



# ACTN3 R577X 多态性影响骨骼肌功能的 分子机制探究

## Molecular Mechanism of ACTN3 R577X Polymorphism Influences Skeletal Muscle Function

荆文, 陈琦, 李传芬\*

JING Wen, CHEN Qi, LI Chuanfen\*

**摘要:** ACTN3 基因常见的无义多态性(rs1815739, R577X)导致全球超过15亿人快肌纤维缺失 $\alpha$ -辅肌动蛋白-3( $\alpha$ -actinin-3),使其发生功能改变。不同运动项目的优秀运动员 ACTN3 基因型分布频率与普通人群不同,ACTN3 R577X 多态性与运动表现密切相关。为探究 ACTN3 R577X 多态性影响运动能力的分子机制,对 $\alpha$ -辅肌动蛋白结构、ACTN3 R577X 多态性及其与运动能力间的相关性进行了综述。研究发现, $\alpha$ -actinin-3 缺失通过肌纤维蛋白组成、骨骼肌代谢特性、Ca<sup>2+</sup> 释放回收速率和信号传导通路等方面的分子机制影响骨骼肌功能以及 ACTN3 R577X 多态性诱导骨骼肌产生不同适应性进而影响运动表现。

**关键词:** ACTN3 基因; $\alpha$ -辅肌动蛋白-3;基因多态性;骨骼肌功能;遗传选材

**Abstract:** A common null polymorphism of ACTN3 (rs1815739, R577X) causes fast muscle fibers deficiency of  $\alpha$ -actinin-3 protein in more than 1.5 billion people worldwide, resulting in functional changes of fast muscle fibers. The ACTN3 genotype distribution frequency in elite athletes in different sports is different from that in the general population, and ACTN3 R577X polymorphism is closely related to sports performance. In order to explore the molecular mechanism of ACTN3 R577X polymorphism affecting exercise ability, this study reviewed the structure of  $\alpha$ -actinin, the polymorphism of ACTN3 R577X and its correlation with exercise ability. It was found that  $\alpha$ -actinin-3 deficiency influence skeletal muscle function and ACTN3 R577X polymorphism induces different adaptations in skeletal muscle to further affect exercise performance through molecular mechanisms such as muscle fibrin composition, skeletal muscle metabolic characteristics, Ca<sup>2+</sup> release and recovery rate and signal transduction pathway.

**Keywords:** ACTN3;  $\alpha$ -actinin-3; gene polymorphism; musculoskeletal function; heredity selection

**中图分类号:**G804.2 **文献标识码:**A

ACTN3 被称为速度基因,其编码的 $\alpha$ -辅肌动蛋白-3( $\alpha$ -actinin-3 蛋白)仅表达于人 II 型快肌纤维,是 Z 线的主要成分,用于锚定细肌丝,并与许多参与代谢和信号传导的蛋白相互作用。人类骨骼肌 ACTN3 基因中一个常见的无义多态性(rs1815739, R577X)导致全世界超过 15 亿人骨骼肌快肌纤维缺失 $\alpha$ -actinin-3 蛋白(Wyckelsma et al., 2021)。ACTN3 R577X 多态性与优秀运动员运动表现密切相关,RR 基因型个体在运动中表现出更高的速度/力量水平,可能对速度和力量训练具有更好的适应性(时吉朋,2021;John et al., 2020),而 XX 基因型个体骨骼肌能够更好地适应耐力训练,运动能力的差异可能与不同的 ACTN3 基因型表现出的骨骼肌功能差异以及对运动刺激的不同适应有关。

相关研究从不同国家、种族、人群、运动项目角度分析 ACTN3 R577X 多态性与力量/速度和耐力运动能力间的相关性,尝试利用该多态性为运动员选材提供指导(陈文佳等,

### 第一作者简介:

荆文(1980-),男,副教授,博士,主要研究方向为运动能力与基因的关系,E-mail:jingwen@sdu.edu.cn。

### \*通信作者简介:

李传芬(1983-),女,讲师,博士,主要研究方向为运动能力与基因的关系,E-mail:lichuanfenvip@163.com。

### 作者单位:

山东师范大学,山东 济南 250014  
Shandong Normal University, Jinan  
250014, China.

2021; 贾松竹, 2019; 李燕春等, 2021; 亓朔等, 2021; 周桐希, 2018; Clos et al., 2021; Wei, 2021)。已有研究多聚焦于筛选与运动能力相关的特定基因变异, 而观察到的遗传变异和特定表型之间是否存在因果关系, 还需要进行机制和功能研究进一步确定变异如何在分子水平上发挥作用。*ACTN3* R577X 多态性与运动能力间是否存在因果关系, 运动能力的差异是否由不同基因型导致, 以及产生差异的分子机制尚未达成共识。基于此, 本研究关注于  $\alpha$ -actinin-3 的结构、功能和生理作用, 以及  $\alpha$ -actinin-3 的不同表达水平影响骨骼肌功能的分子机制, 进一步阐释 *ACTN3* R577X 的多态性与运动能力间的关系。

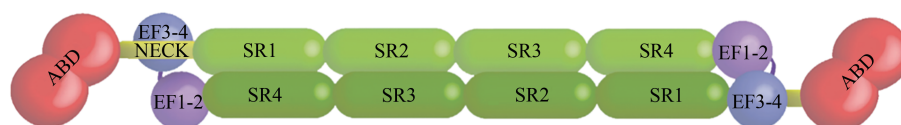


图 1  $\alpha$ -actinin 二聚体结构域 (de Almeida Ribeiro Jr et al., 2014)

Figure 1.  $\alpha$ -actinin Dimer Domain (de Almeida Ribeiro Jr et al., 2014)

注: 红色部分为 N 端肌动蛋白结合结构域 (actin-binding domain, ABD); 黄色部分为颈部 (neck); 绿色部分为血影蛋白样重复 (spectrin-like repeats; SR1~SR4); 紫色部分为 EF 手基序的 C 端钙调蛋白样结构域 (calmodulin-like domain, CAMD; EF1-2); 蓝色部分为 EF3-4。

