

# 15

## Facteurs génétiques de la réponse à l'entraînement

Une importante littérature scientifique a clairement montré qu'un mode de vie sédentaire et une mauvaise condition physique sont associés à un risque accru de morbidité et de mortalité. La pratique régulière d'une activité physique peut ainsi se traduire par des avantages importants au plan de la santé et du bien-être des populations en diminuant le risque de plusieurs maladies comme l'hypertension, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Cependant, il existe des différences interindividuelles considérables dans la réponse à l'exercice physique, autant sur le plan de l'endurance cardiorespiratoire que sur le plan de l'amélioration du profil de risque. L'identification des gènes et des mutations impliqués dans la réponse à l'entraînement est fondamentale pour la compréhension du rôle de l'exercice dans la santé et le développement du potentiel de performance physique chez les athlètes. Par le terme « performance », on comprend aussi bien les capacités de réaliser des efforts courts et intenses que des efforts prolongés. Sur le plan physiologique, le terme « performance » est défini par les capacités anaérobies et aérobie qui correspondent au niveau de développement de structures fonctionnelles comme le système cardiovasculaire ou de voies métaboliques comme la glycolyse.

### Génome humain et évolution de la dépense énergétique

En réponse à l'épidémie d'obésité et sa cohorte de complications métaboliques et cardiovasculaires, de nombreuses études se sont attachées à définir le seuil minimal d'activité physique recommandable pour maintenir et/ou améliorer l'état de santé dans nos pays industrialisés et sédentarisés. L'étude du modèle que représentent nos ancêtres du paléolithique est aussi un excellent indicateur des caractéristiques d'activité physique pour lesquelles notre biologie a été déterminée et génétiquement sélectionnée au cours des millénaires d'évolution de l'espèce humaine.

Notre génome a probablement été sélectionné pendant la fin du paléolithique (50 000 à 10 000 ans avant JC), à une période où les humains étaient

des chasseurs-cueilleurs (Chakravarthy et Booth, 2004). À cette période de notre histoire, la nourriture n'était pas garantie et la prise alimentaire plutôt intermittente. L'activité physique constituait une contrainte de notre mode de vie obligatoire puisque la nourriture provenait de la cueillette et de la chasse. La vie de nos ancêtres se caractérisait donc par des oscillations entre des périodes d'inactivité/repos et des périodes d'activité physique intense, des périodes de jeûne et de prise alimentaire (Eaton et coll., 2002). Nos réserves énergétiques étaient ainsi soumises à de larges fluctuations, ce qui a probablement conditionné la sélection des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme dans le sens d'une meilleure économie métabolique et énergétique (« *thrifty* » *genotype*) (Chakravarthy et Booth, 2004). Un tel mécanisme pourrait expliquer pourquoi nous avons au moins cinq hormones capables d'augmenter la glycémie (le glucose étant indispensable au fonctionnement du cerveau) contre une seule hormone hypoglycémisante. Le raisonnement est le même pour la pression artérielle : plusieurs systèmes/hormones concourent à maintenir la pression artérielle à une valeur tonique voire à l'augmenter mais l'Homme possède peu de systèmes capables de faire baisser la pression artérielle.

La comparaison de l'ADN mitochondrial provenant de divers groupes ethniques humains indique que la constitution génétique des femmes et des hommes a très peu changé pendant ces derniers 50 000 ans malgré les changements sociétaux énormes associés à l'agriculture et à l'industrialisation (Vigilant et coll., 1991). Ainsi, les relations entre métabolisme et apport alimentaire, dépense énergétique (DE) et activité physique sont celles qui ont été sélectionnées à l'origine pour les Hommes de l'âge de pierre vivant dans un environnement de recherche active de la nourriture. Mais la robotisation du travail, les transports motorisés et l'augmentation des activités de loisirs sédentaires ont réduit la quantité d'activité physique de l'Homme moderne bien en dessous du niveau d'exercice qui était le nôtre à l'époque où notre génome a été sélectionné. Si l'activité physique est maintenant une donnée rare dans nos sociétés industrialisées, à l'inverse, la fatigue physique quotidienne était une composante obligatoire de la vie de nos ancêtres : la chasse, la cueillette, le portage et la fuite devant les prédateurs dépendaient de l'activité musculaire et de la forme physique de chaque individu.

