

α アクチニン 3 タンパク質発現量が ヒト骨格筋パフォーマンスに及ぼす影響

順天堂大学大学院 中村 智 洋
(共同研究者) 同 佐久間 和 彦
同 内 藤 久 士

Effects of α -actinin-3 Protein Expression Levels on Human Skeletal Muscle Performance

by

Tomohiro Nakamura, Kazuhiko Sakuma,
Hisashi Naito
*Graduate School of Health and Sports Science,
Juntendo University*

ABSTRACT

A functional polymorphism at the α -actinin-3 (ACTN3) gene includes RR, RX and XX. α -actinin-3 protein is encoded only by RR and RX, with its expression being associated with higher muscle power and strength. However, whether or not the level of α -actinin-3 protein expression determines human performance has not been clarified. The aim of this study was to examine the effect of α -actinin-3 protein expression levels on muscle strength of the knee extensors. Twenty two college level male sprinters (20.7 ± 1.6 y-o, 173.1 ± 5.4 cm, 68.1 ± 5.2 kg) participated in this study. They were genotyped for ACTN3 R577X using real-time polymerase chain reaction method. Subjects performed isometric and isokinetic knee extensions on a dynamometer to evaluate maximum strength at various speeds. After a week, muscle biopsies were obtained from the vastus lateralis muscle to evaluate the level of α -actinin-3 and -2

protein expression and to determine the muscle fiber composition. The level of α -actinin-3 protein expression was significantly higher in RR than RX subjects. However, no significant differences were found in knee extensor strength at any given speed, and in 100m personal best record among ACTN3 genotypes. The level of α -actinin-3 protein expression differed among ACTN3 genotypes, however this difference did not affect muscle strength of the knee extensors in college level male sprinters.

要 旨

本研究は、ヒト骨格筋における α アクチニン 3 タンパク質発現量の違いが筋力発揮特性に及ぼす影響について検討することであった。大学生男性短距離走者 22 名が本研究に参加し、 α アクチニン (ACTN) 3 遺伝子多型が同定された。その後、膝伸展動作での等尺性および等速性筋力の測定を行った。また、筋力測定の前週間に 15 名の被験者に対して筋生検を行い、得られた筋サンプルから α アクチニン 3 および 2 タンパク質発現量および筋線維組成を評価した。 α アクチニン 3 タンパク質発現量は、RR 型が RX 型と比較し有意に高い値を示した。しかしながら、等尺性および等速性膝伸展筋力は、ACTN3 遺伝子多型間で有意な差は見られなかった。大学生男性短距離走者において、ACTN3 遺伝子多型の違いは α アクチニン 3 タンパク質発現量に影響を及ぼすが、RR 型と RX 型間の発現量の違いは膝伸展動作での筋力発揮特性に影響を及ぼさないことが示唆された。

緒 言

近年、スポーツパフォーマンスや健康に関係する 200 以上の遺伝子多型の存在が明らかになっており²⁾、遺伝子レベルでスポーツパフォーマンスとの関連性が示されるようになってきた。その中でも、骨格筋のサルコメア構造の安定性に関与する α アクチニン 3 タンパク質の発現を調節する

遺伝子 (α -actinin-3; ACTN3 遺伝子) が、スプリント・パワー系種目の競技成績と関連することで注目されている^{6, 7, 14, 18, 21)}。この遺伝子には R および X アレルの一塩基多型があり、その組み合わせから RR 型、RX 型および XX 型の 3 つの多型が存在する。また、R アレルを有する RR 型および RX 型は、速筋線維にのみ発現する α アクチニン 3 タンパク質を発現することができる^{13, 16)}。一方で、XX 型は α アクチニン 3 タンパク質を発現できないため、その機能は全ての筋線維に発現する α アクチニン 2 タンパク質によって補償されている¹⁷⁾。