人的 *ACTN2* 基因定位于染色体 1q43, 含 23 个外显子, 而 *ACTN3* 基因定位于染色体 11q13.2, 含 22 个外显子, 两者有 80% 的序列相同,  $\alpha$ -actinin-2 和  $\alpha$ -actinin-3 可以在体内和体外形成同源二聚体, 表明其结构和功能具有相似性 (Beggs et al., 1992)。但  $\alpha$ -actinin-2 和  $\alpha$ -actinin-3 具有不同的表达特征,  $\alpha$ -actinin-2 表达于所有骨骼肌肌纤维中, 而  $\alpha$ -actinin-3 仅表达于 II 型肌纤维 (Mills et al., 2001)。结构和分布差异表明两者在骨骼肌中具有不同的生理作用 (Lee et al., 2016)。 $\alpha$ -actinin-2 在各种运动中发挥重要作用, 而  $\alpha$ -actinin-3 可能与快速肌肉力量有关 (MacArthur et al., 2007b)。

## 2 *ACTN3* R577X 多态性

North 等 (1999) 鉴定了 *ACTN3* 基因一个常见的终止密码子多态性 (rs1815739, C1747T, R577X), 即 16 号外显子第 1747 位碱基存在 C>T 多态性, 使编码第 577 位氨基酸的密码子发生 CGA (编码精氨酸) 到 TGA (终止密码子) 的突变。X 等位基因纯合 (XX) 个体在 II 型肌纤维中不能表达  $\alpha$ -actinin-3, 通过升高  $\alpha$ -actinin-2 的表达弥补  $\alpha$ -actinin-3 的缺失 (Seto et al., 2011a), 使肌纤维具有不同的收缩特性, 生理功能发生改变。全球约 1/5 的人口具有 XX 基因型 (MacArthur et al., 2007b), 虽尚未发现  $\alpha$ -actinin-3 缺乏导致肌肉疾病, 但已有研究表明, 可能会影响肌肉生理功能 (Alfred et al., 2011)、个体健康 (Broos et al., 2015)。尽管  $\alpha$ -actinin-2 与  $\alpha$ -actinin-3 结构相近, 但在与其他蛋白质

## 1 $\alpha$ -actinin

$\alpha$ -actinin 属于血影蛋白超家族, 是一种超过 200 kDa 的反向平行同源二聚体, 包括 N 端肌动蛋白结合结构域 (actin-binding domain, ABD)、4 个血影蛋白样重复 (spectrin-like repeats, SRs) 组成的中心结构域和一个具有 2 对 EF 手基序的 C 端钙调蛋白样结构域 (calmodulin-like domain, CAMD),  $\alpha$ -actinin 通过 ABD 与肌动蛋白结合 (图 1)。 $\alpha$ -actinin 有 4 个亚型 ( $\alpha$ -actinin-1/2/3/4), 其中  $\alpha$ -actinin-2 和  $\alpha$ -actinin-3 分别由 *ACTN2* 基因和 *ACTN3* 基因编码, 在骨骼肌中表达, 是定位于肌小节 Z 线的主要结构成分, 锚定肌动蛋白构成的细肌丝, 维持肌丝的空间关系, 并与许多参与代谢和信号传导的蛋白相互作用 (Beggs et al., 1992)。

的相互作用上的细微差异可能是影响肌肉功能的主要原因 (Lee et al., 2016)。

研究发现, *ACTN3* R577X 多态性可能起源于人类和黑猩猩发生谱系分离后, 或者该多态性在非人灵长类动物中出现频率极低 (Mills et al., 2001)。在人类基因组中, 较难找到具有积极选择特征的单基因功能缺失变异, 但 *ACTN3* 缺失突变在进化过程中经历了强烈的积极选择, 在食物稀缺和气候寒冷的地方可能更具生存优势。研究发现, *ACTN3* XX 基因型的分布频率呈现区域特征, 随着与非洲距离的增加而增加 (Amorim et al., 2015), 肯尼亚人和尼日利亚人约为 1%, 牙买加人和非裔美国人约为 3%, 埃塞俄比亚人约为 11%, 高加索人约为 18%, 亚洲人约为 25% (MacArthur et al., 2008; Scott et al., 2010; Yang et al., 2007)。X 等位基因频率在不同区域的人群中有显著差异, 可能受到环境温度的影响 (Lee et al., 2016)。生活在寒冷环境的人群中, XX 基因型出现的频率相对较高, 这可能与 X 等位基因具有更高的代谢效率有关 (MacArthur et al., 2007b, 2008), 可能为代谢节俭型等位基因 (MacArthur et al., 2004), 有利于个体在食物资源稀缺的环境中生存 (Amorim et al., 2015)。

## 3 *ACTN3* R577X 多态性与运动能力密切相关

Yang 等 (2003) 发现, 在优秀短跑运动员中 *ACTN3* R577X 多态性和运动能力之间呈显著相关, 与未受过训练的健康人群相比, 优秀短跑运动员 RR 基因型频率更高

(50% vs 30%),RX和XX基因型频率更低,分别为45% vs 52%和6% vs 18%,35名优秀女子短跑运动员(7名参加过奥运会)中没有XX基因型。优秀耐力运动员的XX基因型频率略高(24% vs 18%)。后续研究证实了R等位基因在速度/力量为主的不同运动项目优秀运动员中的高频率分布(陈文佳等,2021;李燕春等,2016;亓朔等,2021;Cięszczyk et al.,2011;Clos et al.,2021;Eynon et al.,2009;Papadimitriou et al.,2008,2016;Wei,2021;Yang et al.,2017)。而携带X等位基因或RX基因型人群更适合从事耐力运动项目(李燕春等,2021)。Meta分析发现,RR基因型和R等位基因与速度力量素质以及优秀运动员的运动能力显著相关(杨贤罡等,2011;McAuley et al.,2020;Tharabenjasin et al.,2019;Weyerstraß et al.,2018)。