La dépense énergétique (DE) de nos ancêtres du paléolithique a été estimée, en rapportant la DE totale au métabolisme de base pour tenir compte des différences de tailles. Elle représenterait 1,6 fois le métabolisme de base pour les Australopithèques et 1,8 fois pour *Homo Erectus* et *Homo Sapiens*. Ce ratio approche 2 pour les populations contemporaines qui gardent ce mode de vie (Arborigènes Australiens...). À l'inverse, dans nos sociétés modernes, ce ratio est inférieur à 1,4 (Cordain et coll., 1998). La valeur de la DE totale et du métabolisme de base rapportés au kg de poids corporel est restée relativement constante pour nos ancêtres humains sur une période de 3,5 millions d'années jusqu'à ce que l'*Homo Sapiens* contemporain devienne sédentaire et vive dans

un milieu d'abondance. La DE totale par unité de masse corporelle pour nos contemporains occidentaux représente 38 % de celle de nos ancêtres. Ainsi, pour atteindre le niveau d'activité quotidienne et de DE des populations de chasseurs cueilleurs, il faudrait une DE supplémentaire de 17 kcal/kg/jour soit 19 km de marche pour un homme occidental de 70 kg (Cordain et coll., 1997). Cependant, les humains représentent, parmi les mammifères, l'espèce la plus adaptable, ce qui est probablement une des causes de l'expansion de la démographie humaine. Toutefois, les organismes biologiques sont dans un état de santé optimal quand leur mode de vie s'approche le plus des conditions pour lesquelles leurs gènes ont été sélectionnés.

La critique de cette théorie de l'évolution pourrait reposer sur le point suivant : les pathologies dégénératives chroniques étant liées à l'âge, des populations vivant plus longtemps devraient exprimer une plus grande fréquence de telles pathologies : en d'autres termes, les habitants de l'âge de pierre ne vivaient pas assez longtemps pour que ces pathologies s'expriment. Cependant, même si dans les populations qui ont gardé le mode vie ancestral seulement 20 % des chasseurs cueilleurs atteignent l'âge de 60 ans, à cet âge ils sont totalement dépourvus des manifestations de pathologies chroniques dégénératives à l'exception de l'arthrose. En revanche, le suivi de populations nomades qui se sont sédentarisées au cours des 30 dernières années (Inuit, Pima...) montre l'apparition et le développement de l'obésité, de l'insulino-résistance, du diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires (Eaton et coll., 2002).

Si le niveau d'activité physique suggéré par les conférences de consensus pour la promotion de la santé (30-40 minutes de marche au moins 5 fois par semaine, à une vitesse modérée à soutenue) peut être considéré comme un minimum, quelle quantité est nécessaire pour optimiser les bénéfices pour la santé ? La réponse pourrait venir de nos ancêtres avec une DE liée à l'activité physique habituelle estimée à 90 kcal/kg/semaine, ce qui correspond à marcher 406 km par mois en plus de l'activité physique habituelle ! Cela peut apparaître extrême par rapport à notre mode de vie moderne mais sur un plan de l'évolution, c'est notre mode de vie sédentaire, qui apparaît extrême. Les pathologies chroniques pourraient représenter le prix à payer de cette inadaptation entre nos gènes et notre mode de vie actuel. La modulation de notre niveau d'activité physique représente un des liens entre nos gènes et les pathologies liées à la sédentarité.

## Patrimoine génétique, réponse à l'entraînement et performance

Les premières études expérimentales sur les facteurs génétiques liés à l'activité physique se sont basées sur la réponse à l'entraînement de paires de jumeaux

monozygotes et dizygotes (Bouchard et coll., 1986). Ainsi, dans une étude réalisée auprès de dix paires de jumeaux monozygotes soumis à un entraînement en endurance de 20 semaines, il a été mis en évidence un effet très net du patrimoine génétique sur la réponse à l'entraînement. Dans cette étude, les variances observées dans les changements de  $\text{VO}_2$  max étaient environ huit fois plus élevées entre des paires de jumeaux différentes qu'à l'intérieur des membres d'une même paire (Prudhomme et coll., 1981). Cette même méthode de comparaison de jumeaux a été utilisée pour évaluer l'héritabilité de la masse musculaire et de la force explosive (Seeman et coll., 1996). Les résultats montrent que les facteurs génétiques expliquent entre 60 et 80 % de la variance de la masse musculaire de base. Plus récemment, la méthode de comparaison de jumeaux a confirmé le degré d'héritabilité de la capacité anaérobie (Calvo et coll., 2002). L'héritabilité de la capacité et de la puissance anaérobie serait entre 70 et 90 % selon les différents auteurs (Komi et coll., 1977 ; Simoneau et coll., 1986 ; Bouchard et coll., 1992).