α アクチニンタンパク質は、骨格筋の Z 膜に位置しアクチン同士を結合する役割を担っていることから¹⁾、筋力発揮と密接に関係すると言われている。これまで実験動物を用いた研究から、 α アクチニン 3 タンパク質を発現する野生型マウスが、それを発現しない欠損型マウスと比較して高い筋力発揮を示すことが明らかにされている¹²⁾。また、ヒトを対象とした場合、上腕屈曲動作における等尺性筋力を測定した結果、RR 型および RX 型の筋力が XX 型と比較し有意に高かったことを示している⁵⁾。したがって、R アレルに特異的な α アクチニン 3 タンパク質の発現が、筋力発揮に有利に働いていると考えられるが、この α アクチニン 3 タンパク質の発現量そのものに着目し、骨格筋におけるその発現量の違いが筋力発揮特性に与える影響は未だ明らかとなっていない。

そこで本研究の目的は、ヒト骨格筋における α アクチニン 3 タンパク質発現量の違いが筋力発揮特性に及ぼす影響について検討することとした。

1. 方法

1.1 被験者

日常的に同等のトレーニングを行っている男性短距離走者 22 名が被験者として本研究に参加した。被験者の身体的特性を表 1 に示した。また、表 2 にはアンケートにより調査した 100m ベストタイムを示した。実験に先立ち、被験者に実験の内容や起こり得る危険性について口頭および書面にて説明し、被験者全員から実験参加の同意を得た。本研究は、順天堂大学倫理委員会の承認を得て実施した。

表 1 被験者の身体的特性

遺伝子型	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
RR 型 (n=8)	20.4±1.5	172.3±6.3	68.9±6.1
RX 型 (n=10)	21.3±1.7	173.6±6.0	67.8±5.7
XX 型 (n=4)	20.0±1.4	173.2±0.5	67.2±2.2

データは平均値 ± 標準偏差で表した

1.2 ACTN3 遺伝子型の同定

本研究では、指先から微量の血液を採取し、FTA Elute マイクロカード (WB120410, Whatman, UK) を用いてマニュアルに従って DNA を抽出した。ACTN3 R577X 多型の識別に用いるプライマーおよびプローブは、Paparini ら¹⁹⁾の方法に従って設計した。ACTN3 遺伝子多型の同定には Taqman プローブ法を用いて行い、リアルタイム PCR システム (4351103, Applied Biosystems, USA) による増幅および検出を行った。なお、サーマルサイクルの条件は 50℃ で 2 分間、95℃ で 10 分間行った後、95℃ で 15 秒間の変性および 60℃ で 60 秒間のアニーリングおよび伸長を 60 セット行った。ACTN3 遺伝子型は Applied Biosystems

SDS Ver.1.3.1 を用いて同定した。

1.3 筋力測定

等尺性および等速性筋力の測定は、筋生検を行う 1 週間前までに、多用途筋機能評価運動装置 (BIODEX System 3, Biodex Medical System, Inc, NY, USA) を用いて全て被験者の利き脚で実施した。また、可動域は 90 度 (0 から 90 度まで) とし、20 度の位置で重力補正を行った。

等尺性筋力は、膝関節 75 度の位置で測定を行った。5 秒間の膝伸展動作の後、1 分間の休息を挟み、それを 3 セット行った。値の高かった 2 回を平均して分析に用いた。

等速性筋力は、角速度 60, 180, 300 および 400°/sec で測定を行った。角速度 60 および 180°/sec では 3 試技ずつ、300 および 400°/sec では 4 試技ずつ行い、各角速度のピークの値をピークトルクとした。また、等速性ピークトルクの値を体重で除したものを相対的なトルクとして算出した。各角速度間には十分な休息時間を設けた。

1.4 筋生検

筋生検は、被験者 22 名のうち同意を得られた RR 型 4 名、RX 型 9 名および XX 型 2 名の計 15 名の外側広筋に対して行った。また、実施の 3 日前から激しい運動は避けるように依頼した。施術当日は、外側広筋にリドカインを用いて局所麻酔を施し、皮膚に小切開を加え、ニードル (14 gauge, Max Core; C. R. Bard, Covington, GA, USA) を挿入して筋 5~15 mg を 3 回摘出した。筋摘出後、生化学的分析用はすぐに液体窒素で凍結し、組織化学的分析用は O.C.T.Compound (Sakura, USA) を用いて包埋した後液体窒素で凍結し、分析まで -80℃ で凍結保存した。

