

ACTN3: „Rýchlostný gén“

Martina Pečimonová

Geneton, s. r. o., Bratislava

Variant p. R577X v *ACTN3* géne je jedným z najštudovanejších a najreplikovateľnejších variantov asociovaných s predispozíciou na športový výkon. Vplyvom vzniku predčasného stop kodónu v syntéze α -aktinínu-3 kódovaného týmto génom dochádza k úplnej absencii tohto proteínu v kontraktilnom aparáte rýchlych svalových vlákien, čo vedie k ich premene na pomalé vlákna. Tento posun je sprevádzaný zmenami na štruktúrálnej, metabolickej, signalizačnej úrovni a pri spracovaní vápnika. Výskumy zamerané na štúdium vplyvu deficiencie α -aktinínu-3 na športový výkon u športovcov i bežnej neatletickej populácie odhalili výrazne nižšiu frekvenciu XX genotypu u vrcholových šprintérov a silových atlétov, čo nasvedčuje tomu, že tento genotyp nie je vhodný na rýchle a výkonné svalové kontrakcie, preto dostal *ACTN3* gén pomenovanie „gén pre rýchlosť“. Tento prehľadový článok prináša informácie o α -aktiníne-3, mechanizme jeho deficiencie a jej potenciálnych výhodách či nevýhodách pri určitých športových znakoch.

Kľúčové slová: ACTN3, α -aktinín-3, R577X, športový výkon

ACTN3: 'The gene for speed'

p. R577X variant in *ACTN3* gene is one of the most studied and replicated variants associated with the predisposition for sport performance. Due to the formation of premature stop codon in the synthesis of α -actinin-3 encoded by this gene, this protein is completely absent in the contractile apparatus of fast-twitch muscle fibers resulting in their transformation to slow-twitch fibers. This shift is accompanied with the changes in the structure, metabolism, signaling as well as calcium handling. Research focused on studying the effect of α -actinin-3 deficiency on sport performance in athletes, and non-athletic population revealed a significantly lower frequency of XX genotype in elite sprinters and power athletes suggesting that this genotype is not suitable for rapid and powerful muscle contractions. Therefore, the *ACTN3* gene got the name 'gene for speed'. This review provides information about α -actinin-3, the mechanism of its deficiency and the potential advantages and disadvantages in certain sport-associated traits.

Keywords: ACTN3, α -actinin-3, R577X, sport performance

NewsLab, 2019; roč. 10 (1): 42 – 46

Úvod

Športový výkon u človeka má sčasti genetické pozadie, pričom genetika vplyva z 30 % až 80 %, ale i environmentálne pozadie, ako je výživa, fyzická aktivita, rasová príslušnosť, pohlavie a vek. Počas posledných desaťročí sa výskum v oblasti športu sústredil na objasnenie vplyvu genetickej predispozície na športový výkon, čo viedlo k identifikácii množstva kandidátnych génov asociovaných s rozličnými športovými znakmi. Jedným z najštudovanejších a najlepšie replikovaných variantov asociovaných s výkonom kostrových svalov je p. R577X variant v *ACTN3* géne kódujúcom štruktúrally svalový proteín α -aktinín-3⁽¹⁾.

α -aktinínová génová rodina

α -aktinín-3 patrí medzi α -aktiníny, jednu z najkonzervovanejších génových rodín s dôležitou funkciou v rámci evolúcie, počas ktorej dochádzalo k formovaniu kontraktilného systému nevyhnutného na bunkové procesy, ako je cytokinéza, pohyblivosť buniek a kontrakcia svalstva⁽²⁾. Sú to dimérne proteíny spájajúce aktínové bielkoviny kontraktilného aparátu svalových vlákien. U cicavcov dochádza k expresii štyroch typov α -aktinínových izoform kódovaných génmi