Dans la population générale, le rôle des facteurs génétiques dans l'hétérogénéité de la capacité aérobie en réponse à l'entraînement physique a été mis en évidence par une grande étude débutée en 1992 aux États-Unis, l'étude *Heritage* (*Health Risk Factors Exercise Training and Genetics*). Durant la première phase (1992-1997) de l'étude, un total de 855 sujets ont été recrutés et mesurés pour un ensemble de variables associées à l'aptitude physique et aux facteurs de risque du diabète et des maladies cardiovasculaires (Bouchard et coll., 1995). Les résultats ont dans un premier temps permis de vérifier la grande variabilité individuelle de réponse à l'entraînement. À partir des corrélations familiales, une héritabilité maximale de 52 % fut calculée pour la consommation maximale d'oxygène (Bouchard et coll., 1998 et 1999 ; Skinner et coll., 2000). L'explication de ce phénomène a été fournie par la deuxième partie de l'étude *Heritage* qui a porté sur les études de génétiques moléculaires. Un criblage génomique a été réalisé au sein de la cohorte de tous les sujets à l'aide de très nombreux marqueurs (Bouchard et coll., 2000). Il a permis d'isoler des régions chromosomiques d'intérêt pour plusieurs familles de phénotypes associés à la performance et à la réponse à l'entraînement. La méthode utilisée consiste à identifier des gènes candidats qui sont par la suite analysés pour des variations de séquence ou des polymorphismes dont les fréquences sont comparées entre sujets. Les effets de la performance sont comparés entre sujets de génotypes différents (études d'association), ou entre familles différentes afin d'explorer les liaisons génétiques (études de liaison). Les gènes candidats peuvent être identifiés en fonction de leurs liens physiologiques et biochimiques potentiels avec le phénotype étudié ou encore à partir d'un criblage systématique du génome dans le but de détecter la présence de *loci* à effets quantitatifs (*Quantitative Trait Loci* ou QTL), c'est-à-dire des régions chromosomiques qui peuvent révéler la présence de gènes candidats.

Le criblage génomique réalisé sur la consommation maximale d'oxygène (Bouchard et coll., 2000) a permis d'identifier 4 QTLs reliés au  $\text{VO}_2$  max à

l'état sédentaire (chromosomes 4q12, 8q24.12, 11p15.1 et 14q21.3) ainsi que 5 QTLs liés au  $VO_2$  max après entraînement (1 p11.2, 2p16.1, 4q26, 6p21.33 et 11p14.1). Ces résultats démontrent qu'il existe plusieurs gènes différents susceptibles d'influencer le  $VO_2$  max et que ces gènes affectent la réponse à l'entraînement. Des études d'associations et de liaisons génétiques avec plusieurs gènes candidats ont également été réalisées. Cette approche a permis de préciser la contribution du gène *ACE* (enzyme de conversion de l'angiotensine) à la performance aérobie. Le gène *ACE* est responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un important vasoconstricteur impliqué dans la régulation de la tension artérielle et également dans la croissance tissulaire. Suite à une étude anglaise qui suggérait que le gène *ACE* était associé à la performance aérobie chez des alpinistes, la variabilité de l'expression de ce gène a été proposée comme le facteur majeur déterminant le niveau de capacité aérobie (Montgomery et coll., 1998). Le gène *ACE* est exprimé dans plusieurs tissus, incluant le muscle squelettique, et en raison de son rôle de facteur de croissance tissulaire il peut être considéré comme un gène candidat de la performance. Quelques études ont démontré qu'un polymorphisme d'insertion (I) /délétion (D) dans l'intron 16 du gène (*ACE* I/D) était associé à la performance aérobie. Une étude réalisée auprès de 64 athlètes de niveau olympique dans la discipline de l'aviron a mis en évidence une fréquence plus élevée de l'allèle I chez ces athlètes comparativement à celle observée chez des sujets contrôles (Gayagay et coll., 1998). Une étude réalisée auprès de 58 femmes post-ménopausées a également démontré un  $VO_2$  max significativement plus élevé chez les femmes de génotype I/I comparativement à celles ayant le génotype D/D (Hagberg et coll., 1998). Les résultats de ces études démontrent une association entre le gène *ACE* et la performance physique et suggèrent que les porteurs de l'allèle I seraient avantagés au niveau de l'endurance cardiorespiratoire. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cette association, sur des sportifs confirmés (Taylor et coll., 1999) et sur la population générale dans le cadre de l'étude (Rankinen et coll., 2000a) réalisée au sein des sujets de la cohorte *Heritage*. Cette étude, qui a mesuré en laboratoire la performance d'un grand nombre de sujets, n'a pas montré d'association entre le gène *ACE* et la consommation maximale d'oxygène à l'effort, tant à l'état sédentaire que suite à un entraînement. Les auteurs de l'étude *Heritage* suggèrent que les divergences pourraient s'expliquer par le fait qu'un gène différent de *ACE* mais situé à proximité sur le même chromosome serait impliqué dans la performance.