除优秀运动员外,针对普通人群的相关研究也发现,R等位基因对运动能力具有一定影响,未经训练的RR基因型大学生深蹲1RM、卧推1RM、等速伸峰值力的初始水平显著高于RX基因型,RR基因型具有先天力量优势(时吉朋,2021),含R等位基因的大学生Wingate无氧能力测试相对峰值功率显著高于XX基因型(Kikuchi et al.,2014)。未经训练的年轻男性,RR基因型比XX基因型有更强的跳跃能力和更大的握力,而XX基因型的疲劳指数更低,具有更强的抗疲劳能力(Broos et al.,2015)。上述研究表明,特定存在于II型肌纤维中的ACTN3 R577X多态性影响骨骼肌功能,R等位基因有利于短跑等速度和力量运动,X等位基因与较低的肌肉力量和短跑能力有关(John et al.,2020)。ACTN3 R577X多态性可作为预测优秀耐力运动表型的分子标记(魏琦等,2018)。但也有研究发现,ACTN3 R577X基因型与耐力表现之间无显著相关性(张径遂等,2021;Cięszczyk et al.,2011;Mägi et al.,2016)。职业与业余网球运动员中ACTN3 R577X基因型的频率分布相似(Moreno-Pérez et al.,2020)。不同的研究结论可能与运动项目、人群和被试数量等有关,运动表现和运动能力是多因子表型,受环境因素、生活方式、运动训练以及多基因遗传变异影响,单基因遗传变异影响运动表现和运动能力的程度和作用还需进一步科学评估。

#### 4 $\alpha$ -actinin-3 缺失对骨骼肌功能的影响

优秀运动员ACTN3基因型或等位基因频率与普通健康人之间存在显著差异,表明ACTN3 R577X多态性与运动能力显著相关,但ACTN3基因型影响运动能力的机制还需进行验证。为描述 $\alpha$ -actinin-3缺失的表型,探讨 $\alpha$ -actinin-3缺失对骨骼肌功能的影响及可能机制,MacArthur等(2007b)利用同源重组技术,在ACTN3野生型(ACTN3<sup>+/+</sup>)胚胎干细胞中用neo基因标记替换ACTN3外显子2-7,构建ACTN3缺失型(ACTN3<sup>-/-</sup>)小鼠模型(图2)。

根据肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)亚型

的表达不同可将小鼠骨骼肌分为4种纤维类型:I、IIA、IIX和IIB。I型纤维为慢肌纤维,利用氧化代谢产生能量,不易疲劳。IIB肌纤维是快肌纤维,依靠无氧代谢产生能量,负责快速有力的收缩,容易疲劳。小鼠IIB肌纤维表达 $\alpha$ -actinin-3,缺乏 $\alpha$ -actinin-3影响IIB肌纤维和富含IIB肌纤维的肌肉功能。研究发现,与人类不同,小鼠的 $\alpha$ -actinin-2并非在所有的肌纤维中表达(Mills et al.,2001), $\alpha$ -actinin-2是 $\alpha$ -actinin-3缺乏的肌肉中唯一表达的 $\alpha$ -actinin。

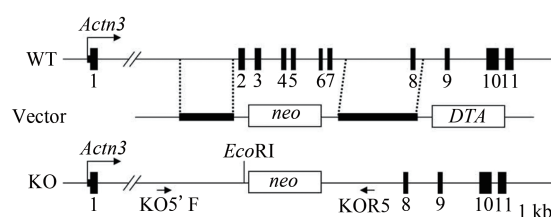


图2 ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠的构建(MacArthur et al., 2007b)

Figure 2. Construction of ACTN3<sup>-/-</sup> Mice

(MacArthur et al., 2007b)

ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠不表达 $\alpha$ -actinin-3,通过上调 $\alpha$ -actinin-2蛋白水平弥补 $\alpha$ -actinin-3的缺失, $\alpha$ -actinin-2由在氧化肌纤维中的优先表达转变为在所有肌纤维中均表达,ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠模拟了人ACTN3 XX基因型的 $\alpha$ -actinin表达。ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠在形态上与同窝ACTN3<sup>+/+</sup>小鼠相似,能形成正常的肌节,未显IIB纤维的大量丢失;但与ACTN3<sup>+/+</sup>小鼠相比,肌肉性能有一定差异,ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠握力减小,耐力提高,II型肌纤维组成的肌肉质量减少,IIB肌纤维直径减小(MacArthur et al.,2007a)。8周龄的ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠比ACTN3<sup>+/+</sup>小鼠跑动距离更远(MacArthur et al.,2007b),但这种差异在16周龄时消失(Seto et al.,2011a)。

#### 5 ACTN3 R577X多态性影响运动诱导骨骼肌产生不同适应

ACTN3 R577X多态性与优秀运动员运动能力密切相关,运动能力差异可能与不同基因型个体对运动刺激产生的不同适应有关。RR基因型个体在速度/力量运动中表现出更高的能力,可能是由于RR基因型与爆发力素质高度相关(杨若愚,2017),具有先天力量优势且对力量训练更敏感(时吉朋,2021),对速度和力量训练有更好地适应(Pickering et al.,2017)。Delmonico等(2007)研究发现,RR基因型男性和女性在进行10周的单侧力量训练后,膝关节伸肌峰值功率比XX基因型组有更大的增加。白人女性经过12周爆发力训练后,RR基因型组比X等位基因携带者最大力量显著提高(Pereira et al.,2013)。ACTN3 XX基因型老年妇女在2年训练后腿部肌肉力量耐力试验效果良好,ACTN3 R577X多态性可能与肌肉力量耐力相关(Romero-Blanco et al.,2020)。也有研究发现,单一基因变异对不同年龄和性别人群最大力量训练