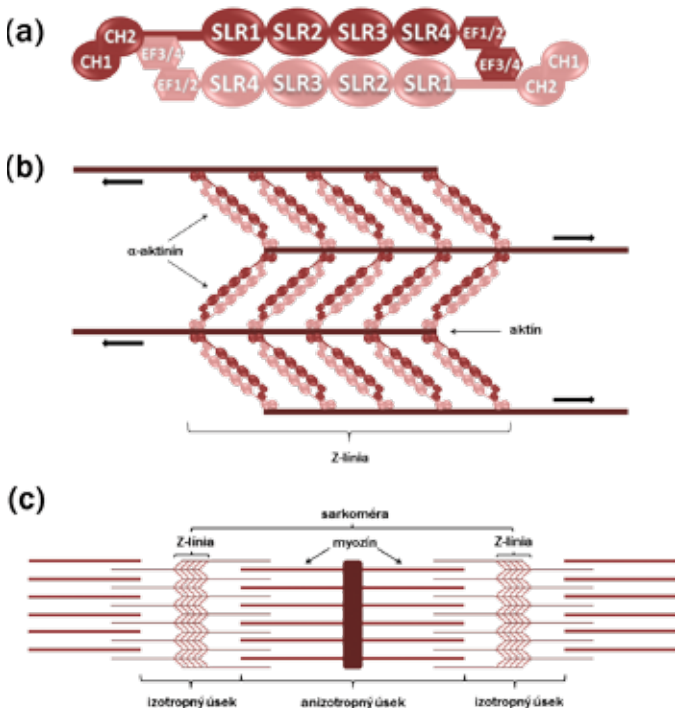
ACTN1-4 s odlišnými biochemickými vlastnosťami a rozdielnymi miestami expresie⁽³⁾. U človeka sú prítomné tri izoformy α -aktinínov, z nich dve, α -aktinín-2 a α -aktinín-3 kódované génmi *ACTN2* a *ACTN3*, sa podieľajú na stavbe svalového vlákna⁽⁴⁾. Nachádzajú sa v Z-línii, kde spájajú aktínové filamenty susediacich sarkomér⁽⁵⁾.

α -aktinínové diméry sú usporiadané antiparalelne a pozostávajú z troch domén vykazujúcich vysokú konzervovanosť sekvencií: (i) N-terminálnej domény zloženej z dvoch domén kalponínovej homológie (CH domény, z angl. *calponin-homology*), ktorá je zodpovedná za viazanie aktínových vlákien; (ii) stredovej domény pozostávajúcej zo štyroch opakovaní podobných spektrínu (SLR1-4, z angl. *spectrin-like repeats 1-4*) a (iii) C-terminálnej domény podobnej kalmodulínu s dvomi párami motívov, tzv. *EF-hand* (EF1/2 a EF 3/4)⁽⁶⁾. Väzba aktínu sa uskutočňuje cez CH1 doménu, pričom samotná CH2 túto vlastnosť nemá. Schopnosť viazať aktín sa zvyšuje, ak sú obe domény skombinované⁽⁷⁾. Štruktúra α -aktinínu a jeho lokalizácia v sarkomére je schematicky znázornená na obrázku 1.

U ľudí sa vyskytujú tri typy vlákien kostrových svalov: typ I, IIA a IIB, ktoré sa odlišujú obsahom glykogénu, lipidov, myoglobínu a mitochondrií. Vlákna I. typu sa vyznačujú

pomalým časom kontrakcie a sú rezistentné proti únavu. Vlákna II. typu majú, naopak, rýchly a krátky čas kontrakcie a ich motorické jednotky sú v porovnaní s pomalými vláknami náchylnejšie na únavu⁽⁸⁾. Vlákna typu I a IIA sú oxidatívne a využívajú ako zdroj energie pyruvát, ktorý je oxidovaný v mitochondriách, preto majú v porovnaní s rýchlymi vláknami podstatne viac mitochondrií, generujú však oveľa menej sily na kontrakciu svalu. Rýchle glykolytické vlákna typu IIB majú vysoký podiel glykogénu, ktorého anaeróbnou glykolýzou je produkované ATP slúžiace ako zdroj energie ATP na kontrakciu svalu⁽⁹⁾. Zatiaľ čo α -aktinín-2 je exprimovaný v srdcovom svale a kostrových svalových vláknach, α -aktinín-3 sa exprimuje výlučne v rýchlych svalových vláknach (všetky IIB typy a približne v 50 % typu IIA), ktoré sú zodpovedné za generovanie sily pri vysokej rýchlosti. Hoci sú si tieto izoformy veľmi podobné, rozdielny vzor ich expresie naznačuje rozdielne funkcie vo svalovom vlákne^(10,11,12). Prehľad rozdielov medzi jednotlivými typmi svalových vlákien je uvedený v **tabuľke 1**.