D'autres gènes présentent un polymorphisme qui pourrait être relié à la performance : gènes codant pour la créatine kinase musculaire (CK) (Rivera et coll., 1997a), l'alpha 3 actinine musculaire (ACTN3) (Yang et coll., 2003), l'adénosine monophosphate déaminase (AMPD) (Rico-Sanz et coll., 2003), l'interleukine 6 (IL6) (MacKenzie et coll., 2004). Des associations positives ont été rapportées entre les gènes *ATP1A2* (Rankinen et coll., 2000b) et l'endurance cardio-respiratoire.

La première étude ayant mis en évidence une association entre un gène candidat et la performance a porté sur un polymorphisme d'un gène de l'ADN mitochondrial (Dionne et coll., 1991). L'ADN mitochondrial code pour 13 des 67 polypeptides impliqués dans la chaîne respiratoire en plus de deux ARN ribosomiaux et de 22 ARN de transfert. Les gènes codant pour ces protéines impliquées dans la production d'ATP peuvent être considérés comme des gènes candidats de la performance. Dans cette étude, les auteurs ont démontré que, des sujets sédentaires porteurs de mutations au sein de la sous-unité 5 de la NADH déshydrogénase (MTND5) avaient un  $\text{VO}_2$  max par kg de poids significativement plus élevé que les sujets non porteurs de ces mutations. La créatine kinase musculaire (CKMM) est une autre enzyme importante pour la production d'ATP dans la cellule musculaire. L'association entre l'un des polymorphismes du gène de la CKMM (CKMM-Nco) et le  $\text{VO}_2$  max à l'état sédentaire a été investiguée dans l'étude *Heritage* (Rivera et coll., 1997b). Les sujets homozygotes pour l'allèle rare avaient un  $\text{VO}_2$  max significativement plus faible que les sujets hétérozygotes et homozygotes pour cet allèle le plus fréquent. De plus, le  $\text{VO}_2$  max après un entraînement en endurance de 20 semaines était également plus faible. Le polymorphisme CKMM expliquait 9 % de la variance observée dans les changements de  $\text{VO}_2$  max. L'enzyme sodium potassium-adénosine triphosphatase (Na/K-ATPase) est impliquée dans le transport actif des ions sodium et potassium à travers la membrane cellulaire et par conséquent dans la propagation du potentiel d'action dans le muscle menant à la contraction musculaire. L'activité de cette enzyme dans le muscle squelettique est augmentée durant l'exercice et suite à l'entraînement physique. L'enzyme est composée de deux sous-unités, les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Le gène codant pour la sous-unité  $\alpha 2$  (ATPIA2) est exprimé principalement dans le muscle squelettique et son polymorphisme a été étudié au sein des familles *Heritage* (Rankinen et coll., 2000b). Les résultats ont révélé l'existence d'une association entre le polymorphisme de ce gène et la capacité aérobie en réponse à l'entraînement.