反应影响较小 (Kittilsen et al., 2021)。

研究发现,  $ACTN3^{-/-}$  小鼠对耐力训练能表现出更好地适应, 经过 4 周耐力训练, 16 周龄  $ACTN3^{-/-}$  小鼠跑动距离是未训练的  $ACTN3^{-/-}$  小鼠的 3.3 倍, 而训练后的  $ACTN3^{+/+}$  小鼠跑动距离是未训练的  $ACTN3^{+/+}$  小鼠的 2 倍 (Seto et al., 2013)。运动训练导致纤维类型显著转换, 耐力训练对  $ACTN3^{+/+}$  小鼠股四头肌的肌纤维比例影响极小, 而  $ACTN3^{-/-}$  小鼠股四头肌中 IIB 型肌纤维横截面积减少, IIX 和 IIA 型肌纤维增加, 表明耐力训练导致  $ACTN3^{-/-}$  小鼠股四头肌中快肌纤维有向慢肌纤维转换的倾向 (Seto et al., 2013)。

### 6 $\alpha$ -actinin-3 缺失影响骨骼肌功能的可能机制

对  $ACTN3$  577XX 基因型人群和  $ACTN3^{-/-}$  小鼠的研究

结果表明,  $\alpha$ -actinin-3 缺失能够改变骨骼肌功能, 其原因可能与  $\alpha$ -actinin-2 和  $\alpha$ -actinin-3 结构及功能差异有关。

#### 6.1 通过改变快肌纤维的蛋白组成, 影响骨骼肌收缩特性

$\alpha$ -actinin-3 缺失导致肌肉收缩特性的改变可能与快肌纤维 Z 线处蛋白组成改变及  $\alpha$ -actinin-2、 $\alpha$ -actinin-3 与 Z 线处蛋白相互作用的差异有关。 $\alpha$ -actinin 是 Z 线的主要结构蛋白, 负责将细肌丝锚定在 Z 线上 (图 3) (Del Coso et al., 2019)。 $\alpha$ -actinin-3 仅表达于快肌纤维, 而  $ACTN3$  577XX 基因型人群和  $ACTN3^{-/-}$  小鼠的快肌纤维中  $\alpha$ -actinin-3 缺失和  $\alpha$ -actinin-2 代偿性表达上调, 使快肌纤维的蛋白组成类似慢肌纤维, 由快肌纤维向慢肌纤维转变, 改变了快肌纤维的收缩特性, 使其收缩力量和速度减小, 抗疲劳能力提高。

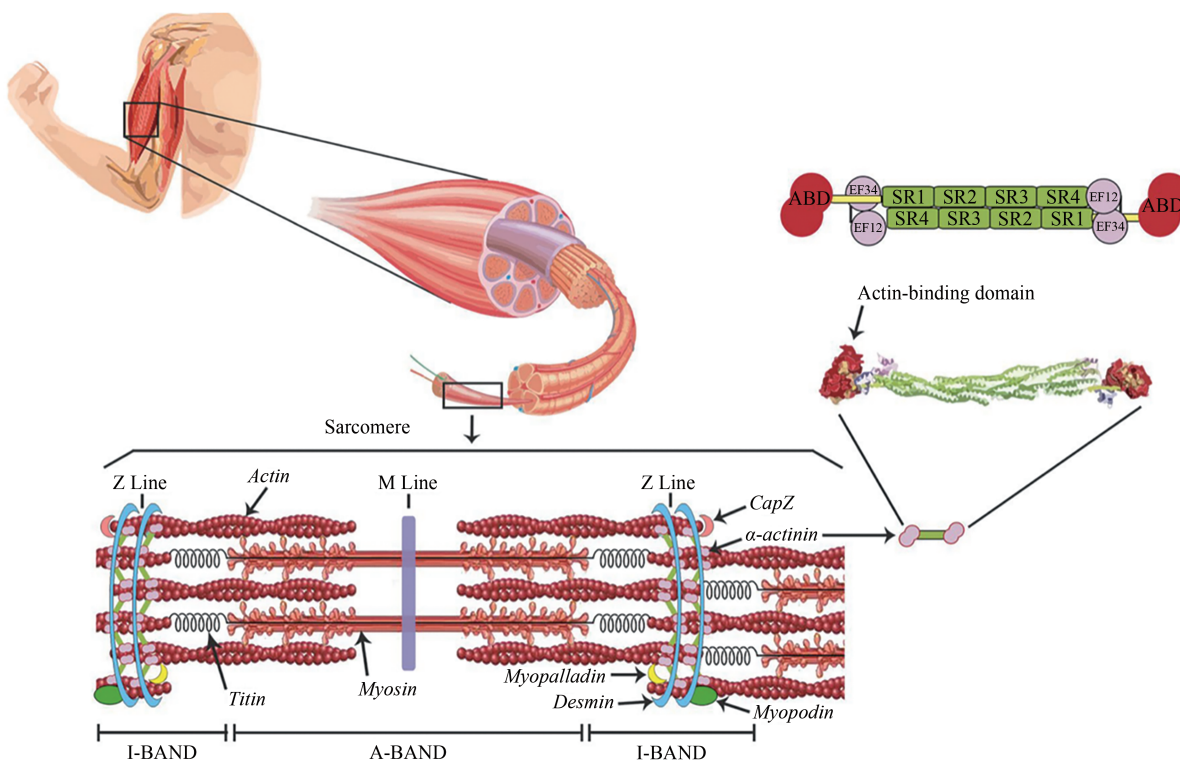


图 3  $\alpha$ -actinin 在骨骼肌中的定位 (Del Coso et al., 2019)

Figure 3. The Localization of  $\alpha$ -actinin in Skeletal Muscles (Del Coso et al., 2019)

在  $\alpha$ -actinin-3 缺失小鼠肌肉中多种 Z 线蛋白在转录和蛋白水平表达上调, 包括 Z 带选择性缝接 PDZ 基序蛋白 (Z-band alternatively spliced PDZ motif protein, ZASP)、肌收缩蛋白 (myotilin)、肌间线蛋白 (desmin) 和  $\gamma$ -细丝蛋白 ( $\gamma$ -filamin)。 $\alpha$ -actinin-3 缺失和  $\alpha$ -actinin-2 上调未导致机体中  $\alpha$ -actinin 总量发生显著变化, 而 ZASP、肌联蛋白 (titin) 和黏着斑蛋白 (vinculin) 等优先与  $\alpha$ -actinin-2 结合 (Seto et al., 2011b)。因此,  $\alpha$ -actinin-3 缺失改变快肌纤维 Z 线的蛋白组成及弹性特性, 为应对  $\alpha$ -actinin-3 缺失,  $\alpha$ -actinin-2 和 Z 线蛋白表达上调, 加之 Z 线蛋白与  $\alpha$ -actinin-2 亲和力较高, 可能导致 Z 线的正常蛋白复合物破坏, 改变  $ACTN3^{-/-}$

