2,76)	0,063	0,062
Min 9	17,73 (2,98)	17,25 (2,63)	15,50 (3,06)	0,058	0,063
Min 20	14,01 (3,67)	13,34 (3,19)	11,30 (2,84)	0,050	0,066
Min 30	9,78 (3,38)	9,25 (3,02)	7,66 (2,48)	0,115	0,048
LApeak	18,67 (2,84)	18,29 (2,63)	16,71 (2,86)	0,092	0,053

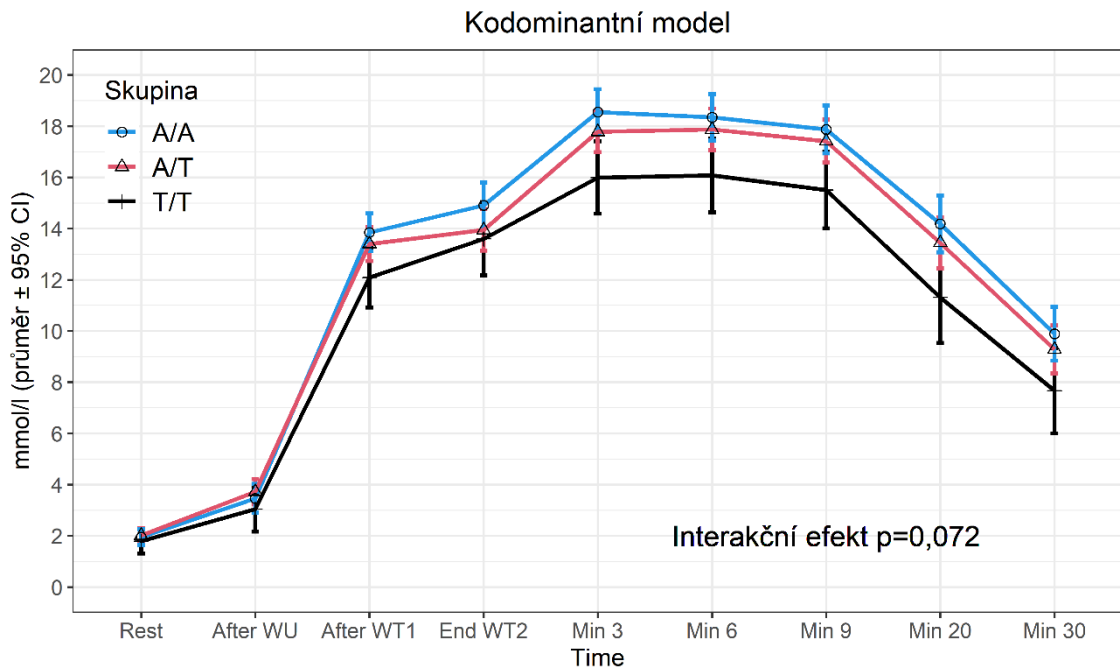
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 14 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7556664

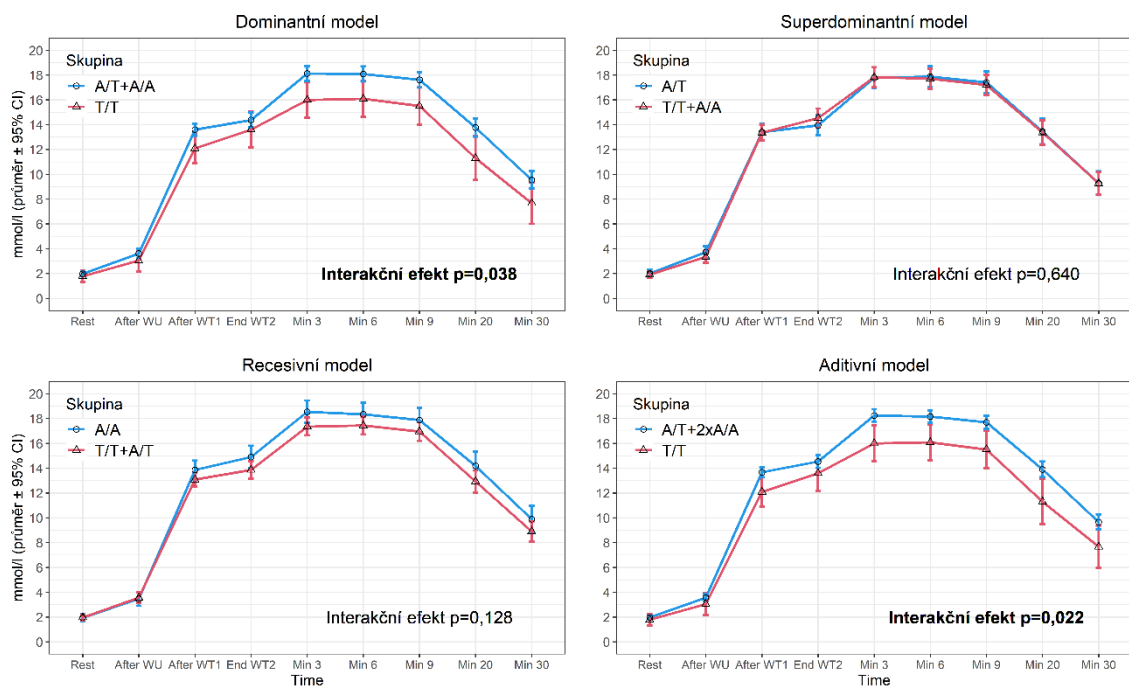
	DM (T/T vs T/A+A/A)		RM (A/A vs T/A+T/T)		SM (T/A vs T/T+A/A)		AM (T/T vs T/A+2xA/A)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,038	0,032	0,128	0,022	0,640	0,007	0,022	0,026
Rest	0,382	0,009	0,969	0,000	0,516	0,005	0,376	0,006
After WU	0,198	0,019	0,589	0,003	0,153	0,023	0,233	0,012
After WT1	0,018	0,061	0,171	0,021	0,755	0,001	0,011	0,051
End WT2	0,311	0,012	0,097	0,032	0,380	0,009	0,223	0,012
Min 3	0,007	0,081	0,053	0,043	0,991	0,000	0,004	0,068
Min 6	0,025	0,057	0,165	0,022	0,824	0,001	0,017	0,046
Min 9	0,023	0,057	0,162	0,022	0,822	0,001	0,016	0,046
Min 20	0,022	0,058	0,126	0,026	0,910	0,000	0,016	0,046
Min 30	0,052	0,042	0,187	0,019	0,941	0,000	0,041	0,033
LApeak	0,035	0,049	0,220	0,017	0,785	0,001	0,026	0,040

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Graf 8a zobrazuje vývoj hladiny laktátu v různých intervalech pro kodominantní model dědičnosti, zatímco graf 8b představuje tento vývoj pro dominantní, superdominantní, recesivní a aditivní model dědičnosti polymorfismu rs7556664.



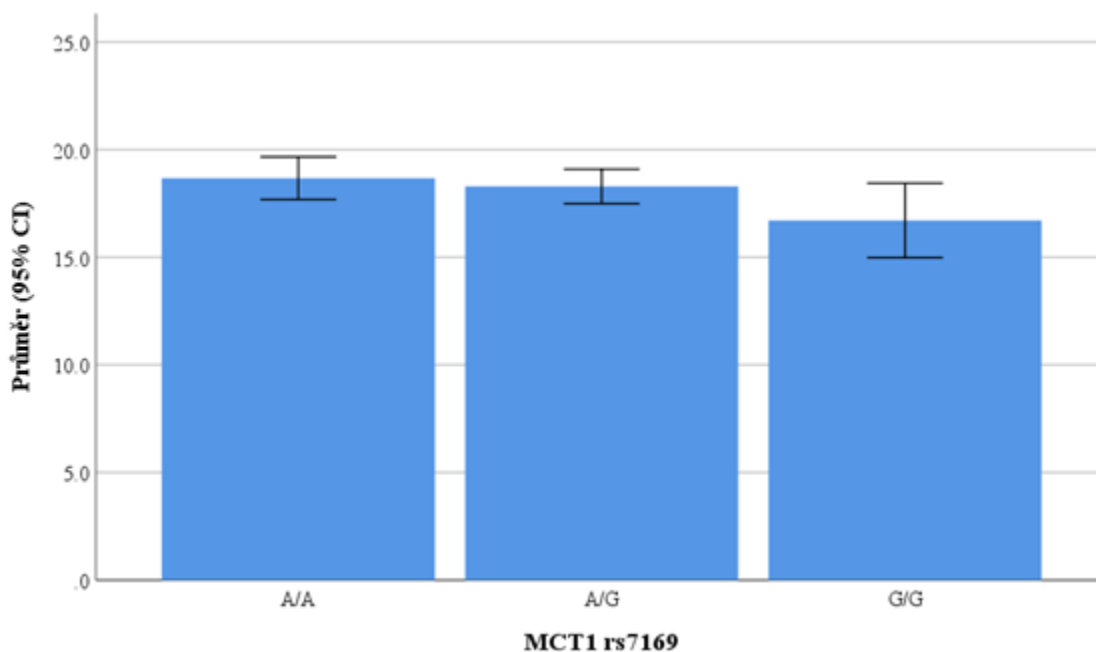
Graf 8a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs7556664



Graf 8b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs7556664

SNP genu *MCT1* rs7169

Dle studie ALFA (National Library of Medicine, 2020) je u jednoduchého polymorfismu *MCT1* rs7169 referenční alela G a variantní alela A. Pozorované alelické a genotypové frekvence vyšetřené u 91 sportovců byly v souladu s HWE ($p=0,84$). Jednotlivé genotypy AA, AG, GG měly u sportovců frekvence 37 %, 49 %, 14 % (uváděno v daném pořadí). I zde jsme si vědomi, stejného početního zastoupení heterozygotů a homozygotů v polymorfismech *MCT1* rs3789592, rs7556664 a rs1049434 u totožných probandů, ale vzhledem k odlišné referenční a variantní alele a údajích v teoretické části práce, uvádíme, pro jednoduchou orientaci, tabulky i grafy pro tento polymorfismus samostatně. Na grafu 9 je vidět, že průměrné maximální hodnoty hladiny laktátu se nijak významně u skupinu sportovců v jednotlivých genotypech nelišily.



Graf 9 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT1* rs7169

Hladiny laktátu, jak uvádí tabulka 15, vykazovaly významné rozdíly v rámci kodominantního modelu dědičnosti ve dvou časových bodech: 3 minuty po dokončení WT1 ($p = 0,049$) a 3 minuty po dokončení WT2 ($p = 0,014$). Zároveň byly hladiny laktátu 20 minut po dokončení WT2 na hranici významnosti ($p=0,05$). Vzhledem k těmto významným rozdílům byla genetická data podrobena dalšímu ověření vlivu na hladinu laktátu. V rámci vytvořených modelů dědičnosti v tabulce 16, byla pozorována stejná data jako u zmíněných polymorfismů, pro příslušné kombinace dle referenční alely

polymorfismu rs7169. Statisticky významné rozdíly jsme tedy pozorovali pro dominantní a aditivní model dědičnosti.

Tabulka 15 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs7169

	A/A n=34	A/G n=44	G/G n=13	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,072	0,044
Rest	1,98 (0,77)	2,05 (0,99)	1,79 (0,89)	0,648	0,010
After WU	3,48 (1,67)	3,87 (1,86)	3,04 (1,03)	0,265	0,030
After WT1	13,81 (2,07)	13,48 (2,17)	12,08 (2,19)	0,049	0,066
End WT2	14,90 (2,74)	14,03 (2,36)	13,60 (3,26)	0,224	0,035
Min 3	18,55 (2,71)	17,83 (2,47)	15,99 (2,74)	0,014	0,096
Min 6	18,20 (2,81)	17,75 (2,66)	16,08 (2,76)	0,063	0,062
Min 9	17,73 (2,98)	17,25 (2,63)	15,50 (3,06)	0,058	0,063
Min 20	14,01 (3,67)	13,34 (3,19)	11,30 (2,84)	0,050	0,066
Min 30	9,78 (3,38)	9,25 (3,02)	7,66 (2,48)	0,115	0,048
LApeak	18,67 (2,84)	18,29 (2,63)	16,71 (2,86)	0,092	0,053

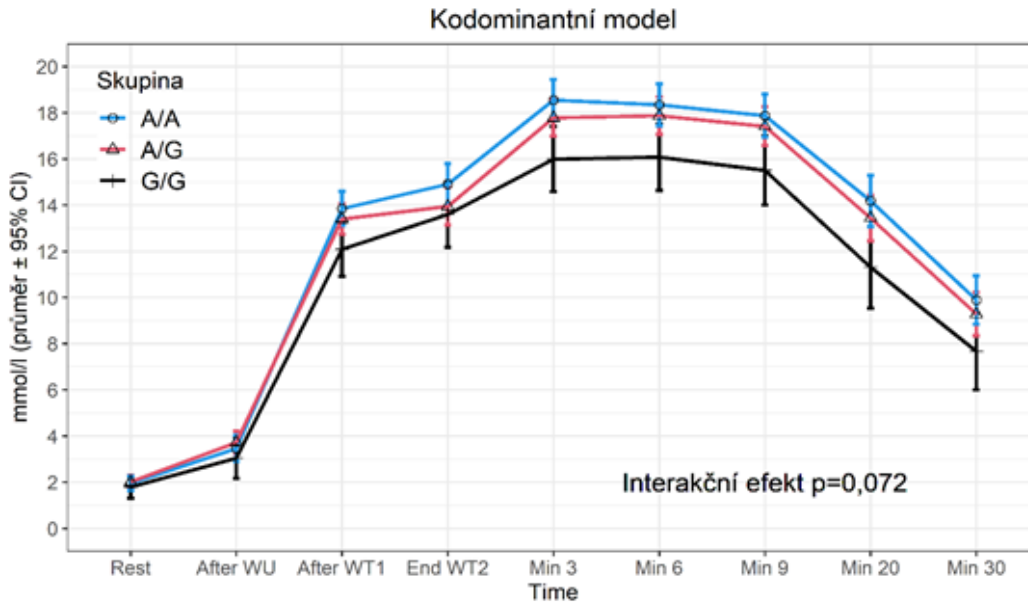
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 16 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169

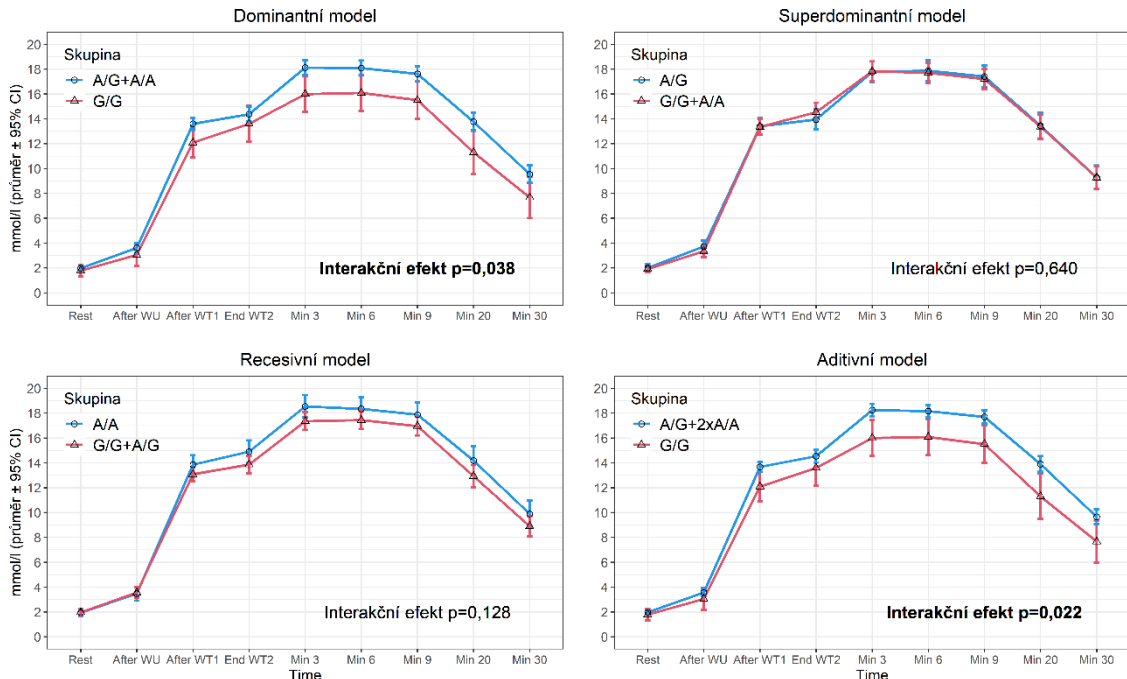
	DM (G/G vs G/A+A/A)		RM (A/A vs G/A+G/G)		SM (G/A vs G/G+A/A)		AM (G/G vs G/A+2x A/A)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,038	0,032	0,128	0,022	0,640	0,007	0,022	0,026
Rest	0,382	0,009	0,969	0,000	0,516	0,005	0,376	0,006
After WU	0,198	0,019	0,589	0,003	0,153	0,023	0,233	0,012
After WT1	0,018	0,061	0,171	0,021	0,755	0,001	0,011	0,051
End WT2	0,311	0,012	0,097	0,032	0,380	0,009	0,223	0,012
Min 3	0,007	0,081	0,053	0,043	0,991	0,000	0,004	0,068
Min 6	0,025	0,057	0,165	0,022	0,824	0,001	0,017	0,046
Min 9	0,023	0,057	0,162	0,022	0,822	0,001	0,016	0,046
Min 20	0,022	0,058	0,126	0,026	0,910	0,000	0,016	0,046
Min 30	0,052	0,042	0,187	0,019	0,941	0,000	0,041	0,033
LApeak	0,035	0,049	0,220	0,017	0,785	0,001	0,026	0,040

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Graf 10a zobrazuje vývoj hladiny laktátu v různých měřených intervalech v případě kodominantního modelu dědičnosti. Naopak, graf 10b, ukazuje tento vývoj pro dominantní, superdominantní, recesivní a aditivní modely dědičnosti u varianty rs7169. V kodominantním modelu měli sportovci s genotypem AA v průměru vyšší hladiny laktátu od dokončení WT1 až do 30 min po WT2.



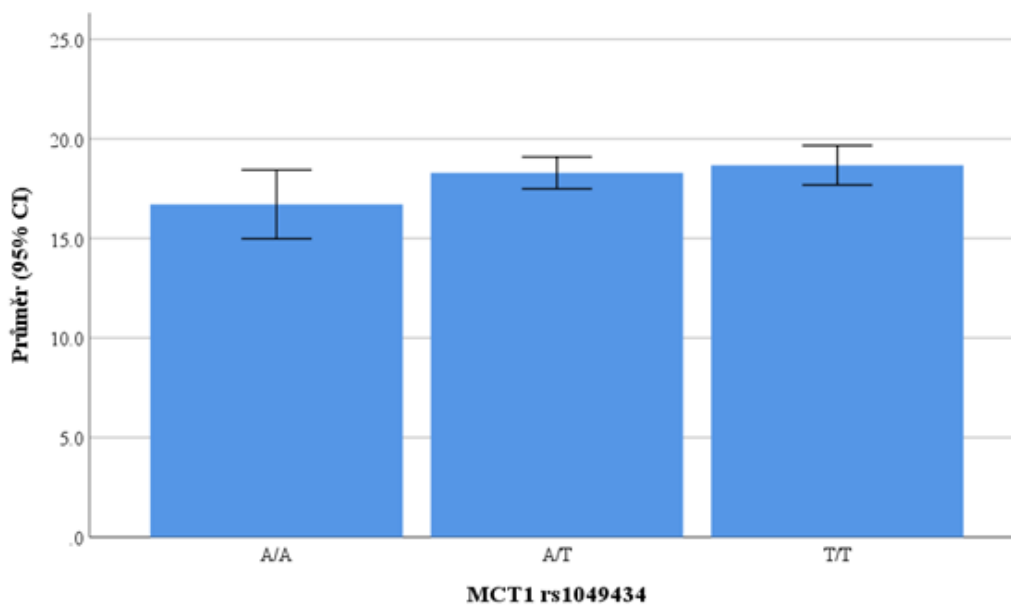
Graf 10a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169



Graf 10b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169

SNP genu *MCT1* rs1049434

Jednoduchý polymorfismus genu *MCT1* s označením rs1049434 s referenční alelou A a variantní alelou T (ALFA, National Library of Medicine, 2020) byl genotypizován u 91 sportovců. Zjištěné frekvence genotypů byly v souladu s HWE ($p=0,84$) a současně se počty identifikovaných homozygotů s referenční alelou ($n=13$), variantní alelou ($n=34$) a heterozygot ($n=44$) shodovaly s výsledky *MCT1* rs3789592, rs7556664 a rs7169 pro stejné probandy v testované skupině 91 sportovců. Protože je tento polymorfismus v literatuře nejčastěji spojován s hladinou laktátu a má jinou referenční a variantní alelu oproti zmíněným polymorfismům, rozhodli jsme se zveřejnit výsledky pro tento genový polymorfismus samostatně. Při srovnání frekvencí alel a genotypů mezi různými skupinami (sportovci, kontrolní skupina a evropská populace) nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Dále bylo pozorováno, že sportovci s genotypy AT a TT měli v průměru vyšší maximální hladiny laktátu než nejméně zastoupený genotyp AA (graf 11).



Graf 11 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT1* rs1049434

Hladiny laktátu, jak naznačuje tabulka 17, vykazovaly signifikantní rozdíly v rámci kodominantního modelu dědičnosti ve dvou časových bodech: 3 minuty po dokončení WT1 ($p=0,049$) a 3 minuty po dokončení WT2 ($p=0,014$). Současně byly hladiny laktátu 20 minut po ukončení WT2 těsně pod hranicí významnosti ($p=0,05$). Toto zjištění nás motivovalo k provedení další analýzy genetických dat, abychom zjistili jejich vliv na hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti. Hodnoty interakčního efektu zaznamenané

v tabulce 18 jsou shodné jako u zmíněných polymorfismů, a to pro relevantní kombinace dle referenční alely polymorfismu rs1049434. Statisticky významné rozdíly jsme tedy pozorovali v dominantním a aditivním modelu dědičnosti.