La cartographie des gènes de la performance peut également être réalisée à partir d'études animales dans lesquelles des souches animales sélectionnées sur leurs divergences pour un caractère donné, comme la performance aérobie mesurée par le temps de course sur tapis roulant, sont croisées de façon sélective. Les animaux issus de ce croisement peuvent ensuite être rétrocroisés avec l'une des souches parentales ou encore croisés entre eux afin de produire une deuxième génération d'animaux qui peuvent être alors utilisés pour réaliser une analyse des facteurs de la performance (Barbato et coll., 1998). Les résultats montrent que l'impact de la sélection génétique s'exerce sur les systèmes de transport de l'oxygène et plus particulièrement sur l'amélioration du débit cardiaque. Les gènes responsables sont en partie situés sur le chromosome 16 (Lee et coll., 2005). Il vient d'être récemment démontré que des souris rendues déficientes pour l'expression du gène de l' $\alpha$ -actinine-3 présentent une orientation de leur typologie musculaire vers une prédomi-

nance de fibres lentes utilisant le métabolisme oxydatif. Les auteurs de ce travail font un rapprochement avec une sélection des populations humaines qui serait survenue il y a 40 000 ans en Europe et en Asie et qui aurait constitué un avantage dans les adaptations à l'environnement rencontré par ces populations (Mc Arthur et coll., 2007).

## Gènes, entraînement et santé

Nous venons de voir les données permettant de relier le patrimoine génétique et la performance. Un autre aspect majeur sur le plan de la santé est de vérifier dans quelle mesure le patrimoine génétique peut conditionner l'effet de l'entraînement sur les facteurs de santé.

Un facteur déterminant de la santé est le niveau d'activité physique spontanée. Il a été démontré qu'il existe de fortes variations individuelles de ce paramètre. La comparaison de paires de jumeaux a permis de mettre en évidence une forte héritabilité du niveau d'activité physique spontanée. En 1997, Lauderdale et coll. ont étudié la réponse de 3 344 paires de jumeaux à un questionnaire d'activité physique ; cette étude met en évidence l'héritabilité de l'activité physique spontanée. Cependant, le rôle confondant des facteurs familiaux, culturels et environnementaux a justifié des études complémentaires. En 2002, Maia et coll. ont montré que le patrimoine génétique conditionnait aussi bien la participation à des activités physiques de loisirs qu'à des activités physiques sportives avec une association qui semble plus forte chez les hommes que chez les femmes. Récemment, Carlsson et coll. (2006) ont pondéré l'héritabilité de l'activité physique spontanée par les facteurs environnementaux. Leurs résultats montrent que le rôle du patrimoine génétique est beaucoup plus fort que celui du milieu familial ou socioprofessionnel.

Un autre facteur important concerne la composition corporelle. Plusieurs gènes sont mis en cause dans la réponse de la composition corporelle à l'entraînement physique. De façon tout à fait logique avec la fonction métabolique du système sympathique, il a été montré que des mutations du récepteur  $\beta$ -adrénergique de type 3 (ADRB3) pouvait influencer la réponse de la masse grasse à l'exercice physique (Sakane et coll., 1997). Le polymorphisme du gène codant pour UCP3, une protéine découplante liée à l'efficacité du métabolisme énergétique, est aussi associé aux variations de la composition corporelle en réponse à l'exercice musculaire (Otabe et coll., 2000). Les résultats de l'étude *Heritage* ont permis de montrer que la variabilité du gène de l'IGF-I était associée au gain de masse maigre sous l'effet de l'entraînement (Sun et coll., 1999). Il en est de même pour un gène impliqué dans les mouvements du calcium, la *calcium binding globulin* et un gène codant pour une protéine de vascularisation tissulaire, l'angiogénine (Chagnon et coll., 2001).

Dans le domaine du métabolisme énergétique, les effets de l'activité physique sur l'action de l'insuline ont été reliés au polymorphisme du récepteur adrénergique ADRB3 (Otabe et coll., 2000) et de l'ACE (Dengel et coll., 2002). Récemment, il a été démontré que le polymorphisme du gène de l'interleukine-6 pouvait influencer l'index de tolérance au glucose (McKenzie et coll., 2004).

Sur le plan des risques cardiovasculaires, plusieurs études ont mis en évidence l'association entre les variations du génome et la réponse des lipides sanguins et des facteurs de l'hémostase à l'activité physique. Il existe une interaction entre le niveau d'activité physique d'une part et le génotype de l'apolipoprotéine E (ApoE) et le profil lipoprotéique d'autre part (St Amand et coll., 1999). Dans une cohorte d'adolescents, il a été démontré une relation entre l'exercice et les variations d'ApoE et du rapport HDL/LDL (Taimela et coll., 1996). Les résultats de l'étude *Heritage* ont permis d'identifier les QTL responsables de la variabilité de la réponse des lipoprotéines au niveau d'activité physique (An et coll., 2005 ; Feitosa et coll., 2005). L'amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire en réponse à l'entraînement physique se traduit par une baisse du fibrinogène. Le niveau de cette réponse est influencé par le patrimoine génétique. Ceci illustre les relations entre le polymorphisme du gène codant pour ce facteur de l'hémostase et le niveau d'entraînement physique (Raumara et coll., 2000).