小鼠肌肉结构特性, 进而影响收缩特性, 但  $\alpha$ -actinin-3 缺失影响 Z 线蛋白表达的分子机制还有待研究。

#### 6.2 通过降低糖原磷酸化酶活性, 改变骨骼肌代谢特性

$\alpha$ -actinin-3 缺失改变骨骼肌收缩特性, 而骨骼肌收缩特性改变与骨骼肌结构成分和骨骼肌代谢特性改变有关。快肌纤维通常依靠无氧酵解产生 ATP, 慢型肌纤维依靠有氧化产生能量。 $\alpha$ -actinin-3 缺失小鼠的肌肉代谢特性发生显著变化, 参与有氧代谢的线粒体酶活性增加, 参与无氧代谢的酶活性降低 (MacArthur et al., 2007a, 2008; Quinlan et al., 2010)。提示, 在缺失  $\alpha$ -actinin-3 的情况下, 快速糖酵解纤维的代谢从糖酵解途径转向有氧氧

化途径,代谢特性发生快肌纤维向慢肌纤维的转变,而MyHC亚型表达没有变化(MacArthur et al., 2008)。

$\alpha$ -actinin-3 缺失如何引起代谢酶活性的转变? ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠快肌纤维中糖原含量比野生型小鼠显著增加,而糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase, GPh)活性降低(Quinlan et al., 2010)。GPh是参与糖原分解的关键调节酶,与 $\alpha$ -actinin共定位于肌节Z线(Quinlan et al., 2010),与肌节 $\alpha$ -actinin相互作用(Chowrashi et al., 2002)。 $\alpha$ -actinin-3 缺失导致GPh翻译后修饰的改变,降低GPh活性(Quinlan et al., 2010)。ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠GPh活性降低50%,限制肌肉分解糖原的能力,导致糖原累积。快肌纤维依赖于细胞内储存糖原的动员,以提供收缩所需的能量。 $\alpha$ -actinin-3 缺失改变了肌肉利用糖原作为能量来源的能力,转而代偿性地利用有氧氧化为肌肉收缩提供能量,引起代谢特性的改变。 $\alpha$ -actinin-3 与糖原代谢之间的联系,可能是ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠代谢变化的基础,而ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠肌肉中氧化代谢的转变可能是糖原代谢改变的结果。因此,在缺乏 $\alpha$ -actinin-3 情况下,GPh活性的改变可能是ACTN3基因型和运动表现之间的基本机制。

### 6.3 提高肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率,增强骨骼肌抗疲劳能力

Ca<sup>2+</sup>是肌肉维持正常形态和功能所必需的物质,肌纤维Ca<sup>2+</sup>浓度以及肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率均会影响肌纤维的收缩特性。氧化性肌纤维主要进行连续的强直性收缩,细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度一般维持在100~300 nmol/L的较高水平(Chin et al., 1998);糖酵解肌纤维的主要功能是短时间爆发性收缩,细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度小于50 nmol/L(Westerblad et al., 1991),表明氧化型肌纤维的Ca<sup>2+</sup>浓度高于糖酵解肌纤维,可能与不同类型肌纤维Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率不同有关。

ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠肌纤维力量减小,肌肉疲劳后的恢复速度加快(MacArthur et al., 2008),而肌肉收缩和舒张在很大程度上依赖于肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率,ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠原代培养的成肌细胞中肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率更快(Quinlan et al., 2010)。GPh-a(GPh的14位丝氨酸磷酸化的活性形式)作为肌肉中肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放的负调节因子(Hirata et al., 2003),在缺乏 $\alpha$ -actinin-3 的情况下,GPh活性降低,肌浆网中Ca<sup>2+</sup>释放更快。ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠较高水平的肌纤维肌浆网钙离子ATP酶1(sarcoplasmic reticulum calcium ATPase1, SERCA1)保证了较高的Ca<sup>2+</sup>释放速率,而较高水平的钙结合蛋白肌集钙蛋白(calsequestrin)、肌钙腔蛋白(sarcalumenin)以及SERCA1,通过使肌浆网腔内游离Ca<sup>2+</sup>浓度保持在较低水平促进Ca<sup>2+</sup>的吸收(Head et al., 2015)。活跃的钙泵消耗能量更多,可能是促使肌纤维向更有效的有氧代谢途径转变的关键因素。在ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠骨骼肌纤维中,肌浆网Ca<sup>2+</sup>释放和回收速率增加,反复肌肉刺激后Ca<sup>2+</sup>释放速率下降较慢,使肌纤维具有更强的抗疲劳能力。

### 6.4 通过增强钙调神经磷酸酶信号通路,影响骨骼肌功能

钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)是受Ca<sup>2+</sup>和钙调蛋白(calmodulin, CaM)调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,由催化亚基A(CaNA)和调节亚基B(CaNB)组成的异源二聚体。CaN激活可促进慢肌纤维特异性MyHC表达转换(Delling et al., 2000)。CaNA通过去磷酸化激活活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT),使NFAT移位到细胞核,与靶基因的启动子区域结合,选择性地上调慢肌纤维特异性基因的表达,启动肌纤维向有氧化肌纤维转变(Ravel-Chapuis et al., 2017)。