Tabulka 17 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs1049434

	A/A n=13	A/T n=44	T/T n=34	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,072	0,044
Rest	1,79 (0,89)	2,05 (0,99)	1,98 (0,77)	0,648	0,010
After WU	3,04 (1,03)	3,87 (1,86)	3,48 (1,67)	0,265	0,030
After WT1	12,08 (2,19)	13,48 (2,17)	13,81 (2,07)	0,049	0,066
End WT2	13,6 (3,26)	14,03 (2,36)	14,9 (2,74)	0,224	0,035
Min 3	15,99 (2,74)	17,83 (2,47)	18,55 (2,71)	0,014	0,096
Min 6	16,08 (2,76)	17,75 (2,66)	18,20 (2,81)	0,063	0,062
Min 9	15,50 (3,06)	17,25 (2,63)	17,73 (2,98)	0,058	0,063
Min 20	11,30 (2,84)	13,34 (3,19)	14,01 (3,67)	0,050	0,066
Min 30	7,66 (2,48)	9,25 (3,02)	9,78 (3,38)	0,115	0,048
LApeak	16,71 (2,86)	18,29 (2,63)	18,67 (2,84)	0,092	0,053

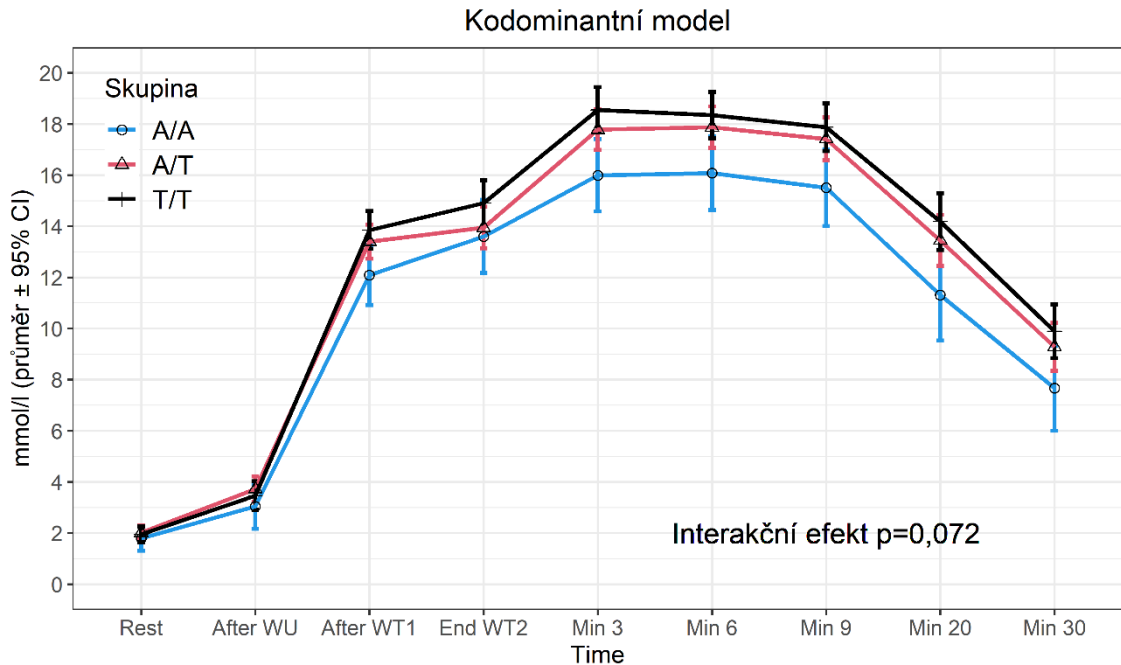
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 18 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs1049434

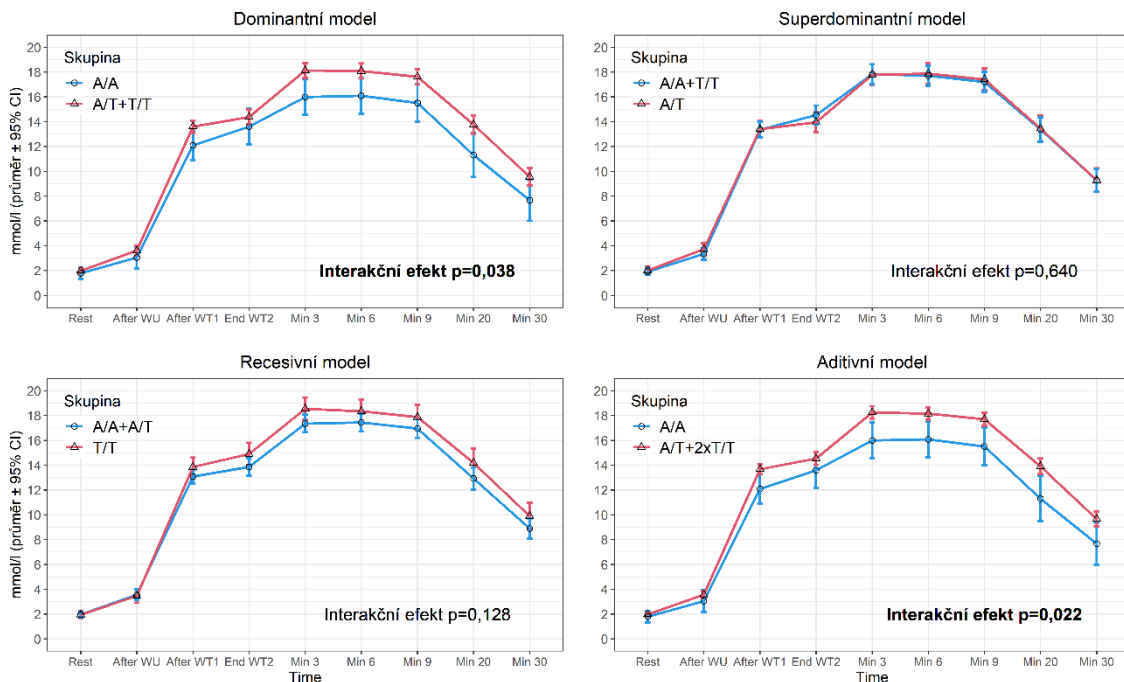
	DM (A/A vs A/T+T/T)		RM (T/T vs A/T+A/A)		SM (A/T vs A/A+T/T)		AM (A/A vs A/T+2xT/T)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,038	0,032	0,128	0,022	0,640	0,007	0,022	0,026
Rest	0,382	0,009	0,969	0,000	0,516	0,005	0,376	0,006
After WU	0,198	0,019	0,589	0,003	0,153	0,023	0,233	0,012
After WT1	0,018	0,061	0,171	0,021	0,755	0,001	0,011	0,051
End WT2	0,311	0,012	0,097	0,032	0,380	0,009	0,223	0,012
Min 3	0,007	0,081	0,053	0,043	0,991	0,000	0,004	0,068
Min 6	0,025	0,057	0,165	0,022	0,824	0,001	0,017	0,046
Min 9	0,023	0,057	0,162	0,022	0,822	0,001	0,016	0,046
Min 20	0,022	0,058	0,126	0,026	0,910	0,000	0,016	0,046
Min 30	0,052	0,042	0,187	0,019	0,941	0,000	0,041	0,033
LApeak	0,035	0,049	0,220	0,017	0,785	0,001	0,026	0,040

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Graficky jsme zaznamenali průběh hladin laktátu v daných časových intervalech v grafu 12a pro kodominantní model dědičnosti, kde je patrný rozdílný průběh hladiny laktátu po dokončení WT2 pro heterozygoty AT. Pro ostatní modely dědičnosti jsou výsledky zpracovány v grafu 12b.



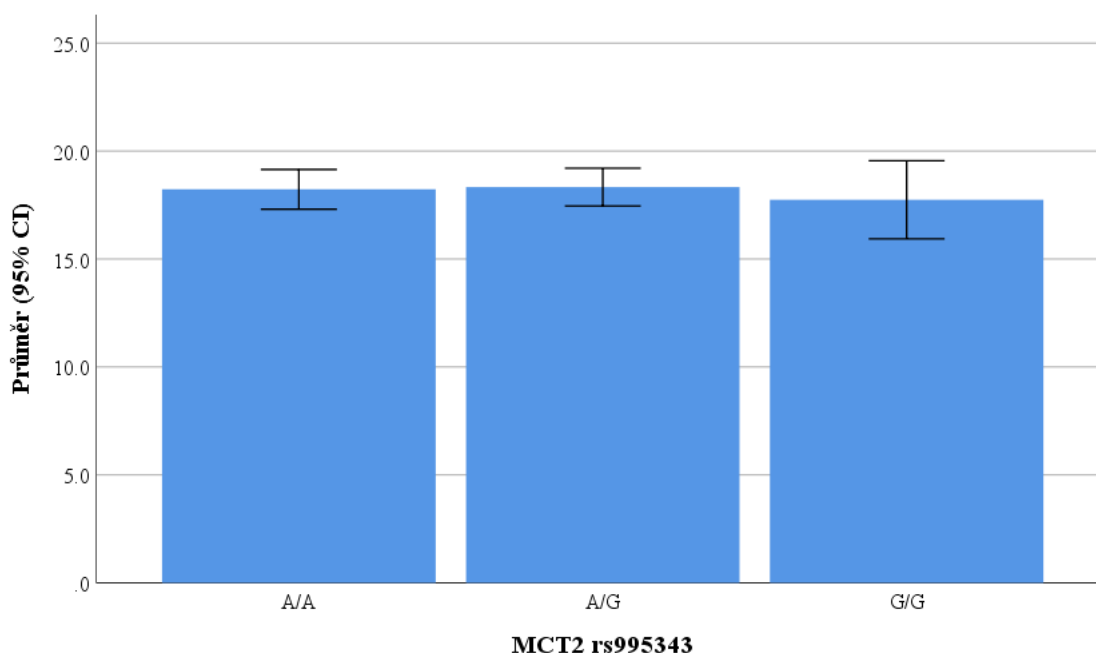
Graf 12a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs1049434



Graf 12b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs1049434

SNP genu *MCT2* rs995343

Polymorfismus genu *MCT2* rs995343 byl analyzován ve studii ALFA (National Library of Medicine, 2020), kde jako referenční uvádí alelu G a variantní alelu A. Genotypizace byla provedena na 91 sportovcích, a pozorované frekvence genotypů byly v souladu s Hardy-Weinbergovou rovnováhou ($p=0,84$). V porovnání s údaji ve studii ALFA (National Library of Medicine, 2020) pro evropskou populaci byl signifikantní rozdíl ve frekvenci alel ($p=0,01$). Homozygotní genotyp AA mělo 34 sportovců, zatímco genotyp GG mělo pouze 13 sportovců. Heterozygotní genotyp AG byl zastoupen u 44 sportovců. Ve frekvenci genotypů nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly s údaji uváděnými pro evropskou populaci ($p=0,38$). Opět se setkáváme se stejnými počty genotypů, ale na rozdíl od polymorfismů *MCT1* rs3789592, rs7556664, 7169 a rs1049434 byly identifikovány u odlišných probandů, z čehož vyplývají i jiné průměrně odlišné hladiny laktátu. Vyšší maximální hladiny laktátu byly pozorovány u jedinců s genotypy AA a AG (graf 13).



Graf 13 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT2* rs995343

V průměru hladiny laktátu ve sledovaných intervalech zpracované pro kodominantní model v tabulce 19 nebyly signifikantní, ale při spojení genotypů (tabulka 20) byl pozorován signifikantní rozdíl v průměrné hladině laktátu ve 30 min zotavení pro dominantní a aditivní model dědičnosti ($p=0,045$; $p=0,043$).

Tabulka 19 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT2 rs995343

	A/A n=34	A/G n=44	G/G n=13	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,128	0,038
Rest	1,92 (0,88)	1,98 (0,76)	2,17 (1,31)	0,697	0,008
After WU	3,36 (1,34)	3,83 (1,79)	3,50 (2,24)	0,463	0,017
After WT1	13,24 (1,78)	13,61 (2,49)	13,10 (2,1)	0,668	0,009
End WT2	14,71 (2,71)	14,19 (2,66)	13,55 (2,58)	0,391	0,022
Min 3	17,94 (2,36)	17,87 (2,91)	17,40 (2,99)	0,825	0,005
Min 6	17,67 (2,64)	17,83 (2,93)	17,19 (2,87)	0,769	0,006
Min 9	17,27 (2,64)	17,42 (3,00)	16,15 (3,14)	0,373	0,022
Min 20	13,27 (3,07)	13,74 (3,46)	11,89 (3,97)	0,232	0,033
Min 30	9,17 (2,71)	9,74 (3,34)	7,61 (3,16)	0,098	0,051
LApeak	18,23 (2,64)	18,33 (2,88)	17,74 (2,99)	0,802	0,005

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

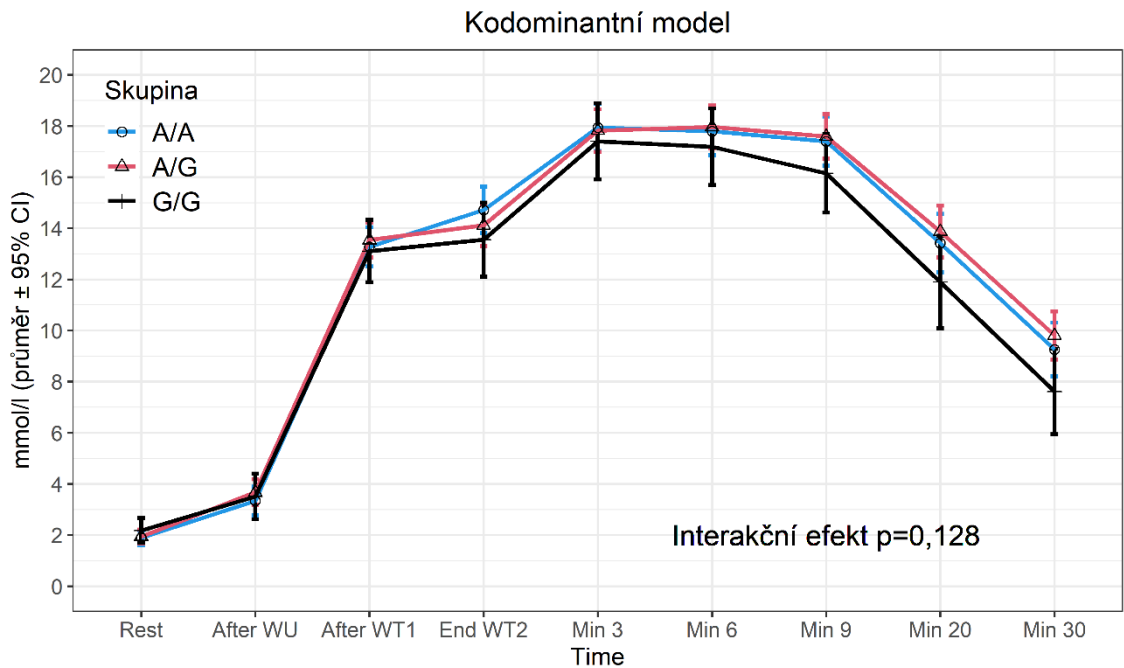
Tabulka 20 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs995343

	DM (G/G vs G/A+A/A)		RM (A/A vs G/A+G/G)		SM (G/A vs G/G+A/A)		AM (G/G vs G/A+2xA/A)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,058	0,028	0,564	0,008	0,231	0,017	0,050	0,021
Rest	0,420	0,007	0,605	0,003	0,949	0,000	0,385	0,006
After WU	0,813	0,001	0,279	0,013	0,224	0,017	0,932	0,000
After WT1	0,597	0,003	0,599	0,003	0,379	0,009	0,641	0,002
End WT2	0,279	0,014	0,252	0,015	0,734	0,001	0,222	0,013
Min 3	0,541	0,004	0,756	0,001	0,895	0,000	0,504	0,004
Min 6	0,495	0,005	0,987	0,000	0,618	0,003	0,498	0,004
Min 9	0,164	0,022	0,815	0,001	0,457	0,006	0,152	0,017
Min 20	0,109	0,029	0,951	0,000	0,238	0,016	0,107	0,021
Min 30	0,045	0,045	0,907	0,000	0,130	0,026	0,043	0,033
LApeak	0,519	0,005	0,960	0,000	0,687	0,002	0,515	0,003

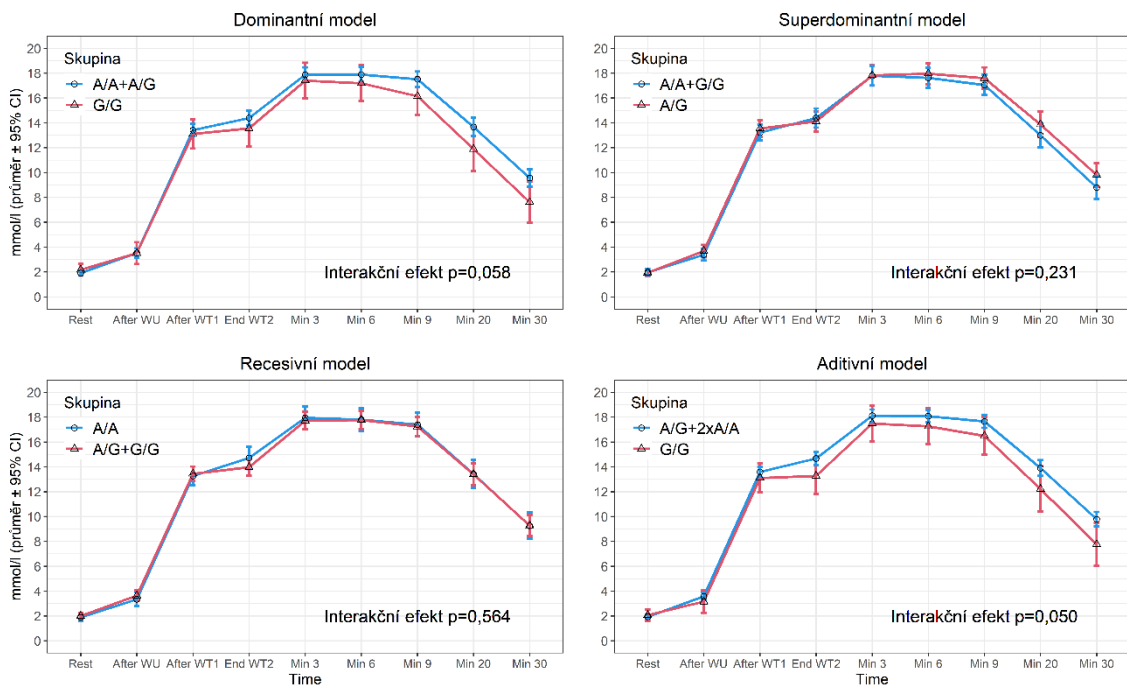
Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

V grafu 14a, který znázorňuje průběh hladiny laktátu ve sledovaných intervalech pro genotypy AA, AG, GG, můžeme pozorovat větší pokles hodnot hladiny laktátu mezi 3. a 9. min po dokončení WT2 u genotypu GG. V níže uvedených grafech 14b pro další

modely dědičnosti, je v případě aditivního modelu interakční efekt na stanovené hranici významnosti ($p=0,05$).



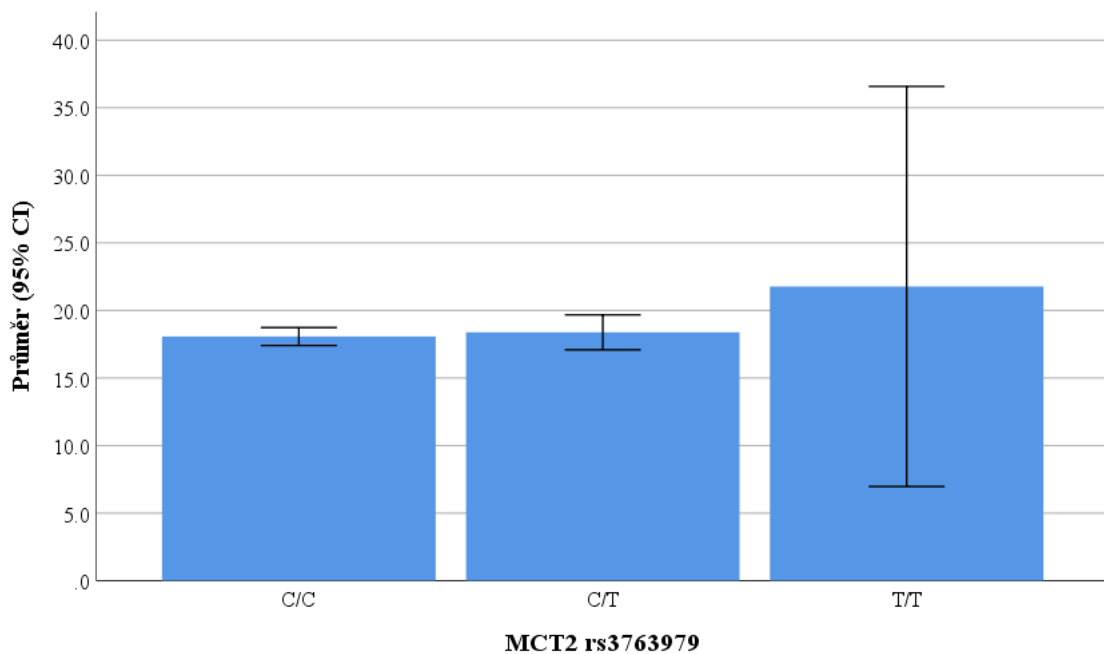
Graf 14a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT2* rs995343



Graf 14b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT2* rs995343

SNP genu *MCT2* rs3763979

Výzkum publikovaný v ALFA studii (National Library of Medicine, 2020) zkoumal jednoduchý polymorfismus *MCT2* rs3763979, kde byla referenční alela označena jako C a variantní alela jako T s genotypovými frekvencemi CC 83,5 %, TT 0,4 % a CT 16,1 %. Pozorované frekvence alel a genotypů u 91 sportovců byly v souladu s Hardy-Weinbergovou rovnováhou ($p=0,42$). Graf 15 znázorňuje, že průměr maximální hodnoty hladiny laktátu se mezi sportovci s různými genotypy významně neliší. Je však nutné zmínit, že v našem souboru byly genotypy CC, TT a CT zastoupeny 79 %, 2 % a 19 % (v daném pořadí), což výrazně ovlivnilo míru jistoty odhadu průměru laktátu zejména v genotypové skupině TT.