Obrázok 1. Štruktúra a lokalizácia α -aktinínu v sarkomere. (a) Domény antiparalelného diméru α -aktinínu: N-terminálne CH1 a CH2 domény zodpovedné za viazanie aktínových vlákien, centrálna časť pozostávajúca zo štyroch SLR opakovaní a C-terminálne EF-hand domény. (b) Usporiadanie α -aktinínových dimérov Z-línií a ich viazanie aktínu. (c) Schematické znázornenie lokalizácie Z-línie v rámci sarkoméry svalového vlákna. Prevzaté od Houweling a kol. (2018).



Tabuľka 1. Rozdiely medzi jednotlivými typmi svalových vlákien

Typ svalových vlákien	I. typ	IIA typ	IIB typ
	pomalé	pomalé, asi 50 % rýchle	rýchle
Expresia α -aktinínu	α -aktinín-2	α -aktinín-2, asi v 50 % vláknach i α -aktinín-3	α -aktinín-3
Miera unaviteľnosti	rezistentné proti únave	rezistentné proti únave	náchylné na únavu
Metabolizmus	oxidatívny	oxidatívny	glykolytický
Obsah mitochondrií	vysoký	vysoký	nízky
Obsah glykogénu	nízky	nízky	vysoký

α -aktinín-3

α -aktiníny sa vďaka svojej lokalizácii, funkcii a vysokej evolučnej konzervovanosti stali vhodnými kandidátmi na identifikáciu kauzatívnych mutácií asociovaných s muskulárnymi dystrofiami u ľudí. V roku 1996 North a Beggs uviedli, že deficiencia α -aktinínu-3 je asociovaná s kongenitálnou muskulárnou dystrofiou a že táto deficiencia by mohla byť markerom tohto ochorenia v podskupine pacientov⁽¹⁰⁾. Neskôr sa však ukázalo, že ide buď o sekundárny jav, alebo nezávislý fenomén, ktorý nemá s týmto ochorením absolútne žiadnu súvislosť. Táto deficiencia bola tiež nájdená u pacientov s rozličnými typmi muskulárnej dystrofie, bola však vylúčená väzbovou analýzou, prípadne bola detegovaná aj u pacientov, u ktorých už bola kauzatívna mutácia identifikovaná⁽¹³⁾.