钙调神经磷酸酶相关肌小节蛋白(calcineurin-associated sarcomeric protein, calsarcin)家族是一个与CaN结合的肌肉特异性蛋白家族,现已发现的calsarcin家族成员有3个(calsarcin-1/2/3),可以直接与 $\alpha$ -actinins以及其他Z线蛋白相互作用。calsarcin-2仅表达于骨骼肌的快肌纤维中,通过与CaN结合而抑制CaN的活性(Frey et al., 2008)。calsarcin-2优先与 $\alpha$ -actinin-2结合,而不是 $\alpha$ -actinin-3。calsarcin-2与CaN结合的量,与 $\alpha$ -actinin-2水平成反比,ACTN3<sup>-/-</sup>小鼠骨骼肌中较高的 $\alpha$ -actinin-2水平,减少了calsarcin-2与CaN的结合,有效解除calsarcin-2对CaN活性的抑制,从而增强CaN信号通路(Seto et al., 2013)。

重要的生肌调节因子MyoD在快肌纤维中的表达高于慢肌纤维,MyoD1缺失小鼠的快肌纤维向慢肌纤维表型转变(Macharia et al., 2010),而肌肉中MyoD活性形式的过表达导致纤维类型从慢肌到快肌的转换(Ekmark et al., 2007)。NFAT转录因子家族(NFATc1、NFATc2、NFATc3、NFATc4和NFAT5)受CaN调控(Hogan et al., 2003),NFATc1是成年骨骼肌中表达的主要亚型(Rana et al., 2008),NFATc1是MyoD激活的负调控因子,通过与MyoD的N端激活域相互作用,阻止MyoD招募必需的转录辅激活因子胰腺转移酶p300,抑制MyoD依赖的快肌纤维基因表达(图4)。

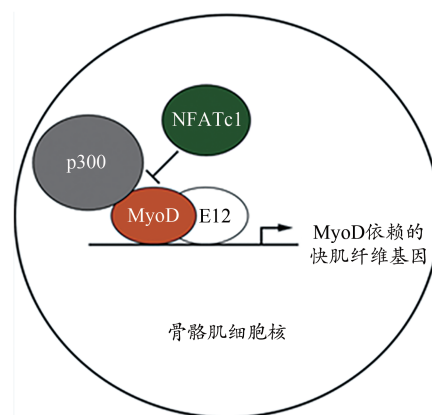


图4 NFATc1负调控MyoD示意图(Ehlers et al., 2014)

Figure 4. Schematic Diagram of NFATc1 Negative Regulates MyoD(Ehlers et al., 2014)

## 7 总结与展望

*ACTN3* R577X 多态性影响肌肉性能和功能, RR 基因型个体具备更高的速度/力量能力, 而 XX 基因型个体具备更高的耐力能力, 运动能力的差异可能与 *ACTN3* 不同基因型个体对运动刺激产生不同适应水平有关,  $\alpha$ -actinin-3 与  $\alpha$ -actinin-2 结构和功能上的差异, 可能是导致  $\alpha$ -actinin-3 缺失个体骨骼肌功能差异的主要原因。

$\alpha$ -actinin-3 缺失导致肌纤维的蛋白组成、酶活性、 $\text{Ca}^{2+}$  释放和回收速率及 CaN 信号传导通路等改变, 从而影响骨骼肌功能。 $\alpha$ -actinin-3 缺失改变 Z 线蛋白组成及蛋白间的相互作用; 降低 GPh 活性, 抑制糖酵解速率; 提高肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  的释放和回收速率, 使肌纤维具有更强的抗疲劳能力; 影响肌纤维信号传导, calsarcin-2 与  $\alpha$ -actinin-2 优先结合, 减少对 CaN 活性的抑制, 增强 CaN 信号传导, 激活 NFATc1 核移位, 阻止 MyoD 招募必需的转录辅激活因子 p300, 抑制 MyoD 依赖的快肌纤维基因表达, 上调参与氧化代谢和慢肌生成的基因表达。

优秀运动员与普通人的基因分布频率的不同, 提示基因与运动能力之间存在相关性, 是否存在因果关系还需从分子水平进行验证; 由于运动能力受多基因决定, 单一基因对运动能力的贡献较难准确评估, 随着遗传学和运动基因组学的发展, 高通量研究手段的应用, 会有越来越多与运动能力相关的多态性基因被发现, 因此评估单一基因对运动能力的贡献, 并揭示其影响运动能力的分子机制是后续研究的重点。

## 参考文献:

- 陈文佳, 章碧玉, 李燕春, 等, 2021. *ACTN3* 基因 rs1815739 多态性与中国青少年 100 m 短跑运动员运动能力的关联分析[J]. 中国体育科技, 57(12): 23-28.
- 贾松竹, 2019. *ace*、*cntf*、*actn3* 多态位点作为黑龙江省雪上项目运动员分子选材标记可行性研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨体育学院.
- 李燕春, 任弘, 顾壮壮, 等, 2021. *ACTN3* 基因 R577X 位点用于越野滑雪跨界跨项选材的研究[J]. 北京体育大学学报, 44(12): 36-44.
- 李燕春, 王刘强, 衣龙燕, 等, 2016. *ACTN3* 基因 R577X 多态位点与中、长距离游泳运动员运动能力的关联分析[J]. 中国体育科技, 52(1): 136-140.
- 亓朔, 苏浩, 许奎元, 等, 2021. 中国优秀柔道运动员爆发力敏感基因位点的确定[J]. 中国体育科技, 57(10): 26-30, 37.
- 时吉朋, 2021. *ACTN3* 和 *ADRB2* 基因与力量训练效果差异的关联性研究[D]. 北京: 首都体育学院.
- 魏琦, 范家成, 杜亚雯, 2018. 四种基因位点多态性与运动员耐力表现的关联[J]. 中国组织工程研究, 22(16): 2508-2513.
- 杨若愚, 2017. 中国优秀运动员爆发力素质相关基因多态性及其预测模型的研究[D]. 上海: 上海体育大学.
- 杨贤罡, 李燕春, 胡扬, 2011. *ACTN3* 基因 R577X 多态性与运动能力的关联性研究: Meta 分析[J]. 体育科学, 31(3): 44-52.
- 张径遂, 汪霞霞, 杨坡, 等, 2021. *ACTN3* 基因与亚洲人耐力素质的关联性研究: Meta 分析[J]. 基因组学与应用生物学, 40(Z4):

3787-3796.