Concernant la régulation de la pression artérielle, il a été initialement proposé que les variations du gène de l'ACE pouvaient expliquer la variabilité individuelle de la réponse de la pression sanguine à l'entraînement (Rankinen et coll., 2000a). Cependant, les résultats de publications récentes ne confirment pas cette relation (Fuentes et coll., 2002 ; Roltsch et coll., 2005).

Au total, l'ensemble de ces études montre que l'action de l'entraînement physique sur les différents facteurs impliqués dans la prévention des pathologies chroniques s'exerce par une modulation de l'expression du patrimoine génétique. Les domaines où cette interaction semble déterminante sont le rôle de l'entraînement physique sur le maintien de la composition corporelle, l'action sur la régulation du métabolisme glucidique et des lipoprotéines circulantes. Tous ces éléments tendent à indiquer qu'un entraînement physique adapté peut, dans une certaine mesure, prévenir ou retarder l'apparition de phénomènes pathologiques favorisés par la nature du patrimoine génétique individuel.

**En conclusion,** les résultats accumulés à ce jour sur les bases génétiques de la performance permettent de conclure à la présence de ressemblances familiales pour la plupart des indicateurs de performance mesurés à l'état sédentaire et en réponse à l'entraînement physique. Les valeurs estimées d'héritabilité varient de 25 à 50 % pour la consommation d'oxygène, mesu-



rée à l'effort maximal et à l'effort sous-maximal et de 40 à 70 % pour les propriétés métaboliques du muscle squelettique. Les quelques études portant sur les bases moléculaires de la performance aérobie ont révélé des associations positives avec certains gènes candidats. L'interaction entre la variabilité de plusieurs gènes et la réponse à l'entraînement est bien démontrée pour les gènes liés à la composition corporelle, le métabolisme lipoprotéique, la sensibilité à l'insuline et mérite d'être confirmée pour d'autres facteurs.

La connaissance des mécanismes d'action de l'entraînement physique sur l'expression des gènes permet de mieux comprendre les effets de l'activité physique sur la santé, de préciser ses limites et surtout de cerner la variabilité des réponses individuelles. Ce dernier point est appelé à jouer un rôle fondamental dans la prescription d'un type d'activité physique. Des travaux ultérieurs devraient permettre d'adapter la prescription d'activité physique dans le but de prévenir ou de corriger un risque pathologique individuel.

## BIBLIOGRAPHIE

AN P, BORECKI IB, RANKINEN T, DESPRES JP, LEON AS, et coll. Evidence of major genes for plasma HDL, LDL Cholesterol and triglycerides levels at baseline and in response to 20 weeks of endurance training: the heritage family study. *Int J sports Med* 2005, **26** : 414-419

BARBATO JC, KOCH LG, DARVISH A, CICILA GT, METTING PJ, BRITTON SL. Spectrum of aerobic endurance running performance in eleven inbred strains of rats. *J Appl Physiol* 1998, **85** : 530-536

BOUCHARD C, SIMONEAU LA, LOCHE G, BOULAY MI, MARCOTTE N, THIBAUT MC. Genetics effects in human skeletal muscle fiber type distribution and enzymes activities. *Can J Physiol Pharmacol* 1986, **61** : 1245-151

BOUCHARD C, DIONNE ET, SIMONEAU JA, BOULAY MR. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exerc Sport Sci Rev* 1992, **20** : 27-58

BOUCHARD C, LÉON AS, RAO DC, SKINNER JS, WILMORE JH, GAGNON J. The Heritage Family Study. Aims, designs and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc* 1995, **27** : 721-729

BOUCHARD C, DAW EW, RICE T, PERUSSE L, GAGNON J, et coll. Familial resemblance for VO<sub>2</sub> max in the sedentary state: the Heritage Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 1998, **30** : 252-258