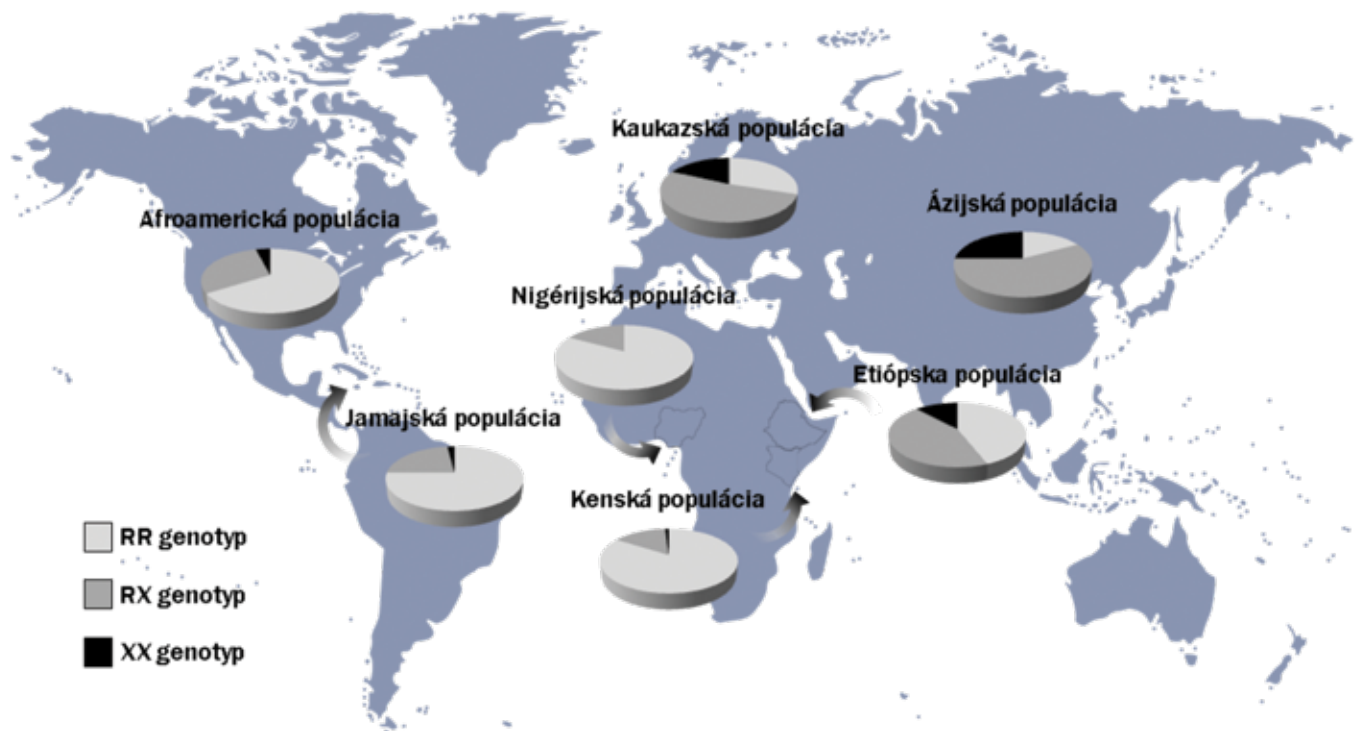
Mutácie v α -aktiníne-3 ako jedinom z rodiny ľudských α -aktinínov nie sú asociované so žiadnou patológiou, a to pravdepodobne z dôvodu kompenzácie jeho deficiencie α -aktinínom-2. Bola v ňom identifikovaná jediná mutácia NM_001104.3(ACTN3):c.1729C>T;p. Arg577Ter (p. R577X). Ide o jednonukleotidovú zmenu cytozínu za tymín, ktorá spôsobuje vznik predčasného stop kodónu, čo v konečnom dôsledku vedie k úplnej absencii α -aktinínu-3⁽¹⁴⁾. Táto zmena nevedie k patologickému fenotypu, čo naznačuje aj frekvencia výskytu minoritnej alely X, pričom sa predpokladá, že nositeľom XX genotypu je približne 1,5 miliardy ľudí. XX genotyp sa najčastejšie vyskytuje v ázijskej a kaukazskej populácii, kde sú jeho frekvencie 25 % a 18 %, v etiópskej kontrolnej neatletickej populácii je to 12 %, v afroamerickej 4 %, jamajskej 2 % a v kenskej iba 1 %^(15,16). V nigérijskej populácii sa XX genotyp nevyskytoval ani v testovanej neatletickej skupine, ani u vrcholových športovcov⁽¹⁵⁾. Frekvencie genotypov p.R577X sú graficky znázornené na obrázku 2.

Zvýšená frekvencia X alely v niektorých populáciách naznačuje pozitívnu selekciu tejto alely ako výsledok adaptácie na nižšiu teplotu okolia s obmedzeným zdrojom potravy⁽¹⁷⁾, keďže najčastejšie sa tento genotyp vyskytuje v severných oblastiach s nižšími priemernými ročnými teplotami a zníženou diverzitou druhov⁽¹⁸⁾. Zároveň je to jeden z mála *loss-of-function* variantov, ktoré sa v populácii udržali pomocou pozitívnej selekcie vplyvom migračnej expanzie moderných ľudí z Afriky do severnejších častí pred 40 000 až 60 000 rokmi⁽¹⁷⁾.

Zmeny v α -aktinín-3 deficientných svaloch

MacArthur a kol. (2008) využili na štúdium mechanizmu deficiencie α -aktinínu-3 Actn3 KO myšací model, ktorého fenotyp rekapituluje fenotyp navrhnutý asociačnými štúdiami u ľudí, pričom potvrdili dovedy publikované efekty ako zníženie sily v kostrových svaloch, zvýšený vytrvalostný výkon a rýchlejšie zotavenie z únavy navodenej kontrakciami svalov pri športovom výkone v porovnaní s divým typom myší.