Graf 15 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT2* rs3763979

V tabulce 21 jsou zpracované průměrně naměřené hodnoty laktátu pro vyšetřené genotypy bez statistické významnosti. Statisticky významný rozdíl byl pozorován ve 20. a 30. min zotavení v případě dominantního modelu dědičnosti ($p=0,017$; $p=0,010$) a u aditivního modelu dědičnosti ve 30 min zotavení ($p=0,026$) (tabulka 22).

Tabulka 21 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT2 rs3763979

	C/C n=72	C/T n=17	T/T n=2	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,123	0,038
Rest	1,94 (0,86)	2,17 (1,05)	2,25 (0,25)	0,568	0,013
After WU	3,53 (1,81)	3,81 (1,15)	4,59 (2,06)	0,599	0,012
After WT1	13,30 (2,29)	13,61 (1,72)	15,19 (1,02)	0,442	0,018
End WT2	14,18 (2,73)	14,42 (2,40)	17,16 (0,74)	0,296	0,028
Min 3	17,62 (2,80)	18,41 (2,11)	20,82 (0,29)	0,169	0,041
Min 6	17,45 (2,85)	18,24 (2,26)	21,20 (2,47)	0,116	0,049
Min 9	17,00 (3,01)	17,57 (2,27)	20,23 (1,14)	0,249	0,031
Min 20	12,99 (3,56)	14,26 (2,62)	16,19 (1,44)	0,188	0,037
Min 30	8,89 (3,19)	10,26 (2,67)	12,13 (2,47)	0,112	0,048
LApeak	18,07 (2,82)	18,38 (2,51)	21,78 (1,65)	0,172	0,039

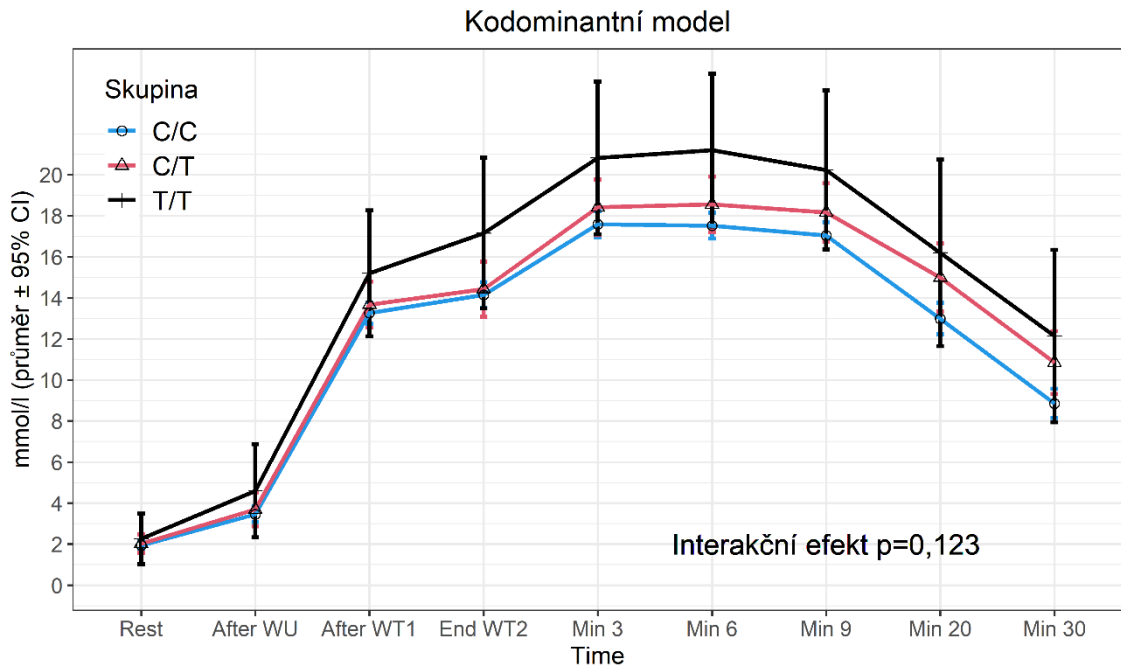
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 22 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs3763979

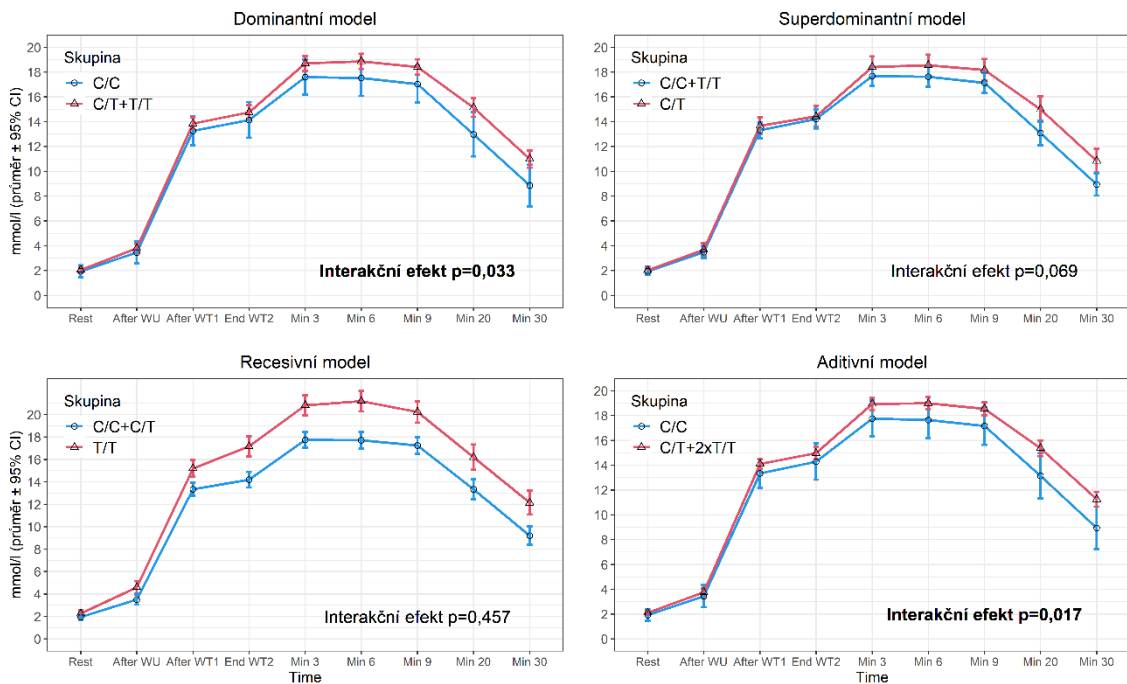
	DM (C/C vs C/T+T/T)		RM (T/T vs C/T+C/C)		SM (C/T vs C/C+T/T)		AM (C/C vs C/T+2xT/T)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,033	0,033	0,475	0,010	0,069	0,027	0,017	0,037
Rest	0,622	0,003	0,676	0,002	0,344	0,010	0,253	0,014
After WU	0,444	0,007	0,414	0,008	0,589	0,003	0,316	0,011
After WT1	0,329	0,011	0,243	0,015	0,658	0,002	0,258	0,014
End WT2	0,401	0,008	0,125	0,027	0,835	0,001	0,240	0,016
Min 3	0,131	0,027	0,114	0,029	0,360	0,010	0,063	0,039
Min 6	0,069	0,038	0,071	0,037	0,377	0,009	0,053	0,041
Min 9	0,074	0,037	0,133	0,025	0,538	0,004	0,135	0,024
Min 20	0,017	0,065	0,228	0,016	0,201	0,018	0,053	0,041
Min 30	0,010	0,075	0,186	0,020	0,131	0,025	0,026	0,053
LApeak	0,355	0,010	0,066	0,037	0,781	0,001	0,170	0,021

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

V grafu 16a je znázorněn průběh hladiny laktátu u skupiny sportovců pro genotypy CC, CT a TT. Po ukončení WT2 je vidět vyšší nárůst průměrné hladiny laktátu u nosičů genotypu TT ($p=0,123$). Na průběhu grafu 16b je patrný v dominantním, superdominantním a aditivním modelu dědičnosti odlišný průběh průměrných hladin laktátu od 3. až po 30. min zotavení.



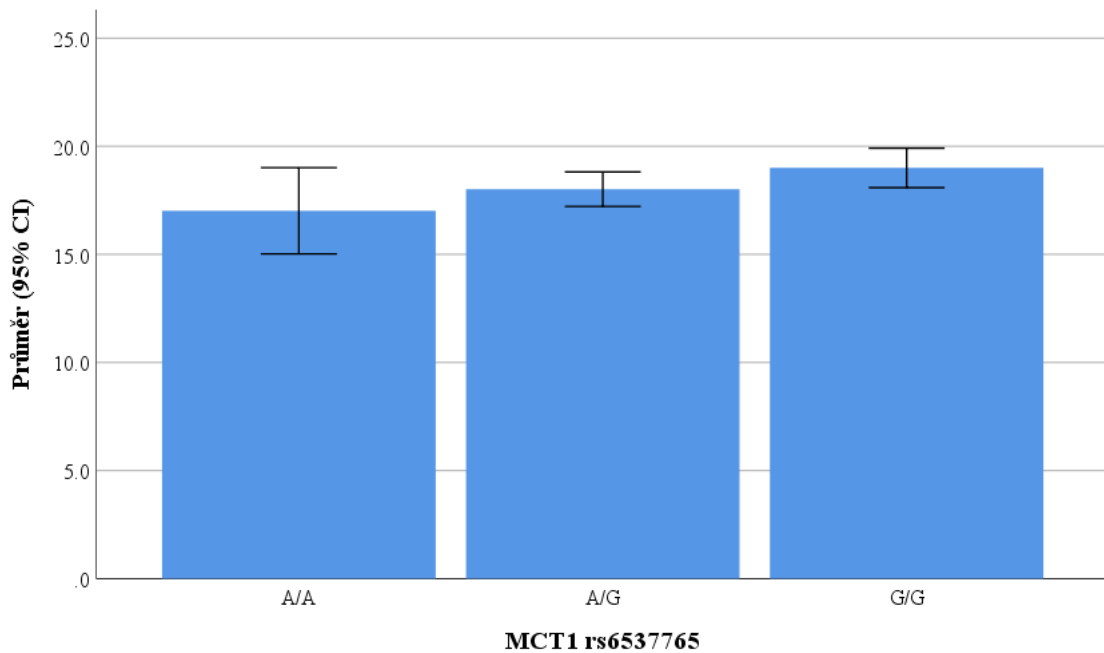
Graf 16a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT2* rs3763979



Graf 16b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT2* rs3763979

SNP genu *MCT1* rs6537765

Polymorfismus genu *MCT1* rs6537765 byl genotypizován u 91 sportovců s výsledkem genotypů 13 homozygotů AA, 31 homozygotů GG a 47 heterozygotů AG. Zjištěné počty genotypů jsou v souladu s HWE ($p=0,46$). Stejně jako ve studii ALFA (National Library of Medicine, 2020) jsme pozorovali nižší frekvence referenční alely A oproti variantní alele G. V porovnání frekvencí alel a genotypů nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami (sportovci, kontrolní skupina a evropská populace). Průměrné maximální hodnoty hladiny laktátu měli nejvyšší sportovci s genotypem GG (graf 17).



Graf 17 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus *MCT1* rs6537765

Mezi jednotlivými genotypy byly signifikantní, či na hranici stanovené hladiny významnosti, rozdíly v hladině laktátu v odebraných vzorcích od dokončení WT1 do 20. min zotavení. Největší rozdíl byl v průměru ve vzorcích odebraných ve 3. min po dokončení WT2 ($p=0,007$). Klidové ani ve 30. min zotavení zjištěné hladiny laktátu se v průměru mezi genotypy významně nelišily. V případě spojení genotypů do různých modelů dědičnosti (tabulka 24) nebyl pozorován žádný statistický významný rozdíl v průměrných hladinách laktátu v případě superdominantního modelu dědičnosti. Nejvíce signifikancí v průměrných hladinách laktátu bylo zaznamenáno po spojení genotypů do recesivního a aditivního modelu dědičnosti.

Tabulka 23 Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs6537765

	A/A n=13	A/G n=47	G/G n=31	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,050	0,048
Rest	1,85 (0,91)	2,04 (0,96)	1,97 (0,8)	0,794	0,005
After WU	3,30 (1,32)	3,70 (1,85)	3,59 (1,65)	0,751	0,006
After WT1	12,19 (2,27)	13,32 (2,26)	14,03 (1,82)	0,034	0,074
End WT2	13,50 (3,1)	13,85 (2,39)	15,30 (2,66)	0,034	0,077
Min 3	16,24 (3,05)	17,58 (2,61)	18,89 (2,31)	0,007	0,109
Min 6	16,45 (3,32)	17,46 (2,7)	18,50 (2,5)	0,062	0,063
Min 9	15,78 (3,39)	17 (2,76)	18,05 (2,65)	0,047	0,067
Min 20	11,63 (3,27)	13,16 (3,23)	14,22 (3,55)	0,065	0,060
Min 30	8,09 (3,03)	9,04 (2,97)	9,97 (3,35)	0,164	0,040
LApeak	17,01 (3,3)	18,01 (2,72)	19,00 (2,49)	0,076	0,057

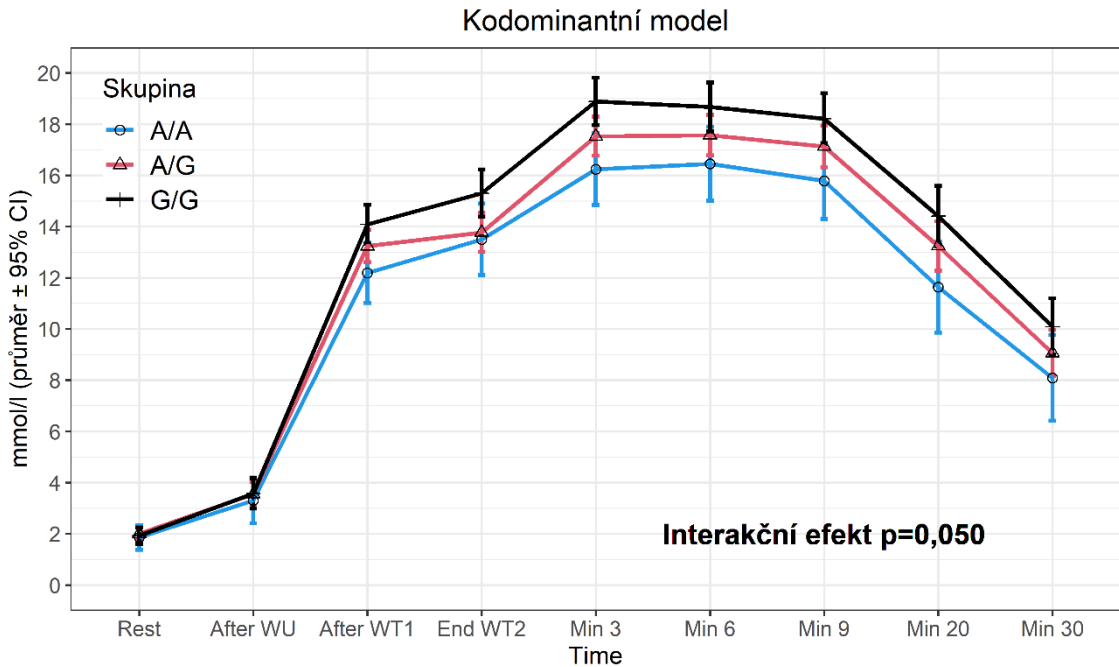
Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Tabulka 24 Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs6537765

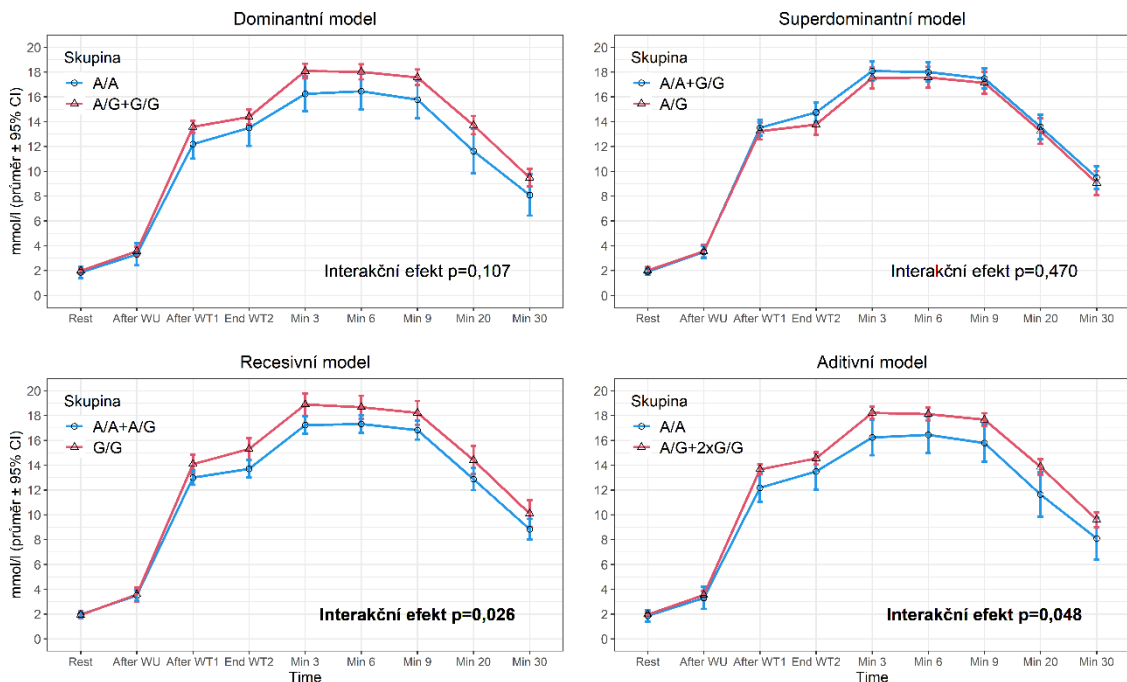
	DM (A/A vs A/G+G/G)		RM (G/G vs A/G+A/A)		SM (A/G vs A/A+G/G)		AM (A/A vs A/G+2xG/G)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,107	0,023	0,026	0,035	0,470	0,010	0,048	0,022
Rest	0,556	0,004	0,879	0,000	0,577	0,004	0,567	0,003
After WU	0,480	0,006	0,955	0,000	0,584	0,003	0,488	0,004
After WT1	0,030	0,052	0,047	0,043	0,721	0,001	0,012	0,051
End WT2	0,246	0,016	0,010	0,075	0,112	0,029	0,135	0,019
Min 3	0,021	0,061	0,007	0,080	0,382	0,009	0,007	0,062
Min 6	0,086	0,034	0,040	0,048	0,464	0,006	0,043	0,034
Min 9	0,059	0,039	0,039	0,047	0,530	0,004	0,029	0,039
Min 20	0,057	0,040	0,066	0,038	0,684	0,002	0,035	0,036
Min 30	0,161	0,022	0,102	0,030	0,573	0,004	0,114	0,021
LApeak	0,095	0,031	0,050	0,042	0,498	0,005	0,051	0,031

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

V grafu 18a je patrný v kodominantním modelu dědičnosti odlišný průběh průměrných hladin laktátu u heterozygotů AG ve vzorcích kapilární krve odebrané mezi oběma WT30 a po dokončení WT2.



Graf 18a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs6537765



Graf 18b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs6537765

11 DISKUSE

V diskusi této práce se zaměříme na hlavní závěry a implikaci našeho výzkumu. V rámci studie jsme se snažili hlouběji proniknout do problematiky transportu a následné utilizace laktátu v kontextu genetických dispozic a získat důležité poznatky ohledně vlivu polymorfismů v genech kódujících monokarboxylové transportéry MCT1-4, které se významně podílejí na distribuci laktátu v lidských tkáních, včetně kosterního svalu, v průběhu intenzivní vytrvalostní činnosti (Ben-Zaken et al., 2015; Cupeiro et al., 2016; Kikuchi et al., 2017; Massidda et al., 2015; Massidda et al., 2016; Sawczuk et al., 2015). Důležitým aspektem naší diskuse bude zhodnocení limitací naší studie a identifikace možných směrů pro budoucí výzkum.

V rámci předložené práce jsme podrobili genetickému vyšetření vybraných SNP skupinu sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín. Skupinu sportovců tvořili elitní běžci na 400 m. Podle Black (1988) se vynikající běžci na 400 m vyznačují vysokou schopností produkovat energii prostřednictvím glykolýzy s doprovodným vzestupem hladiny laktátu a vyznačují se podobným anaerobním výkonem jako ostatní sportovci, kteří se věnují sportům vyžadující kombinaci rychlosti a anaerobní vytrvalosti. Pro srovnání frekvencí alel a genotypů bylo genetické vyšetření provedeno i na skupině kontrol. Pro zjištění anaerobních předpokladů a zvýšení hladiny laktátu podstoupila skupina sportovců intermitentní WT30, který je pro sportovce standartním laboratorním testem (Christie, 2021).

Doprovodnými měřeními byla analýza složení těla a nepřímé stanovení rychlostních předpokladů pomocí vertikálního výskoku. Průměrná tělesná hmotnost a výška (SD) ve skupině sportovců byla 74,04 (7,50) kg a 182,70 (6,14) cm, průměrné zastoupení tuku bylo 9,02 (2,95) %. Pro srovnání v brazilské studii (Lázari et al. 2022), kde bylo měřeno 15 sprinterů s podobnou výkonností charakteristikou, byla průměrná tělesná váha a výška 70,06 (4,38) kg a 179,13 (5,16) cm, průměrné procentuální zastoupení tuku 11,2 (1,91) %. Pro měření v tomto výzkumu bylo využito jiné zařízení, takže měření se může mírně lišit.