BOUCHARD C, AN P, RICE T, SKINNER JS, WILMORE JH, et coll. Familial aggregation of VO<sub>2</sub> max response to exercise training: resolution from the Heritage Family Study. *J Appl Physiol* 1999, **87** : 1003-1008

BOUCHARD C, RANKINEN T, CHAGNON YC, RICE T, PERUSSE L, et coll. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the Heritage family study. *J Appl Physiol* 2000, **88** : 551-559

CALVO M, RODAS G, VALLEJO M, ESTRUCH A, ARCAS A, et coll. Heritability of explosive power and anaerobic capacity in humans. *Eur J Appl Physiol* 2002, **86** : 218-225

CARLSSON S, ANDERSON T, LICHTENSTEIN P, MICHAËLSSON K, AHLBOM A. Genetic effect on physical activity: results from the swedish twin registry. *Med Sci Sports Exerc* 2006, **38** : 1396-1401

CHAGNON YC, RICE T, PÉRUSSE L, BORECKI IB, HO-KIM MA, et coll. Genomic scan for genes affecting body composition before and after training in caucasian from Heritage. *J Appl Physiol* 2001, **90** : 1777-1787

CHAKRAVARTHY MV, BOOTH FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004, **96** : 3-10

CORDAIN L, GOTSHALL RW, EATON SB. Evolutionary aspects of exercise. *World Rev Nutr Diet* 1997, **81** : 49-60

CORDAIN L, GOTSHALL RW, EATON SB, EATON SB. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med* 1998, **19** : 328-335

DENGUEL DR, BROWN MD, FERRELL RE, REYNOLDS TH, SUPIANO MA. Exercise induced changes in insulin action are associated with ACE gene polymorphisms in older adults. *Physiol Genomics* 2002, **11** : 73-80

DIONNE FT, TURCOTTE L, THIBAUT MC, BOULAY MR, SKINNER JS, BOUCHARD C. Mitochondrial DNA seyuence polymorphism, VO<sub>2</sub> max and response to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991, **23** : 177-185

EATON SB, CORDAIN L, LINDEBERG S. Evolutionary health promotion: a consideration of common counterarguments. *Preventive Medicine* 2002, **34** : 119-123

FEITOSA M, RICE T, RANKINEN T, et coll. Evidence of QTLs on chromosomes 13q and 14q for triglycerides before and after 20 weeks of exercise trainig: The Heritage family study. *Atherosclerosis* 2005, **182** : 349-360

FUENTES RM, PEROLA M, NISSINEN A, TUOMILHETO J. ACE gene and physical activity blood pressure and hypertension: a populatio study in Finland. *J Appl Physiol* 2002, **92** : 2508-2512

GAYAGAY G, YU B, HUMBLBY B. Elite endurance athletes and the ACE I allele the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998, **103** : 18-50

HAGBERG JN, FERRELL RE, MCCOLE SD, WILUND KR, NLOURE GE. VO<sub>2</sub> max is associated with ACE genotype in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1998, **85** : 1812-1816

KOMI PV, VIITASALO JH, HAVU NI, THORSTENSSON A, SJODIN B, KARLSSON J. Skeletal muscle fibres and muscle enzyme activities in monozygous and dizygous twins of both sexe. *Acta Physiol Scand* 1977, **100** : 385-392

LAUDERDALE DS, FASSITZ R, MEYER JM, SHOLINSKI P, RAMAKRISHNAN V, GOLDBERG J. Familial determinant of moderate and intense physical activity: a twin study. *Med Sci Sport Exerc* 1997, **29** : 1062-1068

LEE SJ, WAYS JA, BARBATO JC, ESSIG D, PETTEE K, et coll. Gene expression profiling of the left ventricles in a rat model of intrinsic aerobic running capacity. *Physiol Genomics* 2005, **23** : 62-71

MAIA JA, THOMIS M, BEUNEN G. Genetic factor in physical activity levels A twin study. *Am J Prev Med* 2002, **23** : 87-91

MCARTHUR D, SETO JT, RAFERTY J, QUILAN KG, HUTTLEY GA, et coll. Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nature Genetics* 2007 published online

MCKENZIE JA, WEISS EP, GHIU IA, KULUPUTANA O, PHARES D, et coll. Influence of interleukine 6-174 G/C polymorphisme on exercise training induced changes in glucose tolerance indexes. *J Appl Physiol* 2004, **97** : 1338-1342