Obrázok 2. Grafické znázornenie frekvencií jednotlivých genotypov variantu p. R577X v ACTN3 géne v testovaných populáciách. Genotypové frekvencie boli prevzaté od Yang a kol. (2007) a Scott a kol. (2010).



Keďže α -aktiníny všeobecne interagujú s množstvom cytoskeletálnych, sarkomérnych, signálnych a metabolických proteínov, v dôsledku absencie α -aktinínu-3 dochádza k nevyhnutným zmenám vo funkcii svalov na viacerých úrovniach, a to na štruktúrnej, metabolickej, signalizačnej úrovni, a tiež pri spracovávaní vápnika⁽¹⁹⁾.

U Actn3 KO myši bola absentujúca expresia α -aktinínu-3 kompenzovaná zvýšenou tvorbou α -aktinínu-2, pričom rýchle svalové vlákna boli transformované na pomalé, pri ktorých prevažujúcim fenotypom bola redukcia svalovej hmoty v priezovej oblasti, zmenené kontraktívne vlastnosti svalu a zmena metabolizmu z anaeróbného glykolytického na aeróbný oxidatívny, vplyvom čoho dochádza k zvýšenému uskladňovaniu glykogénu a zvýšenej aktivite oxidatívnych mitochondriálnych enzýmov. Predpokladá sa, že práve vďaka týmto zmenám, postihujúcim veľkosť svalu a jeho metabolizmus, keď dochádza k posunu k „energeticky výhodnejšej“ forme, dochádza k zvýšenému vytrvalostnému výkonu a efektívnejšej regenerácii svalov⁽¹⁹⁾.

Absenciou α -aktinínu-3 dochádza k zrušeniu jeho interakcie s množstvom proteínov Z-línie ako myotilín, titín, nebulín, dystrofín a β -integrín, vplyvom čoho nastáva zmena kontraktívnych vlastností Actn3 KO svalu. Proteíny ZASP, myotilín, desmín a γ -filamín sú nadregulované a v prípade myotilínu a desmínu môže dochádzať k ich agregácii, pričom obe tieto zmeny naznačujú aktívnu remodeláciu týchto deficientných svalov a tiež zvýšenú náchylnosť na poškodenie⁽¹⁹⁾. Nevyhnutný je však ďalší výskum zameraný na stanovenie úlohy α -aktinínu-3 pri oprave a remodelácii svalstva.

Rýchle glykolytické svalové vlákna využívajú ATP generované štiepením glykogénu, kde glukóza je konvertovaná na laktát pomocou enzýmu laktátdehydrogenáza (LDH) ako

zdroj energie na rapidne a energetické svalové kontrakcie. Vplyvom absencie α -aktinínu-3 dochádza k zmene na pomalé svalové vlákna, ktoré ako zdroj energie využívajú oxidáciu pyruvátu z glukózy cez cyklus kyseliny citrónovej, mitochondriálny elektrón-transportný reťazec a oxidáciu mastných kyselín. U Actn3 KO myši dochádza k zvýšenej regulácii mitochondriálnych dráh, redukcii LDH a akumulácii glykogénu, čo je kľúčovou vlastnosťou α -aktinín-3 deficientných svalových vlákien u myši aj ľudí^(17,19).

Myši deficientné na kalsarcín-2 vykazovali podobný fenotyp ako Actn3 KO myši. α -aktinín-2, ktorý je v dôsledku absencie α -aktinínu-3 upregulovaný, sa viaže na kalsarcín-2, pričom tento jav bol potvrdený aj u ľudí. Kalsarcín-2 je exprimovaný v rýchlych svalových vláknach, kde je jeho úlohou inhibícia kalcineurínu, čo je serín-treonín-fosfatáza dependentná od kalcia/kalmodulínu, ktorá sprostredkováva transkripciu pomalých oxidatívnych svalových vlákien. Deficiencia kalsarcínu-2 ruší túto inhibíciu a umožňuje spustenie transkripcie, čo vedie k fenotypu charakterizovaného zvýšenou vytrvalostnou kapacitou a posunom k pomalšiemu metabolizmu⁽²⁰⁾.