- 周桐希, 2018. ACE 等基因多态性在我国部分冰上项目基因选材中的研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨体育学院.
- ALFRED T, BEN-SHLOMO Y, COOPER R, et al., 2011. *ACTN3* genotype, athletic status, and life course physical capability: Meta-analysis of the published literature and findings from nine studies[J]. Hum Mutat, 32(9): 1008-1018.
- AMORIM C E G, ACUÑA-ALONZO V, SALZANO F M, et al., 2015. Differing evolutionary histories of the *ACTN3* R577X polymorphism among the major human geographic groups [J]. PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0115449.
- BEGGS A H, BYERS T J, KNOLL J H, et al., 1992. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11 [J]. J Biol Chem, 267(13): 9281-9288.
- BROOS S, VAN LEEMPUTTE M, DELDICQUE L, et al., 2015. History-dependent force, angular velocity and muscular endurance in *ACTN3* genotypes[J]. Eur J Appl Physiol, 115(8): 1637-1643.
- CHIN E R, OLSON E N, RICHARDSON J A, et al., 1998. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type [J]. Genes Dev, 12(16): 2499-2509.
- CHOWRASHI P, MITTAL B, SANGER J M, et al., 2002. Amorphin is phosphorylase; phosphorylase is an alpha-actinin-binding protein [J]. Cell Motil Cytoskeleton, 53(2): 125-135.
- CIĘSZCZYK P, EIDER J, OSTANEK M, et al., 2011. Association of the *ACTN3* R577X polymorphism in Polish power-orientated athletes [J]. J Hum Kinet, 28: 55-61.
- CLOS E, PRUNA R, LUNDBLAD M, et al., 2021. *ACTN3*'s R577X single nucleotide polymorphism allele distribution differs significantly in professional football players according to their field position [J]. Med Princ Pract, 30(1): 92-97.
- DE ALMEIDA RIBEIRO JR E, PINOTSIS N, GHISLENI A, et al., 2014. The structure and regulation of human muscle  $\alpha$ -actinin [J]. Cell, 159(6): 1447-1460.
- DEL COSO J, HIAM D, HOUWELING P, et al., 2019. More than a 'speed gene': *ACTN3* R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries [J]. Eur J Appl Physiol, 119(1): 49-60.
- DELLING U, TURECKOVA J, LIM H W, et al., 2000. A calcineurin-NFATc3-dependent pathway regulates skeletal muscle differentiation and slow myosin heavy-chain expression [J]. Mol Cell Biol, 20(17): 6600-6611.
- DELMONICO M J, KOSTEK M C, DOLDO N A, et al., 2007. Alpha-actinin-3 (*ACTN3*) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 62(2): 206-212.
- EHLERS M L, CELONA B, BLACK B L, 2014. NFATc1 controls skeletal muscle fiber type and is a negative regulator of MyoD activity [J]. Cell Rep, 8(6): 1639-1648.
- EKMARK M, RANA Z A, STEWART G, et al., 2007. De-phosphorylation of MyoD is linking nerve-evoked activity to fast myosin heavy chain expression in rodent adult skeletal muscle [J]. J Physiol, 584(2): 637-650.
- EYNON N, DUARTE J A, OLIVEIRA J, et al., 2009. *ACTN3*