Pro testování rychlostních předpokladů je spolehlivým měřítkem explozivní síly dolních končetin stanovení výšky výskoky CMJ, SJ a hodnota EUR. EUR poukazuje na schopnost využití pomalejšího cyklu natažení a zkrácení (elasticity svalů a šlach). Za obecně dostatečné skóre ve sportu se považuje hodnota 1,1, kdy výška výskoku s

protipohybem by měla být zhruba o 10 % vyšší než ze statického podřepu (McGuigan et al., 2006). Pokud sportovec nedosahuje alespoň hodnoty 1, poukazuje to na jeho sníženou schopnost využití cyklu natažení a zkrácení (explozivita) a tudíž by se měl na tuto schopnost zaměřit v tréninku. Naopak, pokud hodnota dosahuje uspokojivých hodnot, mohl by sportovec těžit z tréninku pomalé síly a předpokládat, že ji následně dokáže využít i při explozivním pohybu. Průměrná výška výskoku s protipohybem (SD) v této skupině byla 42,53 (6,28) cm, průměrná výška výskoku ze statického podřepu byla 39,92 (4,94) cm. Průměrná hodnota EUR byla 1,08 (0,09). Pro srovnání výška výskoku s protipohybem (SD) dvou elitních amerických běžců na 400 m (PB 45,65 a 46,19 s) dosahovala průměrně během celé sezóny 52,3 (0,6) a 50,5 (1,1) cm, výška výskoku z podřepu 48 (2,8) a 49,3 (1,4) cm (Batra & Krzyszkowski 2020). Podobné hodnoty výšky výskoku byly v průměru pozorovány i u skupiny 14 brazilských čtvrtkařů (Dal Pupo et al., 2010). V průměru elitní čtvrtkaři ČR nedosahovali tak vysokých hodnot, nicméně maximální zaznamenaná výška výskoku 57,88 cm u CMJ a 51,02 u typu výskoku SJ byla vyšší než ve studii Batra & Krzyszkowski (2020).

Wingate test reflektuje anaerobní kapacitu a maximální anaerobní výkon jedince. Jedinci s vyšším zastoupením svalových vláken typu II budou mít zpravidla vyšší maximální výkon a dosáhnou ho rychleji, ale také pravděpodobně dosáhnou vyššího indexu únavy (Heller 2018). Výkon ve WT30 není samozřejmě určen pouze zastoupením typů svalových vláken, ale je dán další řadou funkčních a metabolických faktorů. Je vhodné jej hodnotit intraindividuálně, opakovat měření a sledovat změny profilu křivky v průběhu výkonu a především brát v potaz další dostupné metabolické ukazatele jako je koncentrace laktátu v krvi a tepová frekvence. Jelikož v naší studii hodnotíme průměrné hodnoty sledovaných ukazatelů z WT30, nelze je zobecnit. Nicméně v porovnání se studií Legaz-Arrese et al. (2011) byla hodnota maximálního i hodnota maximálního výkonu na kilogram hmotnosti, včetně průměru maximálních výkonů i průměru maximálních výkonů přepočtených na kilogram hmotnosti, v rámci našeho výzkumného souboru vyšší než u skupiny 22 sprinterů v průměru s PB na 400 m 47,78 s. V průměru jsme pozorovali hladinu laktátu v rozsahu uváděném v literatuře pro běžce na 400 m, resp. pro charakteristiku struktury výkonů v rychlostně-vytrvalostních bězích (Spencer & Gatin, 2001; Neumann et al., 2013). Maximální pozorovaná hodnota v našem výzkumném souboru byla vyšší než ve zmíněných studiích, ale minimální pozorovaná koncentrace laktátu byla mírně nižší než udávají Spencer & Gatin (2001), Neumann et

al. (2013) nebo Grates-Delamarche et al. (1994). Heller (2018) uvádí, že příznivě se hodnotí vysoký výkon a vysoká koncentrace laktátu. Pokud jedinec dosáhne uspokojivého výsledku ve Wingate testu a zároveň je koncentrace laktátu nízká, lze tento výsledek interpretovat jako dobrou připravenost z hlediska ekonomiky anaerobní práce, zároveň tento výsledek poukazuje na možnost zlepšení silově-rychlostních schopností. Vysoká koncentrace laktátu a nízký výkon poukazují na rezervy v oblasti anaerobního zatížení. Pokud jsou oba ukazatele nízké (hladina laktát i výkon), lze výsledek interpretovat jako nízké nasazení v testu a nízkou úroveň trénovanosti. Vzhledem k výše uvedenému nutnému intraindividuálnímu přístupu, lze konstatovat, že v našem výzkumném souboru byli převážně zastoupeni sportovci s rychlostními dispozicemi dobře adaptovaní na rychlostně-vytrvalostní zatížení.

Diskutované výsledky z doprovodných měření reflektují vhodný výběr našeho výzkumného souboru pro aplikaci výsledků do elitního sportu, což nám poskytuje pevnou základnu pro splnění stanovených výzkumných cílů a relevanci našich závěrů. Produkty genů *MCT1-4* jsou specifické transportéry pro laktát. MCT1 a MCT2 jsou primárně exprimovány v oxidativních vláknech, kde usnadňují influx laktátu do svalu (Lin et al., 1998), zatímco MCT3 a MCT4 jsou exprimovány zejména v glykolytických vláknech, kde napomáhají odstraňování laktátu (Halestrap & Meredith, 2004). Z přehledu asociačních studií uvedených v teoretické části v tabulce 1 je zřejmé, že z námi vybraných SNP byly doposud publikovány v souvislosti se sportovním výkonem pouze výzkumy k *MCT1* rs1049434 a rs7169.

Ve skupině sportovců z rychlostně-vytrvalostních disciplín jsme zkoumali asociační analýzou hladinu laktátu a varianty genotypů *MCT1-4*. Pro srovnání alelických a genotypových frekvencí byla použita kontrolní skupina fyzicky aktivních osob neprovozující rychlostně-silové sporty, a údaje o evropské populaci ze studie ALFA (National Library of Medicine, 2020). Statisticky významný rozdíl ve frekvenci referenční alely A polymorfismu *MCT2* rs3763980 ($p=0,03$) jsme zaznamenali mezi skupinou sportovců a kontrol, kdy četnější zastoupení alely A měla skupina kontrol. U polymorfismu *MCT2* rs995343 byl signifikantní rozdíl ve frekvenci alel mezi skupinou sportovců a kontrol ($p=0,04$) i mezi skupinou sportovců a evropskou populací ($p=0,01$), kdy skupina sportovců měla vyšší zastoupení variantní alely A. Mezi skupinou kontrol a evropskou populací byl pozorován statisticky významný rozdíl u polymorfismu *MCT4*

rs11323780 jak ve frekvenci alel ($p=0,004$), tak ve frekvenci genotypů ($p=0,019$). U nejčastěji zkoumaného polymorfismu *MCT1* rs1049434 jsme pozorovali obdobné zastoupení alel a genotypů jako v jiných studiích s evropskými sportovci z rychlostních a silových sportů (Bulğay et al., 2023; Homma et al., 2023; Dzitkowska-Zabielska et al., 2022; Saito et al., 2021; Sawczuk et al., 2015). V datech zjištěných genotypizací se však shodujeme i s výzkumem na kohortě evropských sportovců z vytrvalostních disciplín (Guilherme et al., 2021). Odlišné zastoupení alel a genotypů než v naší studii bylo vyšetřeno u sportovců z kolektivních sportovních her (Al-Lami et al., 2020; Cupeiro et al., 2016; Massidda et al., 2015, 2016, 2018, 2021; Onori et al., 2022; Pasqualetti et al., 2022) u vytrvalostních sportovců (Bulğay et al., 2023; González-Haro et al., 2015; Sawczuk et al., 2015). Neshodujeme se ani s Ben-Zaken et al. (2015) a Fedotovskaya et al. (2014), kteří pozorovali odlišné zastoupení alel a genotypů u sportovců z vytrvalostních, rychlostních i silových sportů. Naše studie také došla k odlišné distribuci alel a genotypů u polymorfismu *MCT1* rs7169, než kterou pozoroval González-Haro et al. (2015) u skupiny cyklistů.

Autoři první a zároveň jediná publikovaná studie, která posuzovala vztah polymorfismu *MCT1* rs7169 k hladině laktátu sportovce (González-Haro et al., 2015) došli k závěru, že nositelé genotypu GG vykazovali vyšší hladiny laktátu pro všechny intenzity zatížení a období zotavení, což je v nesouladu se zjištěními našeho výzkumu. V rámci kodominantního modelu dědičnosti jsme pozorovali signifikantní rozdíl u průměru hladin laktátu po WT1 a ve 3. a 20. min zotavení, kdy vyšší hladiny byly pozorovány u genotypu AA. Dle následných analýz průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti (Graf 10b) se zdá, že nositelé variantní alely A jsou schopni tvořit více laktátu a v období zotavení rychleji laktát využívají jako zdroj energie. Alela A by tak mohla být výrazněji spojena s rychlostně-vytrvalostním výkonem oproti studii González-Haro et al. (2015), kteří testovali silniční cyklisty.

V naší studii zaměřené na rychlostně-vytrvalostní sportovce jsme pozorovali vyšší průměr maximálních hladin laktátu u genotypů AT a TT polymorfismu *MCT1* rs1049434 jako v jiných studiích s evropskými sportovci (Fedotovskaya et al., 2014; Massidda et al., 2021, Cupeiro et al., 2010) a odlišné od studie (Al-Lami et al., 2020; Guilherme et al., 2021, Cupeiro et al., 2012). Subjekty s genotypem AT a TT v naší studii vykazovaly nejen vyšší průměr maximálních hladin laktátu, ale i jeho rychlejší pokles, což je

v rozporu s výzkumem Cupeiro et al. (2016) a ve shodě s publikací Hawkins et al. (2020) a Kikuchi et al. (2017). Je nutné poznamenat, že ve studiích, se kterými se shodujeme, tvořily výzkumný soubor ženy, resp. japoňští zápasníci.

Výsledky naší studie dále poskytují nové poznatky o vztahu mezi genotypy *MCT1* rs3789592, rs7556664, rs6537765; *MCT2* rs995343, rs3763979 a clearance laktátu u sportovců zaměřených na rychlostně-vytrvalostní sporty. Naše analýzy však nemůže poskytnout žádná srovnání s existujícími publikacemi, protože výzkumy z této oblasti sportovní genomiky nebyly doposud publikovány. Zajímavým zjištěním naší studie je, že výsledky genetické analýzy ukázaly shodu genotypů sportovců ve čtyřech polymorfismech *MCT1* (rs3789592, 7556664, 7169, 1049434), ve kterých byly pozorovány statisticky významné rozdíly v průběhu hladin laktátu v dominantním a aditivním modelu dědičnosti. To naznačuje, že přítomnost variantní alely ve zmiňovaných polymorfismech může ovlivnit působení genotypu (Balkó, 2017; Maciejewska-Skrendo, 2021; Solé et al., 2006). Vezmeme-li v úvahu koncept laktátového člunku (Brooks, 2018), mohlo by u heterozygotů a homozygotů, kteří jsou nositeli variantní alely zmiňovaných čtyř polymorfismů, docházet k rychlejšímu vstupu laktátu do mitochondrií, které jsou výrazněji zastoupeny v oxidativních vláknech, a rychlejšímu využití laktátu jako zdroje energie, což může být při dlouhodobém intenzivním výkonu klíčové.

11.1 Limity a silné stránky studie

Mezi největší limity disertační práce patří vysoké finanční náklady spojené s genetickým testováním, které znemožnily testovat více genetických polymorfismů. Počet testovaných probandů byl omezený z důvodu obtížnosti získání probandů s extrémním fenotypem – elitní sportovní výkonnost v běhu na 400 m. Tento faktor limitoval rozsah studie a mohl ovlivnit reprezentativnost výsledků. Dalším omezením výzkumu byl záměrný výběr testované skupiny za účelem výběru probandů s požadovaným fenotypem. Nemožnost provádění genetických analýz přímo na FTVS vyžadovalo spolupráci s externími laboratořemi nebo institucemi, které disponovaly potřebným vybavením a odbornými znalostmi k provedení těchto analýz. Nebylo možné provést další biochemické testy, které by měly vliv na utilizaci laktátu (např. CD147). Mezi silné stránky, vzhledem k výše uvedenému patří, že se do měření v rámci výzkumu zapojili nejlepší čeští běžci na 400 m, reprezentanti, kteří se účastní globálních závodních akcí nebo mistrovství ČR. Tím

byla zaručena silná homogenita souboru, kterou podporoval i termín realizace testování. Všichni účastníci podstoupili testování v 2. polovině letního závodního období, ve kterém se u atletů dala předpokládat stejná individuální fyzická připravenost.

12 ZÁVĚR

V rámci této disertační práce jsme analyzovali vztah mezi vybranými genetickými faktory, energetickým metabolismem a sportovní výkonností, zejména v rychlostně-vytrvalostních disciplínách. Naše zkoumání jsme zaměřili na vliv genetických variant genů kódujících *MCT1-4* a jejich spojení s tvorbou a odstraňováním laktátu, který má vliv na energetický metabolismus během intenzivní fyzické aktivity. Byly použity moderní metody pro zjištění somatických, rychlostních a vytrvalostních předpokladů, včetně genotypizace a asociačních analýz, aby bylo možné identifikovat z vybraných polymorfismů v genech *MCT1-4* relevantní genetické markery spojené s transportem laktátu přes sarkolemu svalu.

Naše výsledky dokládají, že některé genetické dispozice hrají v těchto procesech nezanedbatelnou roli. Během výzkumu jsme identifikovali zajímavou asociaci mezi konkrétními genotypy a metabolickými reakcemi na zvýšenou zátěž u SNP *MCT1* rs3789592, rs7556664, rs6537765, 7169, 1049434, *MCT2* rs995343, rs3763979. Tyto varianty mohou mít vliv na schopnost využívat laktát jako zdroj energie a tím i na schopnost sportovce udržet vysokou úroveň výkonnosti v průběhu závodu. Naše zjištění dokazují, že individuální přístup k tréninkovému režimu, zohledňující genetické dispozice týkající se MCT transportérů, může pomoci maximalizovat sportovní výkon. Toto je důležité nejen pro porozumění sportovnímu výkonu, ale také pro vývoj personalizovaných tréninkových plánů, které přihlížejí mimo jiné ke genetickému profilu sportovce.

Tato disertační práce je příspěvkem k výzkumu v oblasti sportovní genomiky a její výsledky mohou pomoci badatelům při vytváření designu jejich výzkumu, resp. ke specifikaci dalších genetických markerů, u nichž bude analyzována jejich vztah s tvorbou a vylučováním laktátu. V budoucnosti by bylo dále vhodné provést širší studii na větších vzorcích sportovců, abychom lépe porozuměli genetickým faktorům ovlivňujícím rychlostně-vytrvalostní výkonnost, protože můžeme předpokládat, že testování větší kohorty elitních sportovců by přineslo statisticky průkaznější výsledky. Dalším krokem obdobných výzkumů by se mohlo stát zkoumání výše uvedeného vztahu genetických markerů a tvorby laktátu u sportovců, kteří se věnují sportům, u kterých rychlostně-vytrvalostní výkonnost hraje také důležitou roli. Takové studie by pravděpodobně přinesly výsledky s nemalým komparačním potenciálem. Zkoumání uvedené problematiky

logicky vytváří prostor pro mezinárodní výzkumy. To by mohlo přispět k vytvoření komplexních modelů genetických predispozic metabolismu laktátu a poskytnout tak sportovcům, trenérům a lékařům cenné nástroje pro individualizovanou sportovní přípravu a pomoci sportovcům dosáhnout maximálního potenciálu ve svých disciplínách.

V procesu identifikace sportovního talentu prostřednictvím rozboru genetických markerů je nutné postupovat s rozvahou. Genetické faktory mohou sice nabídnout hodnotný vhled do potenciálních výkonnostních schopností mladých sportovců, nicméně jejich budoucí sportovní vývoj a potenciální úspěch jsou neodmyslitelně spojeny s dobře navrženým tréninkovým plánem, důkladnou analýzou předchozí tréninkové přípravy jako zpětnou vazbou pro vymezení budoucích cílů a neustálou motivací. Rovněž je třeba přihlížet k etickým aspektům a morálním hodnotám sportovce.

Je důležité zdůraznit, že využití molekulární genetiky ve sportovním kontextu představuje sice lákavé, ale stále se vyvíjející pole výzkumu. Očekává se, že budoucí studie rozšíří naše poznání a umožní lepší pochopení této komplexní interakce.

SEZNAM LITERATURY

Adeva-Andany, M., López-Ojén, M., Funcasta-Calderón, R., Ameneiros-Rodríguez, E., Donapetry-García, C., Vila-Altesor, M., & Rodríguez-Seijas, J. (2014). Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*, 17, 76-100.

Ahmed, K., Tunaru, S., Tang, C., Müller, M., Gille, A., Sassmann, A., ... & Offermanns, S. (2010). An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. *Cell metabolism*, 11(4), 311-319.

Ahmetov, I. I., Hall, E. C., Semenova, E. A., Pranckevičienė, E., & Ginevičienė, V. (2022). Advances in sports genomics. In *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 107, pp. 215-263). Elsevier.

Aitken, R. J., Ryan, A. L., Baker, M. A., & McLaughlin, E. A. (2004). Redox activity associated with the maturation and capacitation of mammalian spermatozoa. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(8), 994-1010.

Akkoç, O., Birlik, A., Doğan, C.S, Kırandı, Ö., Ulucan, K.. Türk ironman triatlon sporcularında IL-6, HIF1A, MCT1, PPAR-a polimorfizm dağılımının belirlenmesi (2020) *Spor Eğitim Dergisi*, 4 (1), pp. 1-7.

Alexander, S. P., Kelly, E., Mathie, A., Peters, J. A., Veale, E. L., Armstrong, J. F., ... & Verri, T. (2019). The concise guide to pharmacology 2019/20: Transporters. *British Journal of Pharmacology*, 176, 397-493

Alfarouk, K. O. (2016). Tumor metabolism, cancer cell transporters, and microenvironmental resistance. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(6), 859-866.

Al-Lami, H. A. A., Khaleel, S. H., & Yonis, S. D. (2020). Study the correlation between alleles of MCT1 gene and enduring performance in handball players. In *Journal of Human Sport and Exercise*, 15, 958-965.

Appel, M., Zentgraf, K., Krüger, K., & Alack, K. (2021). Effects of genetic variation on endurance performance, muscle strength, and injury susceptibility in sports: a systematic review. *Frontiers in Physiology*, 12, 694411.

- Arany, Z., Foo, S. Y., Ma, Y., Ruas, J. L., Bommi-Reddy, A., Girmun, G., ... & Spiegelman, B. M. (2008). HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 α . *Nature*, 451(7181), 1008-1012.
- Baker, J. S., McCormick, M. C., & Robergs, R. A. (2010). Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise. *Journal of nutrition and metabolism*, 2010.
- Balkó, I. (2017). *Vytipování genetické predispozice ovlivňující sportovní výkon se zaměřením na anaerobní aktivitu kosterní svalové činnosti*. [Disertační práce]. Univerzita Karlova.
- Bang, O. (1936). The lactate content of the blood during and after muscular exercise in man. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, 74(S10), 51-82.
- Bartlett, S., Espinal, J., Janssens, P., & Ross, B. D. (1984). The influence of renal function on lactate and glucose metabolism. *Biochemical Journal*, 219(1), 73-78.
- Bartůňková, S. (2013). *Fyziologie pohybové zátěže: učební texty pro studenty tělovýchovných oborů*. Univerzita Karlova v Praze, Fakulta tělesné výchovy a sportu.
- Bassett Jr, D. R. (2002). Scientific contributions of AV Hill: exercise physiology pioneer. *Journal of applied physiology*, 93(5), 1567-1582.
- Batra, A., & Krzyszkowski, J (2020). Jump phase characteristics in high level 400 m sprinters—using different jump types to assess lower-body strength/power characteristics. *Sport Performance & Science Reports*, 121(1), 1-4.
- Bellomo, R. (2002). Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Critical care*, 6, 1-5.
- Bendahan, D., Chatel, B., & Jue, T. (2017). Comparative NMR and NIRS analysis of oxygen-dependent metabolism in exercising finger flexor muscles. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 313(6), R740-R753.
- Bentley, D. J., Roels, B., Thomas, C., Ives, R., Mercier, J., Millet, G., & Cameron-Smith, D. (2009). The relationship between monocarboxylate transporters 1 and 4 expression in skeletal muscle and endurance performance in athletes. *European journal of applied physiology*, 106, 465-471.

- Ben-Zaken, S., Eliakim, A., Nemet, D., Rabinovich, M., Kassem, E., & Meckel, Y. (2015). Differences in MCT 1 A 1470 T polymorphism prevalence between runners and swimmers. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25(3), 365-371.
- Bergman, B. C., Tsvetkova, T., Lowes, B., & Wolfel, E. E. (2009). Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans. *The Journal of physiology*, 587(9), 2087-2099.
- Bergman, B. C., Wolfel, E. E., Butterfield, G. E., Lopaschuk, G. D., Casazza, G. A., Horning, M. A., & Brooks, G. A. (1999). Active muscle and whole body lactate kinetics after endurance training in men. *Journal of applied physiology*, 87(5), 1684-1696.
- Beunen, G., Thomis, M., Peeters, M., Maes, H. H., Claessens, A. L., & Vlietinck, R. (2003). Genetics of strength and power characteristics in children and adolescents. *Pediatric Exercise Science*, 15(2), 128-138.
- Bickham, D. C., Bentley, D. J., Rossignol, P. F. L., & Cameron-Smith, D. (2006). The effects of short-term sprint training on MCT expression in moderately endurance-trained runners. *European journal of applied physiology*, 96(6), 636-643.
- Bielik, V. (2014). *Laktát v športovom tréningu*. Bratislava: ADC media as.
- Bielik, V. (2017). Exercise physiology and pathophysiology of lactate acidosis and clearance. *Slovak Journal of Sport Science*, 3(1).
- Black, W. (1988). Training for the 400 m. *Track Coach*, 102, 3243-3245.
- Bonaventura, J. M., Sharpe, K., Knight, E., Fuller, K. L., Tanner, R. K., & Gore, C. J. (2015). Reliability and accuracy of six hand-held blood lactate analysers. *Journal of sports science & medicine*, 14(1), 203.
- Boning, D., & Maassen, N. (2011). Comments on Point: Counterpoint: Muscle lactate and H⁺ production do/do not have a 1: 1 association in skeletal muscle. No evidence for the Counterpoint position. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 110(5), 1493-1494.