MONTGOMERY HE, MARSHALL R, HEMINGWAY H, MYERSON S, CLARKSON P, et coll. Human Gene for physical performance. *Nature* 1998, **393** : 221-222

OTABE S, CLEMENT K, DINA C, PELLOUX V, GUY-GRAND B, et coll. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000, **43** : 245-249

PRUD'HOMME D, BOUCHARD C, LEBLANC C, LANDRY F, FONTAINE E. Sensitivity of maximal aerobic power to training is genotype-dependent. *Med Sci Sports Exerc* 1981, **16** : 489-493

RANKINEN T, PÉRUSSE L, GAGNON J, CHAGNON YC, LEON AS, et coll. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the Heritage Family Study. *J Appl Physiol* 2000a, **88** : 1029-1035

RANKINEN T, PÉRUSSE L, BORECKI L, CHAGNON YC, GAGNON J, et coll. The Na(+)-K(+)-ATPase alpha2 gene and trainability of cardiorespiratory endurance: the Heritage Family Study. *J Appl Physiol* 2000b, **88** : 346-351

RAURAMAA R, VAISANEN SB, KUHANEN R, PENTTILA L, BOUCHARD C. The RsaI polymorphism in the alpha-fibrinogen gene and response of plasma fibrinogen to physical training: a controlled randomised clinical trial in men. *Thromb Haemost* 2000, **83** : 803-806

RICO-SANZ J, RANKINEN T, JOANISSE DR. Association between cardiorespiratory response to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the Heritage family study. *Physiol Genomics* 2003, **14** : 161-166

RIVERA MA, DIONNE FT, WOLFARTH B, CHAGNON M, SIMONEAU JA, et coll. Muscle specific creatine kinase gene polymorphism in elite endurance athletes and sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc* 1997a, **29** : 1444-1447

RIVERA MA, DIONNE ET, SIMONEAU LA, PERUSSE L, CHAGNON M, et coll. Muscle-specific creatine kinase gene polymorphism and VO2 max in the Heritage Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 1997b, **29** : 1311-1317

ROLTSCH MH, BROWN MD, HAND BD, KOSTEK MC, PHARES DA, et coll. No association between ACE I/D polymorphism and cardiovascular hemodynamics during exercise in young men. *Int J Sports Med* 2005, **26** : 638-644

SAKANE N, YGSHIDA T, UNIEKAWA T, KOGURE A, TAKAKURA Y, KONDO M. Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1997, **20** : 1887-1890

SEEMAN E, HOPPER JL, YOUNG N, FORMICA C, GOSS P, TSALAMANDRIS C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996, **270** : 320-327

SIMONEAU JA, LORTIE G, BOULAY MR, MARCOTTE M, THIBAUT MC, BOUCHARD C. Inheritance of Human Skeletal Muscle and Anaerobic Capacity Adaptation to High-Intensity Intermittent Training. *Int J Sports Med* 1986, **7** : 167-171

SKINNER JS, WILMORE KM, KRASNOFF JB, JASKÓLSKI A, JASKÓLSKA A, et coll. Adaptation to a standardized training program and changes in fitness in a large heterogeneous population: the Heritage Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2000, **32** : 157-162

ST-AMAND J, PRUD'HOMME D, MOORIANI S, NADEAU A, TREMBLAY A, et coll. Apolipoprotein E polymorphism and the relationships of physical fitness to plasma lipoprotein-lipid levels in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1999, **31** : 692-697

SUN G, GAGNON J, CHAGNON YC, PÉRUSSE L, DESPRÉS JP, et coll. Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, **23** : 929-935

TAIMELA S, LEHTIMAKI T, PORKKA KV, RASANEN L, VIKARI JS. The effect of physical activity on serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations varies with apolipoprotein E phenotype in male children and young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Metabolism* 1996, **45** : 797-803

TAYLOR RR, MAMOTTE CD, FALLON K, VAN BOCKXMEER FM. Elite athletes and the gene for angiotensin-converting enzyme. *J Appl Physiol* 1999, **87** : 1035-1037

VIGILANT L, STENEKING M, HARPENDING H, HAWKES K, WILSON AC. African populations and the evolution of human mitochondrial DNA. *Science* 1991, **253** : 1503-1507

YANG N, MCARTHUR DG, GULBIN JP. ACTN3 genotype is associated with human elite athlete performance. *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 627-631