- R577X polymorphism and Israeli top-level athletes[J]. *Int J Sports Med*, 30(9): 695-698.
- FREY N, FRANK D, LIPPL S, et al., 2008. Calcineurin-2 deficiency increases exercise capacity in mice through calcineurin/NFAT activation[J]. *J Clin Invest*, 118(11): 3598-3608.
- HEAD S I, CHAN S, HOUWELING P J, et al., 2015. Altered Ca<sup>2+</sup> kinetics associated with  $\alpha$ -actinin-3 deficiency may explain positive selection for *ACTN3* null allele in human evolution [J]. *PLoS Genet*, doi: 10.1371/journal.pgen.1004862.
- HIRATA Y, ATSUMI M, OHIZUMI Y, et al., 2003. Mastoparan binds to glycogen phosphorylase to regulate sarcoplasmic reticular Ca<sup>2+</sup> release in skeletal muscle[J]. *Biochem J*, 371(1): 81-88.
- HOGAN P G, CHEN L, NARDONE J, et al., 2003. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT[J]. *Genes Dev*, 17(18): 2205-2232.
- JOHN R, DHILLON M S, DHILLON S, 2020. Genetics and the elite athlete: Our understanding in 2020[J]. *Indian J Orthop*, 54(3): 256-263.
- KIKUCHI N, NAKAZATO K, MIN S K, et al., 2014. The *ACTN3* R577X polymorphism is associated with muscle power in male Japanese athletes[J]. *J Strength Cond Res*, 28(7): 1783-1789.
- KITTILSEN H T, GOLEVA-FJELLET S, FREBERG B I, et al., 2021. Responses to maximal strength training in different age and gender groups[J]. *Front Physiol*, doi: 10.3389/fphys.2021.636972.
- LEE F X Z, HOUWELING P J, NORTH K N, et al., 2016. How does  $\alpha$ -actinin-3 deficiency alter muscle function? Mechanistic insights into *ACTN3*, the 'gene for speed'[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1863(4): 686-693.
- MACARTHUR D G, NORTH K N, 2004. A gene for speed? The evolution and function of  $\alpha$ -actinin-3 [J]. *Bioessays*, 26(7): 786-795.
- MACARTHUR D G, NORTH K N, 2007a. *ACTN3*: A genetic influence on muscle function and athletic performance[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 35(1): 30-34.
- MACARTHUR D G, SETO J T, RAFTERY J M, et al., 2007b. Loss of *ACTN3* gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans [J]. *Nat Genet*, 39(10): 1261-1265.
- MACARTHUR D G, SETO J T, CHAN S, et al., 2008. An *Actn3* knockout mouse provides mechanistic insights into the association between  $\alpha$ -actinin-3 deficiency and human athletic performance[J]. *Hum Mol Genet*, 17(8): 1076-1086.
- MACHARIA R, OTTO A, VALASEK P, et al., 2010. Neuromuscular junction morphology, fiber-type proportions, and satellite-cell proliferation rates are altered in *MyoD*<sup>-/-</sup> mice[J]. *Muscle Nerve*, 42(1): 38-52.
- MÄGI A, UNT E, PRANS E, et al., 2016. The association analysis between *ACE* and *ACTN3* genes polymorphisms and endurance capacity in young cross-country skiers: Longitudinal study [J]. *J Sports Sci Med*, 15(2): 287-294.
- MCAULEY A B T, HUGHES D C, TSAPROUNI L G, et al., 2020. The association of the *ACTN3* R577X and *ACE* I/D polymorphisms with athlete status in football: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Sports Sci*, 39(2): 200-211.
- MILLS M A, YANG N, WEINBERGER R P, et al., 2001. Differential expression of the actin-binding proteins,  $\alpha$ -actinin-2 and-3, in different species: Implications for the evolution of functional redundancy[J]. *Hum Mol Genet*, 10(13): 1335-1346.
- MORENO-PÉREZ V, MACHAR R, SANZ-RIVAS D, et al., 2020. *ACTN3* R577X genotype in professional and amateur tennis players[J]. *J Strength Cond Res*, 34(4): 952-956.
- NORTH K N, YANG N, WATTANASIRICHAIGOON D, et al., 1999. A Common nonsense mutation results in  $\alpha$ -actinin-3 deficiency in the general population[J]. *Nat Genet*, 21(4): 353-354.
- PAPADIMITRIOU I D, LUCIA A, PITSILADIS Y P, et al., 2016. *ACTN3* R577X and *ACE* I/D gene variants influence performance in elite sprinters: A multi-cohort study [J]. *BMC Genomics*, doi: 10.1186/s12864-016-2462-3.
- PAPADIMITRIOU I D, PAPADOPOULOS C, KOUVATSI A, et al., 2008. The *ACTN3* gene in elite Greek track and field athletes[J]. *Int J Sports Med*, 29(4): 352-355.
- PEREIRA A, COSTA A M, IZQUIERDO M, et al., 2013. *ACE* I/D and *ACTN3* R/X polymorphisms as potential factors in modulating exercise-related phenotypes in older women in response to a muscle power training stimuli[J]. *Age*, 35(5): 1949-1959.
- PICKERING C, KIELY J, 2017. *ACTN3*: More than just a gene for speed[J]. *Front Physiol*, doi: 10.3389/fphys.2017.01080.
- QUINLAN K G R, SETO J T, TURNER N, et al., 2010.  $\alpha$ -actinin-3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle [J]. *Hum Mol Genet*, 19(7): 1335-1346.
- RANA Z A, GUNDERSEN K, BUONANNO A, 2008. Activity-dependent repression of muscle genes by NFAT [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(15): 5921-5926.
- RAVEL-CHAPUIS A, BÉLANGER G, CÔTÉ J, et al., 2017. Misregulation of calcium-handling proteins promotes hyperactivation of calcineurin-NFAT signaling in skeletal muscle of DM1 mice [J]. *Hum Mol Genet*, 26(12): 2192-2206.
- ROMERO-BLANCO C, ARTIGA-GONZÁLEZ M J, GÓMEZ-CABELLO A, et al., 2020. Strength and endurance training in older women in relation to *ACTN3* R577X and *ACE* I/D polymorphisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, doi: 10.3390/ijerph17041236.
- SCOTT R A, IRVING R, IRWIN L, et al., 2010. *ACTN3* and *ACE* genotypes in elite Jamaican and US sprinters[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 42(1): 107-112.
- SETO J T, CHAN S, TURNER N, et al., 2011a. The effect of  $\alpha$ -actinin-3 deficiency on muscle aging[J]. *Exp Gerontol*, 46(4): 292-302.
- SETO J T, LEK M, QUINLAN K G R, et al., 2011b. Deficiency of  $\alpha$ -actinin-3 is associated with increased susceptibility to contraction-induced damage and skeletal muscle remodeling[J]. *Hum Mol Genet*, 20(15): 2914-2927.
- SETO J T, QUINLAN K G R, LEK M, et al., 2013. *ACTN3* genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling[J]. *J Clin Invest*, 123(10): 4255-4263.
- THARABENJASIN P, PABALAN N, JARJANAHI H, 2019. Association of the *ACTN3* R577X (rs1815739) polymorphism with elite power sports: A Meta-analysis[J]. *PLoS One*, doi: 10.1371/jour-

nal.pone.0217390.

WEI Q, 2021. The *ACE* and *ACTN3* polymorphisms in female soccer athletes[J]. *Genes Environ*, doi: 10.1186/s41021-021-00177-3.

WESTERBLAD H, ALLEN D G, 1991. Changes of myoplasmic calcium concentration during fatigue in single mouse muscle fibers[J]. *J Gen Physiol*, 98(3): 615-635.

WEYERSTRAß J, STEWART K, WESSELIUS A, et al., 2018. Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status: A Meta-analysis[J]. *J Sci Med Sport*, 21(2): 213-220.

WYCKELSMA V L, VENCKUNAS T, HOUWELING P J, et al., 2021. Loss of  $\alpha$ -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation[J]. *Am J Hum Genet*, 108(3): 446-457.

YANG N, MACARTHUR D G, GULBIN J P, et al., 2003. *ACTN3* genotype is associated with human elite athletic performance[J]. *Am J Hum Genet*, 73(3): 627-631.

YANG N, MACARTHUR D G, WOLDE B, et al., 2007. The *ACTN3* R577X polymorphism in East and West African athletes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 39(11): 1985-1988.

YANG R, SHEN X, WANG Y, et al., 2017. *ACTN3* R577X gene variant is associated with muscle-related phenotypes in elite Chinese sprint/power athletes[J]. *J Strength Cond Res*, 31(4): 1107-1115.

(收稿日期:2022-04-10; 修订日期:2023-09-12; 编辑:尹航)