- Bouchard, C., Lesage, R., Lortie, G., Simoneau, J. A., Hamel, P., Boulay, M. R., . . . Leblanc, C. (1986). Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18(6), 639-646.
- Boumezbeur, F., Petersen, K. F., Cline, G. W., Mason, G. F., Behar, K. L., Shulman, G. I., & Rothman, D. L. (2010). The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Neuroscience*, 30(42), 13983-13991
- Brooks, G. A. (1985a). Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Medicine and science in sports and exercise*, 17(1), 22-34.
- Brooks, G. A. (1985b). Lactate: glycolytic end product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals—the “lactate shuttle”. In *Circulation, respiration, and metabolism: current comparative approaches* (pp. 208-218). Springer Berlin Heidelberg.
- Brooks, G. A. (1986). Lactate production under fully aerobic conditions: the lactate shuttle during rest and exercise. In *Federation proceedings* (Vol. 45, No. 13, pp. 2924-2929).
- Brooks, G. A. (2007). Lactate: link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sports medicine*, 37, 341-343.
- Brooks, G. A. (2009). Cell–cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of physiology*, 587(23), 5591-5600.
- Brooks, G. A. (2018). The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell metabolism*, 27(4), 757-785.
- Brooks, G. A., Arevalo, J. A., Osmond, A. D., Leija, R. G., Curl, C. C., & Tovar, A. P. (2022a). Lactate in contemporary biology: A phoenix risen. *The Journal of physiology*, 600(5), 1229-1251.
- Brooks, G. A., Brown, M. A., Butz, C. E., Sicurello, J. P., & Dubouchaud, H. (1999). Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *Journal of Applied Physiology*, 87(5), 1713-1718.

Brooks, G. A., & Gladden, L. B. (2003). The metabolic systems: anaerobic metabolism (glycolytic and phosphagen). In *Exercise Physiology* (pp. 322-360). American Psychological Association.

Brooks, G. A., Osmond, A. D., Arevalo, J. A. et al. (2022b). Lactate as a major myokine and exerkine. *Nat Rev Endocrinol* 18, 712. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00724-0>

Brooks, G. A., Osmond, A. D., Arevalo, J. A., Duong, J. J., Curl, C. C., Moreno-Santillan, D. D., & Leija, R. G. (2023). Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, 134(3), 529–548. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00497.2022>

Bulğay, C., Zorba, E., & Ergün, M. (2021). Effect of MCT1 Gene on Athlete Performance: A Review Study. *Gazi Medical Journal*, 32(4).

Bulğay, C., Zorba, E., Bayraktar, I., Kazan, H. H., Ulucan, K., & Ergun, M. A. (2023). Association between mct1 gene polymorphism (rs1049434) with the athletic performance of elite track and field athletes. *SPORMETRE Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 21(1), 127-134.

Cacek, J. (2008). *Závislost hladiny krevního laktátu po zátěži na množství a velikosti zapojených i neaktivních svalů*. [Disertační práce]. Masarykova univerzita.

Caruso, J. P., Koch, B. J., Benson, P. D., Varughese, E., Monterey, M. D., Lee, A. E., ... & Mathupala, S. P. (2017). pH, lactate, and hypoxia: reciprocity in regulating high-affinity Monocarboxylate transporter expression in glioblastoma. *Neoplasia*, 19(2), 121-134.

Castorino, J. J., Deborde, S., Deora, A., Schreiner, R., Gallagher-Colombo, S. M., Rodriguez-Boulan, E., & Philp, N. J. (2011). Basolateral sorting signals regulating tissue-specific polarity of heteromeric monocarboxylate transporters in epithelia. *Traffic*, 12(4), 483-498.

Carrière, A., Jeanson, Y., Berger-Müller, S., André, M., Chenouard, V., Arnaud, E., ... & Casteilla, L. (2014). Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. *Diabetes*, 63(10), 3253-3265.

- Clamp, M., Fry, B., Kamal, M., Xie, X., Cuff, J., Lin, M. F., ... & Lander, E. S. (2007). Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49), 19428-19433.
- Coles, L., Litt, J., Hatta, H., & Bonen, A. (2004). Exercise rapidly increases expression of the monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 in rat muscle. *The Journal of physiology*, 561(1), 253-261.
- Consoli, A., Nurjhan, N., Reilly Jr, J. J., Bier, D. M., & Gerich, J. E. (1990). Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 259(5), E677-E684.
- Cori, C. F., & Cori, G. T. (1929). Glycogen formation in the liver from d-and l-lactic acid. *Journal of Biological Chemistry*, 81(2), 389-403.
- Cori, G. T., & Cori, C. F. (1933). Changes in hexosephosphate, glycogen, and lactic acid during contraction and recovery of mammalian muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 99(2), 493-505.
- Cupeiro, R., Benito, P. J., Maffulli, N., Calderón, F. J., & González-Lamuño, D. (2010). MCT1 genetic polymorphism influence in high intensity circuit training: a pilot study. *Journal of science and medicine in sport*, 13(5), 526-530.
- Cupeiro, R., González-Lamuño, D., Amigo, T., Peinado, A. B., Ruiz, J. R., Ortega, F. B., & Benito, P. J. (2012). Influence of the MCT1-T1470A polymorphism (rs1049434) on blood lactate accumulation during different circuit weight trainings in men and women. *Journal of science and medicine in sport*, 15(6), 541-547.
- Cupeiro, R., Pérez-Prieto, R., Amigo, T., Gortázar, P., Redondo, C., & González-Lamuño, D. (2016). Role of the monocarboxylate transporter MCT1 in the uptake of lactate during active recovery. *European journal of applied physiology*, 116(5), 1005-1010.
- Český atletický svaz (ČAS) a ČTK. (n.d.). *Statistiky*.
<https://online.atletika.cz/statistiky/prubezne-tabulky/>

Dal Pupo, J., Arins, FB, Guglielmo, LGA, da Silva, RCR, & dos Santos, SG (2010). Neuromuskulární indexy spojené s běžeckým výkonem na 200 a 400 m. *Motriž rev. vzdělávat. fís.(Zobr.)*, 16 (2), 395-401.

Daniele, L. L., Sauer, B., Gallagher, S. M., Pugh Jr, E. N., & Philp, N. J. (2008). Altered visual function in monocarboxylate transporter 3 (Slc16a8) knockout mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 295(2), C451-C457.

Datta, R., Tsai, S.-P., Bonsignore, P., Moon, S.-H., Frank, J.R. (1995). Technological and economic potential of poly(lactic acid) and lactic acid derivatives. *FEMS Microbiol Rev.* 16, 221-231.

Davis, H. A., & Gass, G. C. (1979). Blood lactate concentrations during incremental work before and after maximum exercise. *British Journal of Sports Medicine*, 13(4), 165-169.

Deighton, K., Barry, R., Connon, C. E., & Stensel, D. J. (2013). Appetite, gut hormone and energy intake responses to low volume sprint interval and traditional endurance exercise. *European journal of applied physiology*, 113, 1147-1156.

Dovalil, J. (2002). *Výkon a trénink ve sportu*.

Dubouchaud, H., Butterfield, G. E., Wolfel, E. E., Bergman, B. C., & Brooks, G. A. (2000). Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278(4), E571-E579

Duffield, R., Dawson, B., & Goodman, C. (2004). Energy system contribution to 100-m and 200-m track running events. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 7(3), 302-313.

Duffield, R., Dawson, B., & Goodman, C. (2005a). Energy system contribution to 400-metre and 800-metre track running. *Journal of sports sciences*, 23(3), 299-307.

Duffield, R., Dawson, B., & Goodman, C. (2005b). Energy system contribution to 1500-and 3000-metre track running. *Journal of sports sciences*, 23(10), 993-1002.

- Dzitkowska-Zabielska, M., Bojarczuk, A., Borczyk, M., Piechota, M., Korostyński, M., Adamczyk, J. G., ... & Cięższyk, P. (2022). Transmission Distortion of MCT1 rs1049434 among Polish Elite Athletes. *Genes*, 13(5), 870.
- EKF diagnostic. (n.d.). *Biosen C-Line Glucose and Lactate analyzer*. <https://www.ekfdiagnostics.com/biosen-analyzer.html>
- Engelstoft, M. S., Park, W. M., Sakata, I., Kristensen, L. V., Husted, A. S., Osborne-Lawrence, S., ... & Schwartz, T. W. (2013). Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Molecular metabolism*, 2(4), 376-392.
- Enoki, T., Yoshida, Y., Lally, J., Hatta, H., & Bonen, A. (2006). Testosterone increases lactate transport, monocarboxylate transporter (MCT) 1 and MCT4 in rat skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 577(1), 433-443.
- Ensembl. (2023). *Whole genome*. Retrive 18.7.2023, from http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Genome?r=17:63973115-64437414
- Escalier, D. (2006). Knockout mouse models of sperm flagellum anomalies. *Human Reproduction Update*, 12(4), 449-461.
- Fedotovskaya, O. N., Mustafina, L. J., Popov, D. V., Vinogradova, O. L., & Ahmetov, I. I. (2014). A common polymorphism of the MCT1 gene and athletic performance. *International journal of sports physiology and performance*, 9(1), 173-180.
- Ferguson, B. S., Rogatzki, M. J., Goodwin, M. L., Kane, D. A., Rightmire, Z., & Gladden, L. B. (2018). Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *European journal of applied physiology*, 118, 691-728.
- Foster, D. W. (1984). From glycogen to ketones-and back. *Diabetes*, 33(12), 1188-1199.
- Funder, D. C., & Ozer, D. J. (2019). Evaluating effect size in psychological research: Sense and nonsense. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 2(2), 156-168.
- Garcia, C. K., Brown, M. S., Pathak, R. K., & Goldstein, J. L. (1995). cDNA cloning of MCT2, a second monocarboxylate transporter expressed in different cells than MCT1. *Journal of Biological Chemistry*, 270(4), 1843-1849.

- Garcia, C. K., Goldstein, J. L., Pathak, R. K., Anderson, R. G., & Brown, M. S. (1994). Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle. *Cell*, 76(5), 865-873.
- Gertz, E. W., Wisneski, J. A., Stanley, W. C., & Neese, R. A. (1988). Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *The Journal of clinical investigation*, 82(6), 2017-2025.
- Gladden, L. B. (2000). Muscle as a consumer of lactate. *Medicine and science in sports and exercise*, 32(4), 764-771.
- Gladden, L. B. (2008a). A lactatic perspective on metabolism. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(3), 477-485.
- Gladden, L. B. (2008b). 200th anniversary of lactate research in muscle. *Exercise and sport sciences reviews*, 36(3), 109-115.
- Gollnick, P. D., & Hermansen, L. (1973). Biochemical adaptations to exercise anaerobic metabolism. *Exercise and sport sciences reviews*, 1(1), 1-44.
- Gonzalez, J. T., Fuchs, C. J., Betts, J. A., & Van Loon, L. J. (2016). Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311(3), E543-E553.
- González-Haro, C., Soria, M., Vicente, J., Fanlo, A. J., Sinués, B., & Escanero, J. F. (2015). Variants of the solute carrier SLC16A1 gene (MCT1) associated with metabolic responses during a long-graded test in road cyclists. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 29(12), 3494-3505.
- Grasgruber, P., & Cacek, J. (2008). *Sportovní geny*. Computer press.
- Grassi, B., Poole, D. C., Richardson, R. S., Knight, D. R., Erickson, B. K., & Wagner, P. D. (1996). Muscle O₂ uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *Journal of Applied Physiology*, 80(3), 988-998.
- Gratas-Delamarche, A., Le Cam, R., Delamarche, P., Monnier, M., & Koubi, H. (1994). Lactate and catecholamine responses in male and female sprinters during a Wingate test. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 68, 362-366.

- Guilherme, J. P., Bosnyák, E., Semenova, E., Szmodis, M., Griff, A., Móra, Á., ... & Junior, A. L. (2021). The MCT1 gene Glu490Asp polymorphism (rs1049434) is associated with endurance athlete status, lower blood lactate accumulation and higher maximum oxygen uptake. *Biology of sport*, 38(3), 465-474.
- Haas, R., Cucchi, D., Smith, J., Pucino, V., Macdougall, C. E., & Mauro, C. (2016). Intermediates of metabolism: from bystanders to signalling molecules. *Trends in biochemical sciences*, 41(5), 460-471.
- Halangk, W., Bohnensack, R., Frank, K., & Kunz, W. (1985). Effect of various substrates on mitochondrial and cellular energy state of intact spermatozoa. *Biomedica biochimica acta*, 44(3), 411-420.
- Halestrap, A. P. (2012). The monocarboxylate transporter family—structure and functional characterization. *IUBMB life*, 64(1), 1-9.
- Halestrap, A. P., & Meredith, D. (2004). The SLC16 gene family—from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflügers Archiv*, 447, 619-628.
- Halestrap, A. P., & Wilson, M. C. (2012). The monocarboxylate transporter family—role and regulation. *IUBMB life*, 64(2), 109-119.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hashimoto, T., Hussien, R., Oommen, S., Gohil, K., & Brooks, G. A. (2007). Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *The FASEB Journal*, 21(10), 2602-2612.
- Hawkins, W. C., Branon, L. M., Bailey, R. K., Schafer, C. J., & Delaney, K. J. (2020). Role of the MCT-1 T1470A polymorphism (rs1049434) in the Uptake of Lactate in Resistance Trained Females. *KAHPERD Journal*, 57(2).
- Heck, H., Mader, A., Hess, G., Mücke, S., Müller, R., & Hollmann, W. (1985). Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. *International journal of sports medicine*, 6(03), 117-130.

- Heller, J. (2018). *Zátěžová funkční diagnostika ve sportu: východiska, aplikace a interpretace*. Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum.
- Hill, A. V. (1932). The revolution in muscle physiology. *Physiological Reviews*, *12*(1), 56-67.
- Hill, A. V., Long, C. N. H., & Lupton, H. (1924a). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilisation of oxygen.—Parts I-III. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, *96*(679), 438-475.
- Hill, A. V., Long, C. N. H., & Lupton, H. (1924b). Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilisation of oxygen.—Parts IV-VI. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, *97*(681), 127-136.
- Hill, A.V., Meyerhof, O. Über die Vorgänge bei der Muskelkontraktion. *Ergebnisse der Physiologie* *22* , 299-327 (1923). <https://doi.org/10.1007/BF01923828>.
- Hirvonen, J., Nummela, A., Rusko, H., Rehunen, S., & Härkönen, M. (1992). Fatigue and changes of ATP, creatine phosphate, and lactate during the 400-m sprint. *Can J Sport Sci*, *17*(2), 141-144.
- Hochachka, P. W., & Mommsen, T. P. (1983). Protons and anaerobiosis. *Science*, *219*(4591), 1391-1397. <https://doi.org/10.1126/science.6298937>
- Hollmann, W. (2001). 42 years ago—development of the concepts of ventilatory and lactate threshold. *Sports Medicine*, *31*, 315-320.
- Homma, H., Saito, M., Mochizuki, Y., Shinogi, M., Kobatake, N., Okamoto, T., ... & Kikuchi, N. (2023). Association between MCT1 T1470A polymorphism and athlete status in Japanese power-oriented athletes. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche*, *182*(1-2), 43-8.
- Hultman, E., Bergström, J., & Anderson, N. M. (1967). Breakdown and resynthesis of phosphorylcreatine and adenosine triphosphate in connection with muscular work in man. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *19*(1), 56-66.

Human Genome Sequencing Consortium, I. (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431(7011), 931-945.

Hunter, D. J., Snieder, H., March, L., & Sambrook, P. N. (2003). Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study. *Rheumatology*, 42(12), 1495-1500.

Chan, M. C., & Arany, Z. (2014). The many roles of PGC-1 α in muscle—recent developments. *Metabolism*, 63(4), 441-451.

Chandel, N. S. (2021). Glycolysis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(5), a040535.

Chioléro, R., Tappy, L., Gillet, M., Revelly, J. P., Roth, H., Cayeux, C., ... & Leverve, X. (1999). Effect of major hepatectomy on glucose and lactate metabolism. *Annals of surgery*, 229(4), 505.

Christie, C. (2021). The Wingate Anaerobic Test: A Comprehensive Literature Review and Update on Reference Values in Athletes. *All Graduate Plan B and other Reports, Spring 1920 to Spring 2023*. 1567. <https://digitalcommons.usu.edu/gradreports/1567>

Ide, K., Schmalbruch, I. K., Quistorff, B., Horn, A., & Secher, N. H. (2000). Lactate, glucose and O₂ uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *The Journal of physiology*, 522(1), 159-164.

Inskeep, P. B., & Hammerstedt, R. H. (1985). Endogenous metabolism by sperm in response to altered cellular ATP requirements. *Journal of cellular physiology*, 123(2), 180-190.

Institut Galenus (n.d.). *Glykolyza*. Retrive 10.2.2023, from <https://www.galenus.cz/clanky/sacharidy/biochemie-sacharidy-glykolyza>

Iraporda, C., Errea, A., Romanin, D. E., Cayet, D., Pereyra, E., Pignataro, O., ... & Rumbo, M. (2015). Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*, 220(10), 1161-1169.

Jarmey, C., & Sharkey, J. (2019). *Atlas svalů-anatomie*. CPress.

- Jackson, V. N., Price, N. T., Carpenter, L., & Halestrap, A. P. (1997). Cloning of the monocarboxylate transporter isoform MCT2 from rat testis provides evidence that expression in tissues is species-specific and may involve post-transcriptional regulation. *Biochemical Journal*, 324(2), 447-453.
- Jones, A. R. (1997). Metabolism of lactate by mature boar spermatozoa. *Reproduction, fertility and development*, 9(2), 227-232.
- Jorfeldt, L. (1970). Metabolism of L (plus)-lactate in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 338, 1-67.
- Juel, C., & Halestrap, A. P. (1999). Lactate transport in skeletal muscle—role and regulation of the monocarboxylate transporter. *The Journal of physiology*, 517(3), 633-642.
- Juel, C., Klarskov, C., Nielsen, J. J., Krustrup, P., Mohr, M., & Bangsbo, J. (2004). Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 286(2), E245-E251.
- Kaman, T. (2018). *Milli bisikletçilerde dayanıklılık ile ilişkili ACTN3, ACE, IL-6, MCT1 gen polimorfizmlerinin dağılımlarının araştırılması* [Doktora Tezi]. Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Kenney, W. L., Wilmore, J. H., & Costill, D. L. (2021). *Physiology of sport and exercise*. Human kinetics.
- Keul, J. (1979). Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle zur Leistungsbewertung und Trainingsgestaltung. *Dtsch Zsch Sportmed*, 7, 212-218.
- Kikuchi, N., Fuku, N., Matsumoto, R., Matsumoto, S., Murakami, H., Miyachi, M., & Nakazato, K. (2017). The association between MCT1 T1470A polymorphism and power-oriented athletic performance. *International Journal of Sports Medicine*, 38(01), 76-80.
- Kittnar, O. (2011). *Lékařská fyziologie*. Grada.
- Kirk, Á., Wilson, M. C., Heddle, C., Brown, M. H., Barclay, A. N., & Halestrap, A. P. (2000). CD147 is tightly associated with lactate transporters MCT1 and MCT4 and facilitates their cell surface expression. *The EMBO journal*, 19(15), 3896-3904.

Kodíček, M. *Fermentace*. From *Biochemické pojmy: výkladový slovník* [online]. Praha: VŠCHT Praha, 2007 [cit. 2023-2-1]. Dostupné z [www: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/ebook.html?p=fermentace](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/ebook.html?p=fermentace)

Kompanje, E. J. O., Jansen, T. C., van der Hoven, B., & Bakker, J. (2007). The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843. *Intensive care medicine*, 33, 1967-1971.

Kresge, N., Simoni, R. D., & Hill, R. L. (2005). Otto Fritz Meyerhof and the elucidation of the glycolytic pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 280(4), e3.

Lander, E. S., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Fitzhugh, W., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Lehoczky, J., Mckernan, K., Mesirov, J. P., Miranda, C., Naylor, J., Rosetti, M., Santos, R., Sougnez, C., et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921.

Lauritzen, F., Heuser, K., de Lanerolle, N. C., Lee, T. S. W., Spencer, D. D., Kim, J. H., ... & Bergersen, L. H. (2012). Redistribution of monocarboxylate transporter 2 on the surface of astrocytes in the human epileptogenic hippocampus. *Glia*, 60(7), 1172-1181.

Lázari, E., Moraes, A. M. D., Alcântara, R. A. D., Oliveira, R. L. D., & Gazzaneo, R. M. (2022). Correlation between body composition data obtained by DXA and skinfold predictive protocols in sprinters. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 24.

Leal-Pinto, E., Park, H. C., King, F., MacLeod, M., & Pitts, R. F. (1973). Metabolism of lactate by the intact functioning kidney of the dog. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 224(6), 1463-1467.

Ledvina, M., Stoklasová, A., & Cerman, J. (2020). *Biochemie pro studující medicíny* (3. vydání). Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum.

Lee, T. Y. (2021). Lactate: a multifunctional signaling molecule. *Yeungnam University Journal of Medicine*, 38(3), 183.

- Legaz-Arrese, A., Munguía-Izquierdo, D., Carranza-García, L. E., & Torres-Dávila, C. G. (2011). Validity of the Wingate anaerobic test for the evaluation of elite runners. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 25(3), 819-824.
- Levy, B., Mansart, A., Montemont, C., Gibot, S., Mallie, J. P., Regnault, V., ... & Lacolley, P. (2007). Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive care medicine*, 33, 495-502
- Lin, R. Y., Vera, J. C., Chaganti, R. S., & Golde, D. W. (1998). Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 273(44), 28959-28965.
- Lindinger, M. I., McKelvie, R. S., & Heigenhauser, G. J. (1995). K⁺ and Lac⁻ distribution in humans during and after high-intensity exercise: role in muscle fatigue attenuation?. *Journal of Applied Physiology*, 78(3), 765-777.
- Liška, F. (2008). *Konstituce, konformace, konfigurace v názvech organických sloučenin*. Vydavatelství VŠCHT.
- Liu, C., Wu, J., Zhu, J., Kuei, C., Yu, J., Shelton, J., ... & Lovenberg, T. W. (2009). Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *Journal of Biological Chemistry*, 284(5), 2811-2822.
- Lopaschuk, G. D., Ussher, J. R., Folmes, C. D., Jaswal, J. S., & Stanley, W. C. (2010). Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological reviews*, 90(1), 207-258.
- Lubow, J. M., Piñón, I. G., Avogaro, A., Cobelli, C., Treason, D. M., Mandeville, K. A., ... & Boyle, P. J. (2006). Brain oxygen utilization is unchanged by hypoglycemia in normal humans: lactate, alanine, and leucine uptake are not sufficient to offset energy deficit. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(1), E149-E153.
- Luo, S. T., Zhang, D. M., Qin, Q., Lu, L., Luo, M., Guo, F. C., ... & Wei, Y. Q. (2017). The promotion of erythropoiesis via the regulation of reactive oxygen species by lactic acid. *Scientific reports*, 7(1), 38105.