1.5 α アクチニン3 および2 タンパク質発現量の評価

筋生検によって得られた筋サンプルを, Kakigi ら¹¹⁾の方法を用いてホモジナイズし遠心分離した(12000×g, 4°C, 15分). その後, ホモジネートバッファーで沈殿物を数回洗浄した後, 1% Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) バッファー (20 mM HEPES, 1% SDS, 250 mM NaCl) を加えて溶解, 遠心分離し (15000×g, 4°C, 5分), 上清を回収した. BCA™ Protein Assay Kit (Thermo Scientific Inc.) を用いてタンパク質濃度を測定した. 各サンプルのタンパク質量が等しくなるようにサンプルバッファー [125 mM Tris-HCl (pH 6.8), 4% SDS, 50% Glycerol, 0.01% Bromophenol-blue, 10% 2-Mercaptoethanol] を用いて調整し, その後, 全てのサンプルを 95°C で5分間加熱し, 分析まで -80°C で凍結保存した.

10% SDS Poly-Acrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) 法を用いて, タンパク質を分離した. その後, PVDF メンブレンに転写し, メンブレンを 0.1% Tween-20 を含む Tris buffered saline (20 mM Tris, 137 mM NaCl, pH 7.4) (T-TBS) で数回洗浄した. 5% skim-milk/T-TBS で1時間ブロッキングを行った後, α アクチニン3 および2 タンパク質に特異的に反応する一次抗体 (Chan ら⁴⁾ から提供) を 5% skim-milk/T-TBS で 1:20000 に希釈し, 室温で1時間反応させた. T-TBS で数回洗浄した後, 5% skim-milk/T-TBS で 1:10000 に希釈した二次抗体 (HRP-linked anti-rabbit IgG: Cell Signaling) で 30分間反応させた. 化学発光試薬 (ECL Prime: GE Healthcare) を用いてバンドを可視化し, デジタル画像としてコンピューターに取り込んだ. 各バンドの α アクチニン3 および2 タンパク質発現量は, RR型に対する相対値として表した.

1.6 筋線維組成の決定

組織化学的分析用に凍結されたサンプルを, -20°C のクリオスタット (CM3050S, LEICA) で厚さ 10 μ m の凍結切片を作成したのち, ATPase 染色を行った.

ATPase 染色は, 筋切片を pH4.6 および 4.3 の酸性前処理液で7分間前処理をした後, ATP を基質とした溶液 (18 mM CaCl₂, 4.9 mM ATP, 100 mM 2-Amino-2-methyl-1-propanol, pH 9.4) で室温にて45分間反応させた. 90 mM CaCl₂ 溶液で洗浄後, 2% CoCl₂ 溶液に3分間浸し, 10 mM Sodium Barbital 溶液で数回洗浄した後, 1% ammonium sulfide 溶液で45秒間反応させた.

ATPase 染色の標本は, Brooke と Kaiser³⁾ の方法に基づき, 濃色を示す線維を Type I, 淡色を示す線維を Type IIa, 中間色を示す線維を Type IIb として分類した. 標本は, 顕微鏡デジタルカメラ (DP12, OLYMPUS) で画像を保存し, 画像解析ソフト (Scion Image) を用いて筋線維組成を決定した. 筋線維は, 各被験者につき少なくとも 200 本以上数えた.

1.7 統計分析

全てのデータは, 平均値 \pm 標準偏差で表した. RR型, RX型およびXX型の筋力および100m ベストタイムの比較には一元配置分散分析を用い, RR型およびRX型の α アクチニン3 および2 タンパク質発現量と筋線維組成の比較には, student の対応のない t-test を用いた. XX型は被験者数が少なかったため, 生化学および組織化学的分析項目の統計的な比較は行っていない. 有意水準は $p < 0.05$ とした.