Zmeny v spracovaní vápnika ako nástroj pozitívnej selekcie

Vo svaloch prebieha spracovanie vápnika v sarkoplazmatickom retikule (SR). V porovnaní s divým typom myši u Actn3 KO myši bolo detegované troj- až štvornásobne zvýšené uvoľňovanie vápnika a jeho spätné vychytávanie v SR, pričom tieto vlákna boli rezistentnejšie na únavu pre pomalšiu mieru poklesu uvoľňovania vápnika po opakovanej stimulácii svalov. U Actn3 KO myši bola zvýšená expresia SR Ca^{2+} ATPázy 1 (SERCA1) a SR Ca^{2+} pufrujúcich proteínov kalsekvestrín a sarkolumenín. Vplyvom nadexpresie SERCA1 kanálov

dochádza k nadmernému úniku vápnika zo SR, ktorého časť je následne využitá v mitochondriách, kde zvyšuje aktivitu mitochondriálnych enzýmov. Tie môžu byť tiež stimulované kalcineurínom, ktorý bol uvoľnený z inhibície kalsarcínom-2 vplyvom nadregulácie α -aktinínu-2. Zvýšená aktivita mitochondriálnych enzýmov vedie k produkcii ATP, čo zvyšuje rezistenciu svalov proti únave. Nadmerný únik vápnika tiež vyžaduje jeho zvýšené pumpovanie SERCA1 kanálmi späť do SR, pričom na tomto transporte sa v lúmene SR podieľajú aj kalsekvestrín a sarkolumenín. Toto spätné vychytávanie spôsobuje zvýšenú hydrolyzu ATP, ktoré je vyžadované SERCA1 na jeho fungovanie, pričom dochádza ku generovaniu metabolického tepla vo svaloch. Head a kol. (2015) navrhli, že tento posun od glykolytického metabolizmu k výkonnejšej aeróbnej dráhe generujúcej teplo ako vedľajší produkt je možným vysvetlením pozitívnej selekcie XX genotypu v populácii. Počas migrácie moderných ľudí do chladnejších eurázijských klimatických podmienok sa dokázali α -aktinín-3 deficientní jedinci lepšie aklimatizovať, čo im poskytovalo výhodu na prežitie v chladnom prostredí⁽²¹⁾.

ACTN3 a šport

Množstvo výskumov bolo zameraných na štúdium vplyvu deficiencie α -aktinínu-3 na športový výkon športovcov i bežnej neatletickej populácie. V porovnaní s bežnou populáciou bol XX genotyp výrazne podreprezentovaný u vrcholových šprintérov a silových atlétov. Žiaden olympijský víťaz v silovej ani šprintárskej disciplíne neniesol XX genotyp, čo nasvedčovalo tomu, že tento genotyp nebol vhodný pre rýchle a výkonné svalové kontrakcie, čo bolo replikované vo viacerých štúdiách a metaanalýzách zahŕňajúcich elitných športovcov^(22,23). Z tohto dôvodu bol ACTN3 gén pomenovaný „rýchlostný gén“. Nízka frekvencia tohto genotypu u šprintérov koreluje so zisteniami MacArthura a kol. (2008), ktorí štúdiom na myšacom modeli zistili, že Actn3 KO svaly vykazujú dlhší, polovičný čas relaxácie než svaly exprimujúce α -aktinín-3, čo by pre aktivity ako šprint, ktoré vyžadujú rýchle repetitívne kontrakcie, bolo obmedzujúce⁽¹⁹⁾. Naopak, u elitných vytrvalostných atlétov boli zistené vyššie frekvencie výskytu genotypu XX, signifikantnosť tejto asociácie však nebola potvrdená. Niektoré výskumy uvádzajú, že zvýšená frekvencia tohto genotypu u vytrvalostných atlétov nebola zistená alebo bola jeho frekvencia dokonca podreprezentovaná v porovnaní s kontrolnou netrénovanou populáciou^(23,24).