- Maciejewska-Skrendo, A., Mieszkowski, J., Kochanowicz, A., Niespodziński, B., Cieszczyk, P., Leźnicka, K., ... & Sawczuk, M. (2021). Does the Intron 7 Gene Variant (rs4253778) Influence Performance in Power/Strength-Oriented Athletes? A Case-Control Replication Study in three Cohorts of European Gymnasts. *Journal of Human Kinetics*, 79(1), 77-85.
- Mackala, K., Stodółka, J., Siemiński, A., & Coh, M. (2013). Biomechanical analysis of squat jump and countermovement jump from varying starting positions. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 27(10), 2650-2661.
- Mader, A., & Heck, H. (1986). A theory of the metabolic origin of “anaerobic threshold”. *International journal of sports medicine*, 7(S 1), S45-S65.
- Magistretti, P. J., & Pellerin, L. (1999). Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1387), 1155-1163.
- Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J., & Conley, K. E. (2010). Lactic acidosis in vivo: testing the link between lactate generation and H⁺ accumulation in ischemic mouse muscle. *Journal of applied physiology*, 108(6), 1479-1486.
- Marin, S., Chiang, K., Bassilian, S., Lee, W. N. P., Boros, L. G., Fernández-Novell, J. M., ... & Cascante, M. (2003). Metabolic strategy of boar spermatozoa revealed by a metabolomic characterization. *FEBS letters*, 554(3), 342-346.
- Massidda, M., Eynon, N., Bachis, V., Corrias, L., Culigioni, C., Piras, F., ... & Calò, C. M. (2015). Influence of the MCT1 rs1049434 on indirect muscle disorders/injuries in elite football players. *Sports medicine-open*, 1(1), 1-6.
- Massidda, M., Eynon, N., Bachis, V., Corrias, L., Culigioni, C., Cugia, P., ... & Calò, C. M. (2016). Association between MCT1 A1470T polymorphism and fat-free mass in well-trained young soccer players. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 30(4), 1171-1177

- Massidda, M., Flore, L., Kikuchi, N., Scorcu, M., Piras, F., Cugia, P., ... & Calò, C. M. (2021). Influence of the MCT1-T1470A polymorphism (rs1049434) on repeated sprint ability and blood lactate accumulation in elite football players: A pilot study. *European Journal of Applied Physiology*, 121, 3399-3408.
- Massidda, M., Mendez-Villanueva, A., Ginevičienė, V., Proia, P., Drozdovska, S. B., Dosenko, V., ... & Calò, C. M. (2018). Association of Monocarboxylate Transporter-1 (MCT1) A1470T Polymorphism (rs1049434) with Forward Football Player Status. *International journal of sports medicine*, 39(13), 1028-1034.
- Mazzeo, R. S., Brooks, G. A., Schoeller, D. A., & Budinger, T. F. (1986). Disposal of blood [1-13C] lactate in humans during rest and exercise. *Journal of applied physiology*, 60(1), 232-241.
- McCullagh, K. J., Poole, R. C., Halestrap, A. P., Tipton, K. F., O'brien, M., & Bonen, A. (1997). Chronic electrical stimulation increases MCT1 and lactate uptake in red and white skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273(2), E239-E246.
- McGuigan, M. R., Doyle, T. L., Newton, M., Edwards, D. J., Nimphius, S., & Newton, R. U. (2006). Eccentric utilization ratio: effect of sport and phase of training. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 20(4), 992-995.
- Mc Naughton, L. R., Thompson, D., Philips, G., Backx, K., & Crickmore, L. (2002). A comparison of the lactate Pro, Accusport, Analox GM7 and Kodak Ektachem lactate analysers in normal, hot and humid conditions. *International Journal of Sports Medicine*, 23(02), 130-135.
- Melkonian, E. A., & Schury, M. P. (2019). Biochemistry, anaerobic glycolysis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Merezhinskaya, N., & Fishbein, W. N. (2009). Monocarboxylate transporters, Past, present, and future. *Histology and histopathology*.

- Meyer, C., Stumvoll, M., Welle, S., Woerle, H. J., Haymond, M., & Gerich, J. (2003). Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(4), E819-E826.
- Meyerhof, O. (1930). THE CHEMISTRY OF MUSCULAR CONTRACTION. *The lancet*, 216(5600), 1415-1422.
- Miller, B. F., Fattor, J. A., Jacobs, K. A., Horning, M. A., Navazio, F., Lindinger, M. I., & Brooks, G. A. (2002a). Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *The Journal of physiology*, 544(3), 963-975.
- Miller, B. F., Fattor, J. A., Jacobs, K. A., Horning, M. A., Suh, S. H., Navazio, F., & Brooks, G. A. (2002b). Metabolic and cardiorespiratory responses to “the lactate clamp”. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 283(5), E889-E898.
- Minelli, C., Thompson, J. R., Abrams, K. R., Thakkinstian, A., & Attia, J. (2008). How should we use information about HWE in the meta-analyses of genetic association studies?. *International journal of epidemiology*, 37(1), 136-146.
- Ministerstvo zdravotnictví České republiky. (2013). *Vyhláška o zdravotní způsobilosti k tělesné výchově a sportu č. 391/2013 Sb., o zdravotní způsobilosti k tělesné výchově a sportu*. MZ ČR.
- Mizuno, M. (1991). Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *European Respiratory Journal*, 4(5), 587-601.
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., ... & Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature communications*, 8(1), 15557.
- Mosienko, V., Teschemacher, A. G., & Kasparov, S. (2015). Is L-lactate a novel signaling molecule in the brain?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(7), 1069-1075.
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., Weil, P. A., Harper, H. A. (H. A.), & Matouš, B. (2012). *Harperova ilustrovaná biochemie* (Páté české vydání, první v nakladatelství Galén). Galén.

Murtagh, C. F., Hall, E. C., Brownlee, T. E., Drust, B., Williams, A. G., & Erskine, R. M. (2023). The genetic association with athlete status, physical performance and injury risk in soccer. *International Journal of Sports Medicine*. In press.

Nagdas, S. K., Winfrey, V. P., & Olson, G. E. (2005). Tyrosine phosphorylation generates multiple isoforms of the mitochondrial capsule protein, phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx), during hamster sperm capacitation. *Biology of reproduction*, 72(1), 164-171

Nagdas, S. K., Winfrey, V. P., & Olson, G. E. (2006). Identification of a hamster sperm 26-kilodalton dehydrogenase/reductase that is exclusively localized to the mitochondria of the flagellum. *Biology of reproduction*, 75(2), 197-202.

Nalbandian, M., & Takeda, M. (2016). Lactate as a signaling molecule that regulates exercise-induced adaptations. *Biology*, 5(4), 38.

National Library of Medicine; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services (2020, 10. March). *ALFA: Allele Frequency Aggregator*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/>

Nielsen, H. B., Clemmesen, J. O., Skak, C., Ott, P., & Secher, N. H. (2002). Attenuated hepatosplanchnic uptake of lactate during intense exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 92(4), 1677-1683.

Nielsen, J. J., Mohr, M., Klarskov, C., Kristensen, M., Krstrup, P., Juel, C., & Bangsbo, J. (2004). Effects of high-intensity intermittent training on potassium kinetics and performance in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 554(3), 857-870.

Necidová, L., Cupáková, Š., Janštová, B., Navrátilová, P. (2002). Úloha probiotik v kysaných mléčných výrobcích. *Veterinářství*, 52, 66-88.

Needham, J., & Hartley, H. B. (1962). Sir Frederick Gowland Hopkins, OM, FRS (1861-1947) Centenary Lecture held on 20 November 1961 in the University of Cambridge. *Notes and records of the Royal Society of London*, 17(2), 117-162.

Neumann, G., Pfützner, A., & Berbalk, A. (2013). *Optimiertes Ausdauertraining*. Meyer & Meyer Verlag.

- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H. F., Thompson, J. S. (J. S.), Thompson, M. W., Goetz, P., & Dragoun, M. (2004). *Klinická genetika: Thompson & Thompson*. Triton.
- Olesen, J., Kiilerich, K., & Pilegaard, H. (2010). PGC-1 α -mediated adaptations in skeletal muscle. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 460, 153-162.
- Onori, M. E., Pasqualetti, M., Moretti, G., Canu, G., De Paolis, G., Baroni, S., ... & Urbani, A. (2022). Genetics and sport injuries: new perspectives for athletic excellence in an Italian Court of Rugby Union Players. *Genes*, 13(6), 995.
- Ovens, M. J., Manoharan, C., Wilson, M. C., Murray, C. M., & Halestrap, A. P. (2010). The inhibition of monocarboxylate transporter 2 (MCT2) by AR-C155858 is modulated by the associated ancillary protein. *Biochemical journal*, 431(2), 217-225.
- Overgaard, M., Rasmussen, P., Bohm, A. M., Seifert, T., Brassard, P., Zaar, M., ... & Secher, N. H. (2012). Hypoxia and exercise provoke both lactate release and lactate oxidation by the human brain. *The FASEB Journal*, 26(7), 3012-3020.
- Owles, W. H. (1930). Alterations in the lactic acid content of the blood as a result of light exercise, and associated changes in the CO₂-combining power of the blood and in the alveolar CO₂ pressure. *The Journal of physiology*, 69(2), 214.
- Papakonstantinou, E., Vlachakis, D., Thireou, T., Vlachoyiannopoulos, P. G., & Eliopoulos, E. (2021). A holistic evolutionary and 3D pharmacophore modelling study provides insights into the metabolism, function, and substrate selectivity of the human monocarboxylate transporter 4 (hMCT4). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2918
- Park, S. J., Smith, C. P., Wilbur, R. R., Cain, C. P., Kallu, S. R., Valasapalli, S., ... & Velpula, K. K. (2018). An overview of MCT1 and MCT4 in GBM: small molecule transporters with large implications. *American journal of cancer research*, 8(10), 1967.
- Pasqualetti, M., Onori, M. E., Canu, G., Moretti, G., Minucci, A., Baroni, S., ... & Galvani, C. (2022). The Relationship between ACE, ACTN3 and MCT1 Genetic Polymorphisms and Athletic Performance in Elite Rugby Union Players: A Preliminary Study. *Genes*, 13(6), 969.

- Passarella, S., Schurr, A., & Portincasa, P. (2021). Mitochondrial transport in glycolysis and gluconeogenesis: achievements and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12620.
- Pastucha, D. (2014). *Tělovýchovné lékařství*. Grada Publishing
- Pellerin, L., Halestrap, A. P., & Pierre, K. (2005). Cellular and subcellular distribution of monocarboxylate transporters in cultured brain cells and in the adult brain. *Journal of neuroscience research*, 79(1-2), 55-64.
- Petr, M. (2015). *Sportovní a nutriční genomika: využití genetické informace k optimalizaci tréninkových a výživových programů*. [Habilitation work]. Univerzita Karlova.
- Petr, M. (2018). *Sportovní genomika: genetické determinanty pohybové činnosti*. Charles University in Prague, Karolinum Press.
- Philp, A., Macdonald, A. L., & Watt, P. W. (2005). Lactate—a signal coordinating cell and systemic function. *Journal of Experimental Biology*, 208(24), 4561-4575.
- Philp, N. J., Yoon, H., & Grollman, E. F. (1998). Monocarboxylate transporter MCT1 is located in the apical membrane and MCT3 in the basal membrane of rat RPE. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(6), R1824-R1828.
- Philp, N. J., Yoon, H., & Lombardi, L. (2001). Mouse MCT3 gene is expressed preferentially in retinal pigment and choroid plexus epithelia. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 280(5), C1319-C1326.
- Pohanka, M. (2020). Kyselina D-mléčná jako metabolit: toxikologie, diagnostika a detekce. *BioMed Research International*, 2020.
- Poole, D. C., Rossiter, H. B., Brooks, G. A., & Gladden, L. B. (2021). The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *The Journal of physiology*, 599(3), 737-767.
- Poole, R. C., & Halestrap, A. P. (1997). Interaction of the erythrocyte lactate transporter (monocarboxylate transporter 1) with an integral 70-kDa membrane glycoprotein of the immunoglobulin superfamily. *Journal of Biological Chemistry*, 272(23), 14624-14628.

- Porporato, P. E., Payen, V. L., De Saedeleer, C. J., Pr at, V., Thissen, J. P., Feron, O., & Sonveaux, P. (2012). Lactate stimulates angiogenesis and accelerates the healing of superficial and ischemic wounds in mice. *Angiogenesis*, 15, 581-592
- Porter, J. R. (1961). Louis Pasteur. achievements and disappointments, 1861. *Bacteriological Reviews*, 25 (4), 389-403.
- Ramírez de la Piscina-Vi dez, X., Álvarez-Herms, J., Bonilla, D. A., Castañeda-Babarro, A., Larruskain, J., Díaz-Ramírez, J., ... & Odriozola-Martínez, A. (2021). Putative role of MCT1 rs1049434 polymorphism in high-intensity endurance performance: concept and basis to understand possible individualization stimulus. *Sports*, 9(10), 143.
- Revelly, J. P., Tappy, L., Martinez, A., Bollmann, M., Cayeux, M. C., Berger, M. M., & Chiol ero, R. L. (2005). Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Critical care medicine*, 33(10), 2235-2240.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), 502-516.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2005). Lingering construct of lactic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(3), R904-R9.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2006). Reply: the wandering argument favoring a lactic acidosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(1), R238-R239.
- Robergs, R. A., McNulty, C. R., Minett, G. M., Holland, J., & Trajano, G. (2018). Lactate, not lactic acid, is produced by cellular cytosolic energy catabolism. *Physiology*, 33(1), 10-12.
- Ruan, G. X., & Kazlauskas, A. (2013). Lactate engages receptor tyrosine kinases Axl, Tie2, and vascular endothelial growth factor receptor 2 to activate phosphoinositide 3-kinase/Akt and promote angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 288(29), 21161-21172.

- Sahlin, K., & Broberg, S. (1990). Adenine nucleotide depletion in human muscle during exercise: causality and significance of AMP deamination. *International journal of sports medicine*, 11(S 2), S62-S67.
- Sahlin, K., Katz, A., & Henriksson, J. (1987). Redox state and lactate accumulation in human skeletal muscle during dynamic exercise. *Biochemical Journal*, 245(2), 551-556
- Saito, M., Ginszt, M., Massidda, M., Ciężczyk, P., Okamoto, T., Majcher, P., ... & Kikuchi, N. (2021). Association between MCT1 T1470A polymorphism and climbing status in Polish and Japanese climbers. *Biology of Sport*, 38(2), 229-234.
- Sauer, L. A., & Dauchy, R. T. (1985). Regulation of lactate production and utilization in rat tumors in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 260(12), 7496-7501.
- Sawczuk, M., Banting, L. K., Ciężczyk, P., Maciejewska-Karłowska, A., Zarębska, A., Leońska-Duniec, A., ... & Eynon, N. (2015). MCT1 A1470T: a novel polymorphism for sprint performance?. *Journal of science and medicine in sport*, 18(1), 114-118.
- Scott, W., Stevens, J., & Binder-Macleod, S. A. (2001). Human skeletal muscle fiber type classifications. *Physical therapy*, 81(11), 1810-181
- Sharkey, B. J., & Gaskill, S. E. (2006). *Sport physiology for coaches*. Human Kinetics.
- Shephard, R. J., & Astrand, P. O. (Eds.). (2008). *Endurance in sport*. John Wiley & Sons.
- Schiffer, T., Schulte, S., Sperlich, B., Achtzehn, S., Fricke, H., & Strüder, H. K. (2011). Lactate infusion at rest increases BDNF blood concentration in humans. *Neuroscience letters*, 488(3), 234-237.
- Schneider, C. C., Ateschrang, A., Königsrainer, I., Glatzle, J., Bühler, S., Schaefer, R., ... & Zieker, D. (2012). Lactate influences the gene expression profile of human mesenchymal stem cells (hMSC) in a dose dependant manner. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 30(6), 1547-1556.
- Schultes, B., Schmid, S. M., Wilms, B., Jauch-Chara, K., Oltmanns, K. M., & Hallschmid, M. (2012). Lactate infusion during euglycemia but not hypoglycemia reduces subsequent food intake in healthy men. *Appetite*, 58(3), 818-821.

- Schurr, A. (2006). Lactate: the ultimate cerebral oxidative energy substrate?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26(1), 142-152.
- Schurr, A. (2018). Glycolysis paradigm shift dictates a reevaluation of glucose and oxygen metabolic rates of activated neural tissue. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 700.
- Schurr, A., & Passarella, S. (2022). Aerobic glycolysis: a deoxymoron of (neuro) biology. *Metabolites*, 12(1), 72.
- Schurr, A., & Payne, R. S. (2007). Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience*, 147(3), 613-619.
- Silberbauer, C. J., Surina-Baumgartner, D. M., Arnold, M., & Langhans, W. (2000). Prandial lactate infusion inhibits spontaneous feeding in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(3), R646-R653.
- Sjödin, B., & Jacobs, I. (1981). Onset of blood lactate accumulation and marathon running performance. *International journal of sports medicine*, 2(01), 23-26.
- Sjödin, B., Jacobs, I., & Svedenhag, J. (1982). Changes in onset of blood lactate accumulation (OBLA) and muscle enzymes after training at OBLA. *European journal of applied physiology and occupational physiology*, 49(1), 45-57.
- Sjödin, B., Jacobs, I., Karlsson, J. (1981). Onset of blood lactate accumulation and enzyme activities in m. vastus lateralis in man. *International Journal of Sports Medicine*, 2.03: 166-170.
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J., Pingel, J., Helge, J. W., Kiens, B., & Nielsen, J. B. (2014). Acute exercise improves motor memory: exploring potential biomarkers. *Neurobiology of learning and memory*, 116, 46-58.
- Skurvydas, Jascaninas, & Zachovajevs. (2000). Changes in height of jump, maximal voluntary contraction force and low-frequency fatigue after 100 intermittent or continuous jumps with maximal intensity. *Acta Physiologica Scandinavica*, 169(1), 55-62.

Smith, E. W., Skelton, M. S., Kremer, D. E., Pascoe, D. D., & Gladden, L. B. (1997). Lactate distribution in the blood during progressive exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 29(5), 654-660.

Smith, E. W., Skelton, M. S., Kremer, D. E., Pascoe, D. D., & Gladden, L. B. (1998). Lactate distribution in the blood during steady-state exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 30(9), 1424-1429.

Solé, X., Guinó, E., Valls, J., Iniesta, R., & Moreno, V. (2006). SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*, 22(15), 1928-1929.

Spencer, M. R., & Gastin, P. B. (2001). Energy system contribution during 200-to 1500-m running in highly trained athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(1), 157-162.

Stainsby, W. N., & Welch, H. G. (1966). Lactate metabolism of contracting dog skeletal muscle in situ. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 211(1), 177-183.

Stanley, W. C. (1991). Myocardial lactate metabolism during exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 23(8), 920-924.

Stern, R., Shuster, S., Neudecker, B. A., & Formby, B. (2002). Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: the Warburg effect revisited. *Experimental cell research*, 276(1), 24-31.

Stiller, M. J., Bartolone, J., Stern, R., Smith, S., Kollias, N., Gillies, R., & Drake, L. A. (1996). Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin: a double-blind vehicle-controlled clinical trial. *Archives of dermatology*, 132(6), 631-636.

St John, J. C., Sakkas, D., & Barratt, C. L. (2000). A role for mitochondrial DNA and sperm survival. *Journal of Andrology*, 21(2), 189-99.

Storey, B. T., & Kayne, F. J. (1977). Energy metabolism of spermatozoa. VI. Direct intramitochondrial lactate oxidation by rabbit sperm mitochondria. *Biology of reproduction*, 16(4), 549-556.

Suk, P. (2008) *Ideální perfúzní tlak u nemocných v intenzivní péči* [Disertační práce]. Masarykova univerzita.

Sun, S., Li, H., Chen, J., & Qian, Q. (2017). Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis. *Physiology*, 32(6), 453-463.

Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., & Alberini, C. M. (2011). Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144(5), 810-823.

Šeda, O., Liška, F., & Šedová, L. (2006). *Genetická kartografie. Aktuální genetika*. Retrieved 18.7.2023, from http://biol.lf1.cuni.cz/ucebnice/geneticka_kartografie.htm

Špička, J. (2004). *Biochemie*. Jihočeská univerzita, Zemědělská fakulta.

Tang, W., Chang, S. B., & Hemler, M. E. (2004). Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1. *Molecular biology of the cell*, 15(9), 4043-4050.

Tanner, R. K., Fuller, K. L., & Ross, M. L. (2010). Evaluation of three portable blood lactate analysers: Lactate Pro, Lactate Scout and Lactate Plus. *European journal of applied physiology*, 109, 551-559.

Taskila, S., & Ojamo, H. (2013). *The current status and future expectations in industrial production of lactic acid by lactic acid bacteria*. IntechOpen.

Thomas, C., Bishop, D. J., Lambert, K., Mercier, J., & Brooks, G. A. (2012). Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: current status. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.

Thomas, C., Perrey, S., Lambert, K., Hugon, G., Mornet, D., & Mercier, J. (2005). Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *Journal of Applied Physiology*, 98(3), 804-809.

- Uhlen, M., Oksvold, P., Fagerberg, L., Lundberg, E., Jonasson, K., Forsberg, M., Zwahlen, M., Kampf, C., Wester, K., Hober, S., Wernerus, H., Björling, L., & Ponten, F. (2010). Towards a knowledge-based Human Protein Atlas. *Nature biotechnology*, 28(12), 1248–1250.
- Vilikus, Z. (2015). *Výživa sportovců a sportovní výkon*. Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum.
- Vodrážka, Z. (2007). *Biochemie*. Academia.
- Van Hall, G., Størmstad, M., Rasmussen, P., Jans, Ø., Zaar, M., Gam, C., ... & Nielsen, H. B. (2009). Blood lactate is an important energy source for the human brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(6), 1121-1129.
- Wackerhage, H., Gehlert, S., Schulz, H., Weber, S., Ring-Dimitriou, S., & Heine, O. (2022). Lactate thresholds and the simulation of human energy metabolism: Contributions by the cologne sports medicine group in the 1970s and 1980s. *Frontiers in Physiology*, 1308.
- Walsh, T. S., Mc Lellan, S., Mackenzie, S. J., & Lee, A. (1999). Hyperlactatemia and pulmonary lactate production in patients with fulminant hepatic failure. *Chest*, 116(2), 471-476.
- Ward-Smith, A. J. (1999). Aerobic and anaerobic energy conversion during high-intensity exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 31(12), 1855-1860.
- Wasserman, K., & McIlroy, M. B. (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American journal of cardiology*, 14(6), 844-852.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyl, S. N., & Beaver, W. L. (1973). Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *Journal of applied physiology*, 35(2), 236-243.
- Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.

- Wee, Y.-J., Kim, J.-N., Ryu, H.-W. (2006). Biotechnological Production of Lactic Acid and Its Recent Applications. *Food Technol. Biotechnol.* 44(2): 163–172.
- Wilson, M. C., Jackson, V. N., Heddle, C., Price, N. T., Pilegaard, H., Juel, C., ... & Halestrap, A. P. (1998). Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *Journal of Biological Chemistry*, 273(26), 15920-15926.
- Wilson, M. C., Meredith, D., Fox, J. E. M., Manoharan, C., Davies, A. J., & Halestrap, A. P. (2005). Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4: the ancillary protein for the insensitive MCT2 is Embigin (gp70). *Journal of Biological Chemistry*, 280(29), 27213-27221.
- Woerle, H. J., Meyer, C., Dostou, J. M., Gosmanov, N. R., Islam, N., Popa, E., ... & Gerich, J. E. (2003). Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 284(4), E716-E725.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... & Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*, 18(5), 649-659.
- Yang, J., Ruchti, E., Petit, J. M., Jourdain, P., Grenningloh, G., Allaman, I., & Magistretti, P. J. (2014). Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(33), 12228-12233.
- Yoon, H., Fanelli, A., Grollman, E. F., & Philp, N. J. (1997). Identification of a unique monocarboxylate transporter (MCT3) in retinal pigment epithelium. *Biochemical and biophysical research communications*, 234(1), 90-94.
- Youn, B. Y., Ko, S. G., & Kim, J. Y. (2021). Genetic basis of elite combat sports athletes: a systematic review. *Biology of sport*, 38(4), 667-675.
- Zelenka, J., Dvořák, A., & Alán, L. (2015). L-lactate protects skin fibroblasts against aging-associated mitochondrial dysfunction via mitohormesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.

Zelka, M.K. (2017). *Milli atletlerde MCT1 (rs1049434) polimorfizminin belirlenmesi*
[Yüksek Lisans Tezi]. Fen Bilimleri Enstitüsü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 <i>Přehled asociačních studií zaměřených na MCT1-4 a sport</i>	59
Tabulka 2 <i>Časy na 400 m nejlepší stovky atletů ČR</i>	70
Tabulka 3 <i>Charakteristika testovaných sportovců</i>	70
Tabulka 4 <i>Vybrané ukazatele Wingate testu č. 1</i>	78
Tabulka 5 <i>Vybrané ukazatele Wingate testu č. 2</i>	79
Tabulka 6 <i>Hladiny laktátu</i>	79
Tabulka 7 <i>Vertikální výskok</i>	81
Tabulka 8 <i>Alelické a genotypové frekvence polymorfismu MCT2 rs3763980 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)</i>	82
Tabulka 9 <i>Alelické a genotypové frekvence polymorfismu MCT2 rs995343 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)</i>	83
Tabulka 10 <i>Alelické a genotypové frekvence polymorfismu MCT4 rs11323780 u skupiny sportovců, kontrol a evropské populace. Data jsou uvedena jako relativní četnosti jednotlivých alel a genotypů s jejich absolutními hodnotami (v závorkách)</i>	84
Tabulka 11 <i>Přehled průměrných hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs3789592</i>	87
Tabulka 12 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs3789592</i>	87
Tabulka 13 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs7556664</i>	90
Tabulka 14 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7556664</i>	90
Tabulka 15 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs7169</i>	93
Tabulka 16 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169</i>	93
Tabulka 17 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs1049434</i>	96
Tabulka 18 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs1049434</i>	96
Tabulka 19 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT2 rs995343</i>	99
Tabulka 20 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs995343</i>	99
Tabulka 21 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT2 rs3763979</i>	102

Tabulka 22 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs3763979</i>	102
Tabulka 23 <i>Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs6537765</i>	105
Tabulka 24 <i>Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs6537765</i>	105

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Průběh hladiny laktátu	80
Graf 2 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu MCT2 rs3763980 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací.....	82
Graf 3 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu MCT2 rs995343 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací.....	83
Graf 4 Srovnání alelických a genotypových frekvencí polymorfismu MCT4 rs11323780 mezi skupinou sportovců, kontrolami a evropskou populací.....	84
Graf 5 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT1 rs3789592	86
Graf 6a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT1 rs3789592	88
Graf 6b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs 3789592	88
Graf 7 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT1 rs7556664	89
Graf 8a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7556664	91
Graf 8b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7556664	91
Graf 9 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT1 rs7169	92
Graf 10a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169	94
Graf 10b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs7169	94
Graf 11 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT1 rs1049434	95
Graf 12a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT1 rs1049434	97
Graf 12b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs1049434	97
Graf 13 Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT2 rs995343	98
Graf 14a Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismu MCT2 rs995343	100
Graf 14b Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs995343	100

Graf 15 <i>Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT2 rs3763979</i>	101
Graf 16a <i>Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismus MCT2 rs3763979</i>	103
Graf 16b <i>Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismus MCT2 rs3763979</i>	103
Graf 17 <i>Maximální hladiny laktátu pro polymorfismus MCT1 rs6537765</i>	104
Graf 18a <i>Průběh hladiny laktátu pro kodominantní model dědičnosti polymorfismus MCT1 rs6537765</i>	106
Graf 18b <i>Průběh hladiny laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismus MCT1 rs6537765</i>	106

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 <i>D- a L- kyselina mléčná</i>	15
Obrázek 2 <i>Chemická struktura kyseliny mléčné a její soli laktátu</i>	16
Obrázek 3 <i>Energetické systémy v závislosti na délce trvání výkonu</i>	27
Obrázek 4 <i>Koncept laktátového člunku</i>	39

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 Žádost o vyjádření etické komise UK FTVS	150
Příloha 2 Informovaný souhlas - zletilí.....	152
Příloha 3 Informovaný souhlas - nezletilí.....	153
Příloha 4 Dotazník	154
Příloha 5 Alelické a genotypové frekvence vybraných SNP	156
Příloha 6a Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs4301628 a rs10857983 ...	158
Příloha 6b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs4301628 a rs10857983	158
Příloha 7a Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs12028967.....	159
Příloha 7b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs12028967.....	159
Příloha 8a Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT2 rs376390.....	160
Příloha 8b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT2 rs376390.....	160
Příloha 9a Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT4 rs11323780.....	161
Příloha 9b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT4 rs11323780.....	161
Příloha 10a Přehled hladin laktátu u polymorfismu MCT1 rs10776763.....	162
Příloha 10b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu MCT1 rs10776763.....	162

PŘÍLOHY

Příloha 1 Žádost o vyjádření etické komise UK FTVS

FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU
Josef Martího 31, 162 52 Praha 6-Vešleslavín

Žádost o vyjádření Etické komise UK FTVS

K projektu výzkumné, kvalifikační či seminární práce zahrnující lidské účastníky

Název projektu: Genetické faktory ovlivňující utilizaci laktátu během zatížení

Forma projektu: výzkumná práce

Období realizace: leden 2019 – prosinec 2020

Předkladatel: Pavlína Vostatková, Mgr.

Hlavní řešitel: Pavlína Vostatková, Mgr.

Místo výzkumu (pracoviště): katedra fyziologie a biochemie

Spoluřešitel (é): Miroslav Petr, doc. PhDr., Ph.D., Zdeněk Ledvina, Valdemar Moska

Vedoucí práce (v případě studentské práce): ---

Finanční podpora: Grantová agentura Univerzity Karlovy (GAUK)

Popis projektu: Projekt je experimentální studií, jež je zaměřen na posouzení vlivu polymorfismů v genech kódujících monokarboxylové transportéry MCT1 a MCT4, které se významně podílejí na distribuci laktátu v lidských tkáních včetně kosterního svalu. K použitým metodám patří laboratorní zátěžové testy a analytické molekulárně-genetické metodiky vedoucí k určení příslušných genotypů. Konkrétně budou u vybrané skupiny vytrvalostních sportovců testovány následující genové varianty: *MCT1* 1470T>A (rs1049434), *MCT1* 2197C>T (rs7169), *MCT4* 44C>T (Ala15Val), *MCT4* 55G>A (Gly19Ser), *MCT4* 574G>A (Val192Met), *MCT4* 916G>A (Gly306Ser), *MCT4* 641C>T (Ser214Phe) a další. Cílem předkládaného projektu je ověřit pomocí testu anaerobních schopností WT30, zda se jednotlivé polymorfismy v genech, které ovlivňují utilizaci laktátu během zatížení, projevují rozdílně na hladinách laktátu po intenzivním zatížení.

Charakteristika účastníků výzkumu: Sportovci zahrnutí do testované kohorty (n = 60) jsou v užším výběru reprezentace (hokejisté, atleti 200-400 m včetně překážek, MMA bojovníci s výkonností širší reprezentace). Každý ze sportovců podstupuje každoroční povinnou lékařskou prohlídku u sportovního lékaře. V případě nedoporučení lékaře, proband nebude zařazen do studie. Věk probandů se pohybuje od 15 do 30 let. Do projektu nemůže být zařazen proband, který bude mít zranění či akutní onemocnění nebo proband s jakýmkoliv onemocněním či omezením pohybového aparátu ani s kardiovaskulárním onemocněním.

Zajištění bezpečnosti: Výzkum je garantován katedrou fyziologie a biochemie UK FTVS. Sportovci postoupí po krátkém rozcvičení jednorázový test anaerobních schopností – 30-ti sekundový Wingate test do víta-maxima (WT30) na bicyklovém ergometru. Tento test spočívá v 30 s sprintu proti konstantnímu brzdícímu odporu, jehož hodnota se odvíjí od tělesné hmotnosti (0,091 kg.kg⁻¹ tělesné hmotnosti) v souladu s optimalizačními tabulkami. Štěrý slin z dutiny ústní pro získání vzorku DNA (neinvazivní metoda) budou probíhat v rámci testovacích dnů v laboratořích UK FTVS. Všechny činnosti související s analýzou a uchováváním genetického materiálu (šetřených slin z dutiny ústní) budou realizovány laboratořemi ústavu biologie a lékařské genetiky, I. lékařské fakulty UK v rámci dlouhodobé spolupráce. Bude využita invazivní metoda pro stanovení laktátu. Laktát bude odebirán z prstu nebo ušního lalůčku na základě vpichu zaškolenou osobou ve stanovených časech v souladu s doporučenými standardy. Odběr kapilární krve, její analýza a likvidace bude provedena za standardních podmínek.

Rizika související s testováním jsou pouze běžně očekávaná rizika u tohoto typu testování. Rizika prováděného výzkumu nebudou vyšší než běžně očekávaná rizika u aktivit a testování prováděných v rámci tohoto typu výzkumu.

Etické aspekty výzkumu: Pokud budou do výzkumu zahrnuti i osoby nezletilé, v jejich případě je podmínkou participace ve studii souhlas zákonného zástupce.

Ve všech těchto případech se bude jednat o jedince s vrcholnou sportovní výkonností v rámci své věkové kategorie, kteří periodicky podstupují laboratorní zátěžové testy v souladu s procesy nastavenými zaštiťujícím Českým atletickým svazem. Získání dostatečného počtu probandů pro následné statistické analýzy vyžaduje zahrnutí i právě nezletilých osob. Výzkum zahrnuje vulnerabilní skupinu nezletilých osob, aby bylo možné získané výsledky zobecnit i na skupinu nezletilých. Výsledky bude možné využít pro individualizaci tréninkových postupů u sportující mládeže.

Ochrana osobních dat: Získaná data budou zpracovávána a bezpečně uchována v anonymní podobě a publikována v odborných časopisech a prezentována na konferencích, případně budou využita při další výzkumné práci na UK FTVS. Po anonymizaci budou osobní data smazána. V rámci výzkumu nebudou pořizovány žádné fotografie ani video materiál. V maximální možné míře zajistím, aby získaná data nebyla zneužita.

Text informovaného souhlasu: příloha

Povinností všech účastníků výzkumu na straně řešitele je chránit život, zdraví, důstojnost, integritu, právo na sebeurčení, soukromí a osobní data zkoumaných subjektů, a podniknout k tomu veškerá preventivní opatření. Odpovědnost za ochranu zkoumaných subjektů leží vždy na účastnících výzkumu na straně řešitele, nikdy na zkoumaných, byť dali svůj souhlas k účasti na výzkumu. Všichni účastníci výzkumu na straně řešitele musí brát v potaz etické, právní a regulační normy a standardy výzkumu na lidských subjektech, které platí v České republice, stejně jako ty, jež platí mezinárodně.

UNIVERZITA KARLOVA
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU
Josef Martího 31, 162 52 Praha 6-Vešelavín

Potvrzuji, že tento popis projektu odpovídá návrhu realizace projektu a že při jakékoli změně projektu, zejména použitých metod, zašlu Etické komisi UK FTVS revidovanou žádost.

V Praze dne: 13. 11. 2018

Podpis předkladatele: 

Vyjádření Etické komise UK FTVS

Složení komise: Předsedkyně: doc. PhDr. Irena Parry Martínková, Ph.D.

Členové: prof. PhDr. Pavel Slepíčka, DrSc.

doc. MUDr. Jan Heller, CSc.

PhDr. Pavel Hráský, Ph.D.

Mgr. Eva Prokešová, Ph.D.

MUDr. Simona Majorová

Projekt práce byl schválen Etickou komisí UK FTVS pod jednacím číslem: 202/2018

dne: 13. 11. 2018

Etická komise UK FTVS zhodnotila předložený projekt a neshledala žádné rozpory s platnými zásadami, předpisy a mezinárodními směrnici pro provádění výzkumu zahrnujícího lidské účastníky.

Řešitel projektu splnil podmínky nutné k získání souhlasu Etické komise.

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu
Josef Martího 31, 162 52, Praha 6
- 20 -


podpis předsedkyně EK UK FTVS

Příloha 2 Informovaný souhlas - zletilí

UNIVERZITA KARLOVA
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU
Josef Martího 31, 162 52 Praha 6-Vešelavín

INFORMOVANÝ SOUHLAS - zletilí

Vážený pane,

v souladu se Všeobecnou deklarací lidských práv, zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů a dalšími obecně závaznými právními předpisy (jakož jsou zejména Helsinská deklarace, přijatá 18. Světovým zdravotnickým shromážděním v roce 1964 ve znění pozdějších změn (Fortaleza, Brazílie, 2013); Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zejména ustanovení § 28 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb.) a Úmluva o lidských právech a biomedicíně č. 96/2001, jsou-li aplikovatelné), Vás žádám o souhlas Vaší účasti v rámci mého výzkumného projektu na UK FTVS s názvem *Genetické faktory ovlivňující utilizaci laktátu během zatížení*, prováděné na Katedře fyziologie a biochemie

1. Výzkum je realizován z prostředků Univerzity Karlovy a nedochází k žádným konfliktům zájmů a institucionální příslušnosti výzkumníků.
2. Cílem práce je posoudit vliv konkrétních genových variant na průběh a změny laktátové křivky v průběhu tréninkového procesu včetně dalších parametrů, které jsou rutinně sledovány u laboratorních aerobních testů.
3. Hlavní oblast výzkumných metod spadá do molekulární genetiky, jejímž cílem je stanovení genotypů vybraných polymorfismů u všech probandů. Odběr pro izolaci DNA zahrnuje bezbolestný stěr sliznice z dutiny ústní. Tento stěr bude proveden samotným probandem pod dohledem vyškolené osoby za standardních podmínek.
4. Izolace DNA a následná genetická analýza s cílem určení genotypů budou realizovány Laboratoř genetiky na Józef Pilsudski University of Physical Education, Warsaw Odběr slin z dutiny ústní je neinvazivní metodou, která bude probíhat pouze jednorázově, doba vyšetření nepřesáhne 10 minut.
5. V rámci studie též proběhne standardní jednorázový test anaerobních schopností – 2 x 30-ti sekundový Wingate test do vito-maxima (WT30) na bicyklovém ergometru. Tento test spočívá v 30 s sprintu proti konstantnímu brzdícímu odporu, jehož hodnota se odvíjí od tělesné hmotosti (7,5 – 8,2 % vlastní tělesné hmotosti) v souladu s optimalizačními tabulkami. Rizika prováděného výzkumu nebudou vyšší než běžně očekávaná rizika u aktivit a testování prováděných v rámci tohoto typu výzkumu.
6. Bude využita invazivní metoda pro stanovení laktátu. Laktát (vzorek kapilární krve pro stanovení laktátu) bude odebírán z prstu na základě vpichu zaškolenou osobou ve stanovených časech v souladu s doporučenými standardy. Odběr kapilární krve, její analýza a likvidace bude provedena za standardních podmínek.
7. V rámci výzkumu po Vás budeme požadovat informace o sportovní a tréninkové historii.
8. Do projektu nemůže být zařazen proband, který bude mít zranění či akutní onemocnění nebo proband s jakýmkoliv onemocněním či omezením pohybového aparátu ani s kardiovaskulárním onemocněním.
9. Projekt bude přínosným rozšířením vědeckých poznatků v oblasti sportovní genetiky.
10. Odměnou za účast ve výzkumu je obdržení výsledků genetické analýzy ve srovnání s ostatními testovanými probandy, která přispěje k objasnění sportovní výkonnosti.
11. Získaná data budou zpracovávána a bezpečně uchována v anonymní podobě a publikována v odborných časopisech a prezentována na konferencích, případně budou využita při další výzkumné práci na UK FTVS. Po anonymizaci budou osobní data smazána. Získaná data budou statisticky vyhodnocena a předložena v publikovaných článcích. V rámci výzkumu nebudou pořizovány žádné fotografie ani video materiál.
12. S výsledky práce (samotnou prací) se lze seznámit po osobní dohodě (na základě obdržného kontaktu).
13. V maximální možné míře zajistím, aby získaná data nebyla zneužita.

Jméno a příjmení předkladatele a hlavního řešitele projektu PhDr. Pavlína Vostatková

Jméno a příjmení osoby, která provedla poučení PhDr. Pavlína Vostatková Podpis:.....

Prohlašuji a svým níže uvedeným vlastnoručným podpisem potvrzuji, že dobrovolně souhlasím se svojí účastí ve výše uvedeném projektu a že jsem měl (a) možnost si řádně a v dostatečném čase zvážit všechny relevantní informace o výzkumu, zeptat se na vše podstatné týkající se mé účasti ve výzkumu a že jsem dostal (a) jasné a srozumitelné odpovědi na své dotazy. Byl (a) jsem poučen (a) o právu odmítnout účast ve výzkumném projektu nebo svůj souhlas kdykoli odvolat bez represí, a to písemně Etické komisi UK FTVS, která bude následně informovat předkladatele projektu.

Místo, datum

Jméno a příjmení účastníka Podpis:

Příloha 3 Informovaný souhlas - nezletilí

UNIVERZITA KARLOVA
FAKULTA TĚLESNÉ VÝCHOVY A SPORTU
Josef Martího 31, 162 52 Praha 6-Vešelavín

INFORMOVANÝ SOUHLAS - nezletilí

Vážený pane,

v souladu se Všeobecnou deklarací lidských práv, zákonem č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů a dalšími obecně závaznými právními předpisy (*jakož jsou zejména Helsinská deklarace, přijatá 18. Světovým zdravotnickým shromážděním v roce 1964 ve znění pozdějších změn (Fortaleza, Brazílie, 2013); Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zejména ustanovení § 28 odst. 1 zákona č. 372/2011 Sb.) a Úmluva o lidských právech a biomedicíně č. 96/2001, jsou-li aplikovatelné*), Vás žádám o souhlas účasti Vašeho dítěte v rámci mého výzkumného projektu na UK FTVS s názvem *Genetické faktory ovlivňující užití laktátu během zatížení*, prováděné na Katedře fyziologie a biochemie

1. Výzkum je realizován z prostředků Univerzity Karlovy a nedochází k žádným konfliktům zájmů a institucionální příslušnosti výzkumníků.
2. Cílem práce je posoudit vliv konkrétních genových variant na průběh a změny laktátové křivky v průběhu tréninkového procesu včetně dalších parametrů, které jsou rutinně sledovány u laboratorních aerobních testů.
3. Hlavní oblast výzkumných metod spadá do molekulární genetiky, jejímž cílem je stanovení genotypů vybraných polymorfismů u všech probandů. Odběr pro izolaci DNA zahrnuje bezbolestný stěr sliznice z dutiny ústní. Tento stěr bude proveden samotným probandem pod dohledem vyškolené osoby za standardních podmínek.
4. Izolace DNA a následná genetická analýza s cílem určení genotypů budou realizovány Laboratoř genetiky na Józef Pilsudski University of Physical Education, Warsaw. Odběr slin z dutiny ústní je neinvazivní metodou, která bude probíhat pouze jednorázově, doba vyšetření nepřesáhne 10 minut.
5. V rámci studie též proběhne standardní jednorázový test anaerobních schopností – 2 x 30-ti sekundový Wingate test do vito-maxima (WT30) na bicyklovém ergometru. Tento test spočívá v 30 s sprintu proti konstantnímu brzdícímu odporu, jehož hodnota se odvíjí od tělesné hmotnosti (7,5 – 8,2 % vlastní tělesné hmotnosti) v souladu s optimalizačními tabulkami. Rizika prováděného výzkumu nebudou vyšší než běžně očekávaná rizika u aktivit a testování prováděných v rámci tohoto typu výzkumu.
6. Bude využita invazivní metoda pro stanovení laktátu. Laktát (vzorek kapilární krve pro stanovení laktátu) bude odebrán z prstu na základě vpichu zaškolenou osobou ve stanovených časech v souladu s doporučenými standardy. Odběr kapilární krve, její analýza a likvidace bude provedena za standardních podmínek.
7. V rámci výzkumu po Vás budeme požadovat informace o sportovní a tréninkové historii.
8. Do projektu nemůže být zařazen proband, který bude mít zranění či akutní onemocnění nebo proband s jakýmkoliv onemocněním či omezením pohybového aparátu ani s kardiovaskulárním onemocněním.
9. Projekt bude přínosným rozšířením vědeckých poznatků v oblasti sportovní genetiky.
10. Odměnou za účast ve výzkumu je obdržení výsledků genetické analýzy ve srovnání s ostatními testovanými probandy, která přispěje k objasnění sportovní výkonnosti.
11. Získaná data budou zpracovávána a bezpečně uchována v anonymní podobě a publikována v odborných časopisech a prezentována na konferencích, případně budou využita při další výzkumné práci na UK FTVS. Po anonymizaci budou osobní data smazána. Získaná data budou statisticky vyhodnocena a předložena v publikovaných článcích. V rámci výzkumu nebudou pořizovány žádné fotografie ani video materiál.
12. S výsledky práce (samotnou práci) se lze seznámit po osobní dohodě (na základě obdrženího kontaktu).
13. V maximální možné míře zajistím, aby získaná data nebyla zneužita.