Vyššia predispozícia jedincov s genotypom RR na podanie efektívnejšieho výkonu v rýchlostných a silových športových disciplínach môže byť tiež spojená s lepšou odpoveďou na silový tréning. Úloha α -aktinínu-3 pri generovaní vysoko-intenzívnej svalovej kontrakcie bola potvrdená aj v populácii nešportovcov, keď netrénovaní jedinci nesúci RR genotyp vyvinuli vyššiu silu než tí s XX genotypom^(23,24).

Vplyv deficiencie α -aktinínu-3 bol tiež skúmaný v súvislosti s poškodením svalov, ktoré bolo navodené cvičením, kedy dochádza k mechanickému poškodeniu svalových vlákien a následne k zápalovej reakcii. Výsledky výskumov však boli inkonzistentné. Niektoré štúdie zistili u jedincov s XX genotypom vyššie koncentrácie zápalových markerov v krvi, čo by naznačovalo protektívnu úlohu α -aktinínu-3. Iné výskumy nenašli žiadnu spojitosť medzi X alelou a poškodením svalov počas cvičenia⁽²³⁾. Podľa recentnejších štúdií prítomnosť α -aktinínu-3 môže poskytovať štruktúrnu výhodu v kostrovom svaloch spolu s inými dedičnými faktormi, ktorých interakciou dochádza k redukcii poškodenia svalových vlákien pri tréningu^(23,25).

Predpokladá sa, že okrem poškodenia svalov pri cvičení môže mať genotyp ACTN3 vplyv aj na zranenia svalov, ligamentov a kĺbov, ktoré môžu nastať vplyvom dysfunkcie kapacity svalu držať kĺb počas cvičenia, prípadne pre obmedzený rozsah pohybu kĺbu vplyvom flexibility svalov^(23,24). Vzhľadom na nejednoznačné výsledky štúdií vplyv deficiencie α -aktinínu-3 na uvedené znaky musí byť ešte objasnený. Okrem rýchlych svalových vlákien je α -aktinín-3 tiež exprimovaný v osteoblastoch. Jedinci nesúci XX genotyp mali redukovanú kostnú minerálnu hustotu⁽²⁶⁾, čo naznačuje, že tento genotyp by mohol byť asociovaný s náchylnosťou na zranenia kostí počas tréningu, doteraz však žiadna spojitosť nebola dokázaná.

Limitácie, pre ktoré sú výsledky štúdií nejednoznačné, spočívajú najmä vo veľkosti testovanej skupiny, keď je počet testovaných subjektov v skupine príliš nízky, v zahrnutí oboch pohlaví v rámci jednej testovanej skupiny, a taktiež v rozdieloch medzi kohortami, keď sú testovaní netrénovaní jedinci i profesionálni športovci z rôznych disciplín. Vo všeobecnosti však výsledky naznačujú, že jedinci nesúci genotyp XX sú náchylnejší na poškodenie svalov počas excentrických typov cvikov a vytrvalostných cvičení, pri ktorých sa používajú závažia. Majú tiež vyššiu pravdepodobnosť zranenia, nižšie hladiny minerálnej hustoty kostí a nižšie hodnoty sily svalov (prehľad rozdielov je uvedený v **tabuľke 2**). U myší bol genotyp XX asociovaný s vyššou výkonnostnou kapacitou, čo však u ľudí potvrdené nebolo^(23,24).

Záver

Z doposiaľ publikovaných štúdií ACTN3 génu je zjavné, že tento polymorfizmus môže ovplyvňovať množstvo iných znakov než iba predispozíciu na silové alebo vytrvalostné športové aktivity, a to zotavenie po cvičení, riziko poranenia svalov, ligamentov, kĺbov a kostí a tiež adaptáciu na tréning a regeneráciu po športovom výkone, čo naznačuje, že ACTN3 je viac ako len „rýchlostný gén“. Informácia o svojej genetickej predispozícii umožňuje športovcovi personalizovať tréningový plán, jeho intenzitu a zameranie, a teda i maximalizovať jeho výkon.