Jméno a příjmení předkladatele a hlavního řešitele projektu PhDr. Pavlína Vostatková

Jméno a příjmení osoby, která provedla poučení PhDr. Pavlína Vostatková Podpis:.....

Prohlašuji a svým níže uvedeným vlastnoručním podpisem potvrzuji, že dobrovolně souhlasím se svojí účastí ve výše uvedeném projektu a že jsem měl (a) možnost si řádně a v dostatečném čase zvážit všechny relevantní informace o výzkumu, zeptat se na vše podstatné týkající se mé účasti ve výzkumu a že jsem dostal (a) jasné a srozumitelné odpovědi na své dotazy. Byl (a) jsem poučen (a) o právu odmítnout účast ve výzkumném projektu nebo svůj souhlas kdykoli odvolat bez represí, a to písemně Etické komisi UK FTVS, která bude následně informovat předkladatele projektu.

Místo, datum

Jméno a příjmení účastníka Podpis:

Jméno a příjmení zákonného zástupce

Vztah zákonného zástupce k účastníkovi Podpis:

Příloha 4 Dotazník

Dotazník

A. Osobní data			
Jméno			
Email		Telefon	
Datum narození		Age	
Výška [cm]		pohlaví	<input type="checkbox"/> Muž <input type="checkbox"/> Žena
Hmotnost [kg]			
Etnická skupina	<input type="checkbox"/> Afričan/Černoch <input type="checkbox"/> Běloch <input type="checkbox"/> Indian <input type="checkbox"/> Smíšený původ <input type="checkbox"/> Asiat <input type="checkbox"/> Jiné		
Etnický původ	Otec:	<input type="checkbox"/> Neznám	
	Matka:	<input type="checkbox"/> Neznám	
Země narození			

B. Sportovní detaily			
Zapište sportovní aktivity dle pořadí jejich důležitosti			
Typ sportovních a pohybových aktivit	Hlavní sport 1	Jiný sport 2	Jiný sport 3
Doba systematického tréninku (v letech)			
Množství tréninkových jednotek týdně			
Délka jedné tréninkové jednotky			
Soutěžil jsi v této sezóně?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE		
Kolik tréninků máš v týdnu?			
	200 m	400 m	
Jaký je váš osobní rekord na 200 and 400 metrů?			
Jaké je vaše letošní maximum na 200 and 400 metrů?			
Kolik klubových tréninků jsi se letos zúčastnil?	<input type="checkbox"/> Méně než 80% <input type="checkbox"/> 80% a více		
Měl jsi za posledních 72 hodin intenzivní trénink nebo závod?	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> NE		
Zranění za poslední 3 měsíce	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> NE Pokud ano, jaká?		

Máte platnou sportovní prohlídku?	<input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> NE
-----------------------------------	--

E. Zdravotní historie	
Trpíte některými z následujících zdravotních komplikací?	
<input type="checkbox"/> Arteriální hypertenze <input type="checkbox"/> Dušnost <input type="checkbox"/> Neoplastická nemoc Jiné	<input type="checkbox"/> Kardiovaskulární choroby <input type="checkbox"/> Astma <input type="checkbox"/> Artritida <input type="checkbox"/> Osteoporóza <input type="checkbox"/> Zvýšený cholesterol <input type="checkbox"/> Poruchy nadledvinek <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Thyroidální poruchy <input type="checkbox"/> Poruchy funkce ledvin <input type="checkbox"/> Amyloidosis
Máte aktuální revmatoidní onemocnění nebo onemocnění pojivové tkáně?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE Pokud ano, jaká?
Prodělal jste COVID 19?	<input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE Pokud ano, datum infekce
Jste vakcinován proti COVID 19?	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO Typ vakcíny: První dávka, datum Druhá dávka, datum.....

Příloha 5 Alelické a genotypové frekvence vybraných SNP

MCT1 rs4301628											
	C		T		CC		TT		CT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	127	70	55	30	44	48	8	9	39	43	0,88
Kontroly (n=100)	127	62	73	37	43	43	16	16	41	41	0,25
Evropská populace		31		69		8		45		47	
MCT1 rs12028967											
	G		T		GG		TT		GT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	55	30	127	70	8	9	44	48	39	43	0,88
Kontroly (n=100)	72	72	128	128	8	8	44	44	39	39	0,21
Evropská populace		31		69		8		45		47	
MCT1 rs10857983											
	C		T		CC		TT		CT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	127	70	55	30	44	48	8	9	39	43	0,88
Kontroly (n=100)	127	64	73	36	43	43	16	16	41	41	0,25
Evropská populace		67		33		50		8		47	
MCT1 rs3789592											
	A		G		AA		GG		AG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	70	38	112	62	13	14	34	37	44	49	0,84
Kontroly (n=100)	68	34	132	66	15	15	47	47	38	38	0,15
Evropská populace		43		57		19		31		50	
MCT1 rs60844753											
	C or T		G		CC or TT		GG		CG or TG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	100	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	0	0	200	100	0	0	100	100	0	0	
Evropská populace		0,0002		99,9		0		99,6		0,4	
MCT1 rs7556664											
	A		T		AA		TT		AT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	112	62	70	38	34	37	13	14	44	49	0,84
Kontroly (n=100)	131	65	69	35	46	46	15	15	39	39	0,17
Evropská populace		48		52		31		19		50	
MCT2 rs3763980											
	A		T		AA		TT		AT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	131	72	51	28	47	52	7	8	37	40	0,94
Kontroly (n=100)	163	82	37	18	65	65	2	2	33	33	0,35
Evropská populace		75		25		48		8		44	
MCT2 rs995343											
	A		G		AA		GG		AG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	112	62	70	38	34	38	13	14	44	48	0,84
Kontroly (n=100)	102	51	98	49	26	26	24	24	50	50	0,10
Evropská populace		48		52		30		21		49	
MCT3 rs77968014											
	G		C		GG		CC		CG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	100	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	1	1	199	99	0	0	99	99	1	1	
Evropská populace		1		99		0		98		2	
MCT3 rs144999316											
	A		C		AA		CC		AC		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	100	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	0	0	200	100	0	0	100	100	0	0	
Evropská populace		0,0001		99,9							

MCT4 rs17025736											
	A		G		AA		GG		AG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	100	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	0	0	200	100	0	0	100	100	0	0	
Evropská populace		0,0003		99,9		0		99,8		0,2	
MCT4 rs78825758											
	T		C		TT		CC		TC		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	100	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	0	0	200	100	0	0	100	100	0	0	
Evropská populace		0,01		99,9		0		100		0	
MCT2 rs3763979											
	C		T		CC		TT		CT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	161	88	21	12	72	79	2	2	17	19	0,42
Kontroly (n=100)	178	89	22	11	80	80	2	2	18	18	0,42
Evropská populace		91		9		83		1		16	
MCT1 rs7169											
	A		G		AA		GG		AG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	112	62	70	38	34	37	13	14	44	49	0,84
Kontroly (n=100)	130	65	70	35	45	45	15	15	40	40	0,23
Evropská populace		57		43		31		19		50	
MCT2 rs142586562											
	T		G		TT		GG		TG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	0	0	182	0	0	0	91	100	0	0	
Kontroly (n=100)	0	0	100	0	0	0	100	100	0	0	
Evropská populace		0,2		99,8		0		99,8		0,2	
MCT1 rs1049434											
	A		T		AA		TT		AT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	70	38	112	62	13	14	34	37	44	49	0,84
Kontroly (n=100)	69	34	131	66	15	15	46	46	39	39	0,19
Evropská populace		43		57		19		31		50	
MCT4 rs11323780											
	T		G		TT		GG		TG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=90)	96	53	84	47	29	32	23	26	38	42	0,16
Kontroly (n=100)	93	47	107	53	18	18	25	25	57	57	0,15
Evropská populace		61		39		36		16		48	
MCT1 rs10776763											
	C		T		CC		TT		CT		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	59	32	123	68	9	10	41	45	41	45	0,78
Kontroly (n=100)	78	39	122	61	17	17	39	39	44	44	0,46
Evropská populace		33		67		9		44		47	
MCT1 rs6537765											
	A		G		AA		GG		AG		HWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p
Sportovci (n=91)	73	40	109	60	13	14	31	34	47	52	0,45
Kontroly (n=100)	69	35	131	65	15	15	46	46	39	39	0,19
Evropská populace		44		56		18		31		51	

Výsvětlivky: HWE - Hardy-Weinbergova rovnováha

Příloha 6a Přehled hladin laktátu u polymorfismu *MCT1* rs4301628 a rs10857983

	C/C n=44	C/T n=39	T/T n=8	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,793	0,012
Rest	2,07 (0,95)	1,96 (0,89)	1,64 (0,48)	0,446	0,018
After WU	3,69 (1,57)	3,6 (1,93)	3,21 (1,35)	0,768	0,006
After WT1	13,45 (2,48)	13,22 (1,99)	14,03 (1,16)	0,625	0,011
End WT2	14,16 (2,93)	14,31 (2,54)	14,88 (1,88)	0,786	0,006
Min 3	17,78 (3,14)	17,82 (2,45)	18,11 (1,12)	0,954	0,001
Min 6	17,52 (3,07)	17,75 (2,72)	18,18 (1,39)	0,814	0,005
Min 9	17,03 (3,21)	17,21 (2,71)	17,87 (1,79)	0,754	0,006
Min 20	13,25 (3,6)	13,15 (3,14)	14,33 (3,91)	0,669	0,009
Min 30	9,19 (3,36)	8,99 (2,71)	10,54 (3,9)	0,445	0,018
LApeak	18,2 (3,13)	18,15 (2,63)	18,49 (1,35)	0,954	0,001

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 6b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs4301628 a rs10857983

	DM (C/C vs C/T+T/T)		RM (T/T vs C/T+C/C)		SM (C/T vs C/C+T/T)		AM (C/C vs C/T+2xT/T)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,911	0,002	0,445	0,010	0,857	0,003	0,815	0,003
Rest	0,378	0,009	0,254	0,015	0,812	0,001	0,247	0,014
After WU	0,666	0,002	0,491	0,005	0,966	0,000	0,552	0,004
After WT1	0,836	0,000	0,399	0,008	0,489	0,005	0,996	0,000
End WT2	0,660	0,002	0,518	0,005	0,945	0,000	0,552	0,004
Min 3	0,884	0,000	0,762	0,001	0,977	0,000	0,824	0,001
Min 6	0,612	0,003	0,597	0,003	0,837	0,000	0,524	0,004
Min 9	0,641	0,002	0,482	0,006	0,945	0,000	0,524	0,004
Min 20	0,893	0,000	0,374	0,009	0,711	0,002	0,732	0,001
Min 30	0,920	0,000	0,214	0,017	0,544	0,004	0,697	0,002
LApeak	0,991	0,000	0,767	0,001	0,874	0,000	0,932	0,000

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 7a Přehled hladin laktátu u polymorfismu *MCT1* rs12028967

	G/G n=8	G/T n=39	T/T n=44	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,793	0,012
Rest	1,64 (0,48)	1,96 (0,89)	2,07 (0,95)	0,446	0,018
After WU	3,21 (1,35)	3,6 (1,93)	3,69 (1,57)	0,768	0,006
After WT1	14,03 (1,16)	13,22 (1,99)	13,45 (2,48)	0,625	0,011
End WT2	14,88 (1,88)	14,31 (2,54)	14,16 (2,93)	0,786	0,006
Min 3	18,11 (1,12)	17,82 (2,45)	17,78 (3,14)	0,954	0,001
Min 6	18,18 (1,39)	17,75 (2,72)	17,52 (3,07)	0,814	0,005
Min 9	17,87 (1,79)	17,21 (2,71)	17,03 (3,21)	0,754	0,006
Min 20	14,33 (3,91)	13,15 (3,14)	13,25 (3,6)	0,669	0,009
Min 30	10,54 (3,9)	8,99 (2,71)	9,19 (3,36)	0,445	0,018
LApeak	18,49 (1,35)	18,15 (2,63)	18,2 (3,13)	0,954	0,001

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 7b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs12028967

	DM (T/T vs T/G+G/G)		RM (G/G vs T/G+T/T)		SM (T/G vs T/T+G/G)		AM (T/T vs T/G+2xG/G)	
	p	η^2	p	η^2	η^2	p	η^2	
Interakční efekt	0,911	0,002	0,445	0,010	0,857	0,003	0,815	0,003
Rest	0,378	0,009	0,254	0,015	0,812	0,001	0,247	0,014
After WU	0,666	0,002	0,491	0,005	0,966	0,000	0,552	0,004
After WT1	0,836	0,000	0,399	0,008	0,489	0,005	0,996	0,000
End WT2	0,660	0,002	0,518	0,005	0,945	0,000	0,552	0,004
Min 3	0,884	0,000	0,762	0,001	0,977	0,000	0,824	0,001
Min 6	0,612	0,003	0,597	0,003	0,837	0,000	0,524	0,004
Min 9	0,641	0,002	0,482	0,006	0,945	0,000	0,524	0,004
Min 20	0,893	0,000	0,374	0,009	0,711	0,002	0,732	0,001
Min 30	0,920	0,000	0,214	0,017	0,544	0,004	0,697	0,002
LApeak	0,991	0,000	0,767	0,001	0,874	0,000	0,932	0,000

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 8a Přehled hladin laktátu u polymorfismu *MCT2* rs376390

	A/A n=47	A/T n=37	T/T n=7	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,935	0,007
Rest	2,1 (1,04)	1,88 (0,69)	1,78 (0,71)	0,443	0,018
After WU	3,76 (1,89)	3,47 (1,5)	3,33 (1,54)	0,673	0,009
After WT1	13,62 (2,23)	13,1 (2,21)	13,52 (1,73)	0,546	0,014
End WT2	14,35 (2,55)	14,29 (2,94)	13,88 (2,14)	0,924	0,002
Min 3	18,11 (2,66)	17,52 (2,87)	17,47 (2,08)	0,588	0,012
Min 6	18,05 (2,7)	17,49 (2,9)	16,23 (2,56)	0,241	0,033
Min 9	17,35 (2,87)	17,13 (3,03)	16,31 (2,4)	0,672	0,009
Min 20	13,43 (3,55)	13,2 (3,44)	12,97 (2,64)	0,924	0,002
Min 30	9,33 (3,37)	9,07 (3,06)	9,24 (2,16)	0,934	0,002
LApeak	18,52 (2,82)	17,96 (2,84)	17,43 (2,22)	0,495	0,016

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2.

Příloha 8b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT2* rs376390

	DM (A/A vs A/T+T/T)		RM (T/T vs A/T+A/A)		SM (A/T vs A/A+T/T)		AM (A/A vs A/T+2xT/T)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,795	0,004	0,799	0,004	0,884	0,003	0,718	0,005
Rest	0,212	0,017	0,522	0,005	0,358	0,010	0,166	0,020
After WU	0,383	0,009	0,659	0,002	0,518	0,005	0,337	0,010
After WT1	0,319	0,011	0,880	0,000	0,272	0,014	0,347	0,009
End WT2	0,836	0,001	0,699	0,002	0,990	0,000	0,767	0,001
Min 3	0,302	0,012	0,737	0,001	0,381	0,009	0,273	0,013
Min 6	0,199	0,019	0,154	0,023	0,602	0,003	0,112	0,027
Min 9	0,562	0,004	0,411	0,008	0,886	0,000	0,441	0,006
Min 20	0,716	0,001	0,792	0,001	0,820	0,001	0,672	0,002
Min 30	0,727	0,001	0,986	0,000	0,716	0,001	0,734	0,001
LApeak	0,273	0,014	0,447	0,007	0,483	0,006	0,206	0,017

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 9a Přehled hladin laktátu u polymorfismu *MCT4* rs11323780

	-/ n=23	T/ n=38	T/T n=29	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,355	0,026
Rest	2,11 (0,52)	2 (1,03)	1,89 (0,94)	0,670	0,009
After WU	4,01 (1,73)	3,5 (1,67)	3,25 (1,4)	0,236	0,033
After WT1	13,53 (2,7)	13,4 (1,98)	13,27 (2,09)	0,911	0,002
End WT2	14,12 (2,48)	14,42 (2,72)	14,14 (2,8)	0,880	0,003
Min 3	18,23 (3,43)	17,86 (2,4)	17,39 (2,49)	0,552	0,014
Min 6	18,13 (3,58)	17,61 (2,41)	17,41 (2,63)	0,652	0,010
Min 9	17,35 (3,75)	17,16 (2,51)	17 (2,69)	0,911	0,002
Min 20	13,92 (4,35)	12,72 (2,98)	13,42 (3,06)	0,394	0,021
Min 30	9,77 (4)	8,59 (2,74)	9,45 (2,75)	0,302	0,027
LApeak	18,44 (3,54)	18,22 (2,6)	17,95 (2,43)	0,817	0,005

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 9b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT4* rs11323780

	DM (T/T vs T/-+/-)		RM (-/- vs T/-+T/T)		SM (T/- vs T/T+/-)		AM (T/T vs T/-+2x/-)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,564	0,008	0,457	0,010	0,123	0,022	0,676	0,005
Rest	0,442	0,007	0,463	0,006	0,938	0,000	0,331	0,009
After WU	0,226	0,017	0,113	0,028	0,805	0,001	0,135	0,020
After WT1	0,715	0,002	0,718	0,001	0,979	0,000	0,680	0,002
End WT2	0,785	0,001	0,777	0,001	0,612	0,003	0,841	0,000
Min 3	0,330	0,011	0,398	0,008	0,860	0,000	0,286	0,011
Min 6	0,539	0,004	0,378	0,009	0,852	0,000	0,455	0,005
Min 9	0,727	0,001	0,707	0,002	0,998	0,000	0,692	0,001
Min 20	0,755	0,001	0,276	0,013	0,208	0,018	0,963	0,000
Min 30	0,557	0,004	0,285	0,013	0,132	0,026	0,765	0,001
LApeak	0,573	0,004	0,617	0,003	0,928	0,000	0,535	0,003

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 10a Přehled hladin laktátu u polymorfismu *MCT1* rs10776763

	C/C n=9	T/C n=41	T/T n=41	p	η^2
Interakční efekt	-	-	-	0,614	0,018
Rest	1,81 (0,69)	1,95 (0,86)	2,06 (0,97)	0,720	0,007
After WU	3,32 (1,3)	3,53 (1,89)	3,75 (1,61)	0,744	0,007
After WT1	13,85 (1,2)	13,44 (2,09)	13,26 (2,45)	0,760	0,006
End WT2	14,88 (1,88)	14,54 (2,59)	13,91 (2,88)	0,473	0,017
Min 3	18,11 (1,12)	18 (2,46)	17,59 (3,17)	0,762	0,006
Min 6	17,67 (2,01)	17,99 (2,62)	17,35 (3,12)	0,588	0,012
Min 9	17,34 (2,32)	17,57 (2,74)	16,75 (3,14)	0,436	0,019
Min 20	13,67 (4,15)	13,58 (3,19)	12,94 (3,51)	0,656	0,010
Min 30	10,07 (3,92)	9,37 (2,87)	8,88 (3,24)	0,543	0,014
LApeak	17,94 (2,07)	18,46 (2,56)	18,01 (3,15)	0,731	0,007

Vysvětlivky: Rest - hladina laktátu v klidu; After WU - hladina laktátu 1 min. po zahřátí na kole; After WT1 - hladina laktátu ve 3. min. po dokončení WT1; End WT2 - hladina laktátu po dokončení WT2; Min 3, 6, 9, 20, 30 - hladina laktátu v příslušné minutě po dokončení WT2. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.

Příloha 10b Statistická a věcná významnost rozdílů průměrných hladin laktátu pro různé modely dědičnosti polymorfismu *MCT1* rs10776763

	DM (T/T vs T/C+C/C)		RM (C/C vs T/C+T/T)		SM (T/C vs T/T+C/C)		AM (T/T vs T/C+2x C/C)	
	p	η^2	p	η^2	p	η^2	p	η^2
Interakční efekt	0,430	0,011	0,445	0,010	0,819	0,004	0,283	0,014
Rest	0,487	0,005	0,543	0,004	0,742	0,001	0,405	0,007
After WU	0,489	0,005	0,596	0,003	0,709	0,002	0,417	0,007
After WT1	0,589	0,003	0,517	0,005	0,880	0,000	0,485	0,005
End WT2	0,237	0,016	0,518	0,005	0,422	0,008	0,186	0,019
Min 3	0,464	0,006	0,762	0,001	0,580	0,004	0,419	0,007
Min 6	0,326	0,011	0,990	0,000	0,324	0,011	0,331	0,010
Min 9	0,203	0,018	0,865	0,000	0,242	0,015	0,195	0,017
Min 20	0,358	0,009	0,732	0,001	0,476	0,006	0,340	0,009
Min 30	0,352	0,010	0,396	0,008	0,673	0,002	0,280	0,012
LApeak	0,542	0,004	0,765	0,001	0,429	0,007	0,596	0,003

Vysvětlivky: DM – dominantní model; RM – recesivní model; SM – superdominantní model; AM – aditivní model. Zvýrazněné jsou signifikantní p-hodnoty a η^2 (eta), které představují, alespoň střední velikost účinku.