Tabuľka 2. Porovnanie športových znakov asociovaných s úplnou expresiou (RR genotyp) alebo absenciou (XX genotyp) α -aktinínu-3

R577X genotyp	RR genotyp	XX genotyp
Predispozícia na športové aktivity	silové a rýchlostné športy	vytrvalostné športy
Sila svalov	vyššia	redukovaná
Úloha pri poškodení svalov, ligamentov, kĺbov a kostí	potenciálne protektívna úloha pred zraneniami	potenciálna náchylnosť na zranenia

LITERATÚRA

1. Garton FC, North KN. The Effect of Heterozygosity for the ACTN3 Null Allele on Human Muscle Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48(3): 509-520.
2. Murphy AC, Young PW. The actinin family of actin cross-linking proteins - a genetic perspective. *Cell Biosci* 2015; 5: 49.
3. Kao HY. The actinin family proteins: biological function and clinical implications. *Cell Biosci* 2015; 5: 48.
4. Beggs AH, Byers TJ, Knoll JH, et al. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J Biol Chem* 1992; 267(13): 9281-9288.
5. Gautel M. The sarcomeric cytoskeleton: who picks up the strain? *Curr Opin Cell Biol* 2011; 23(1): 39-46.
6. Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. The structure and function of alpha-actinin. *J Muscle Res Cell Motil* 1989; 10(4): 280-289.
7. Gimona M, Winder SJ. Single calponin homology domains are not actin-binding domains. *Curr Biol* 1998; 8: R674-R675.
8. Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2000; 73(2-4): 195-262.
9. Sanchez B, Li J, Bragos R, et al. Differentiation of the intracellular structure of slow-versus fast-twitch muscle fibers through evaluation of the dielectric properties of tissue. *Phys Med Biol* 2014; 59(10): 2369-2380.
10. North KN, Beggs AH. Deficiency of a skeletal muscle isoform of alpha-actinin (alpha-actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 229-235.
11. Mills M, Yang N, Weinberger R, et al. Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum Mol Genet* 2001; 10(13): 1335-1346.
12. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003; 73(3): 627-631.
13. Vainzof M, Costa CS, Marie SK, et al. Deficiency of alpha-actinin-3 (ACTN3) occurs in different forms of muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1997; 28: 223-228.
14. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet* 1999; 21: 353-354.
15. Yang N, MacArthur DG, Wolde B, et al. The ACTN3 R577X polymorphism in East and West African athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(11): 1985-1988.
16. Scott RA, Irving R, Irwin L, et al. ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(1): 107-112.
17. MacArthur DG, Seto JT, Raftery JM, et al. Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nat Genet* 2007; 39: 1261-1265.
18. Friedlander SM, Herrmann AL, Lowry DP, et al. ACTN3 allele frequency in humans covaries with global latitudinal gradient. *PLoS ONE* 2013; 8: e52282.
19. MacArthur DG, Seto JT, Chan S, et al. An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between alpha-actinin-3 deficiency and human athletic performance. *Hum Mol Genet* 2008; 17(8): 1076-1086.
20. Seto JT, Quinlan KG, Lek M, et al. ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling. *J Clin Invest* 2013; 123: 4255-4263.
21. Head SI, Chan S, Houweling PJ, et al. Altered Ca²⁺ kinetics associated with alpha-actinin-3 deficiency may explain positive selection for ACTN3 null allele in human evolution. *PLoS Genet* 2015; 11(2): e1004862.
22. Eynon N, Hanson ED, Lucia A, et al. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports Med* 2013; 43: 803-817.
23. Del Coso J, Hiam D, Houweling P, et al. More than a „speed gene“: ACTN3 R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries. *Eur J Appl Physiol* 2018.
24. Pickering C, Kiely J. ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Front Physiol* 2017; 8: 1080.
25. Del Coso J, Valero M, Salinero JJ, et al. Optimum polygenic profile to resist exertional rhabdomyolysis during a marathon. *PLoS One* 2017; 12(3): e0172965.
26. Yang N, Schindeler A, McDonald MM, et al. alpha-Actinin-3 deficiency is associated with reduced bone mass in human and mouse. *Bone* 2011; 49(4): 790-798.
27. Houweling P, Papadimitriou I, Seto J, et al. Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p. Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing, and disease. *Hum Mutat* 2018; 39(12): 1774-1787.

Mgr. Martina Pečimonová

Geneton, s. r. o.

Ilkovičova 8, 841 04 Bratislava

e-mail: martina.pecimonova@geneton.sk