2. 結果

2.1 α アクチニン3 および2 タンパク質発現量

α アクチニン3 および2 タンパク質発現量は,

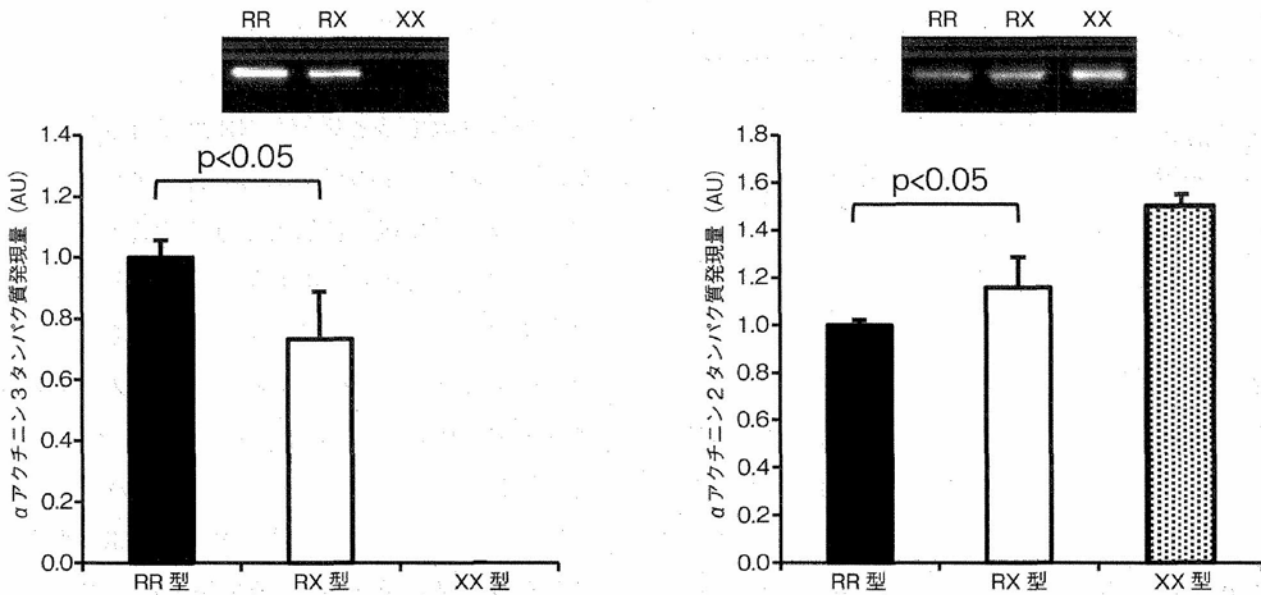


図1 ACTN3遺伝子多型における α アクチニン3および2タンパク質発現量

RR型を1.0としたその相対値として表した(図1)。 α アクチニン3タンパク質発現量は、RX型と比較しRR型で有意に高い値を示した(RR型 vs RX型: 1.00 ± 0.06 vs 0.73 ± 0.15 , $p < 0.05$)。XX型においてはこのタンパク質の発現は見られなかった。一方、 α アクチニン2タンパク質発現量は、RX型がRR型と比較し有意に高い値を示した(RR型 vs RX型: 1.00 ± 0.02 vs 1.16 ± 0.13 , $p < 0.05$)。なお、XX型は被験者数が2人であったため統計的な分析を行えなかったが、 α アクチニン2タンパク質発現量は、3つの多型の中で最も高い値であった(1.50 ± 0.05)。

2.2 筋力発揮および100mベストタイム

図2は、等尺性および等速性ピークトルクの絶対値および相対値を示した。等尺性筋力には多型間で有意な差は見られなかった(RR型 vs RX型 vs XX型: 287 ± 47 vs 284 ± 46 vs 234 ± 30 Nm)。加えて、角速度60, 180, 300および400°/secにおける等速性ピークトルクにおいても同様に、多型間で有意な差は見られなかった。また、体重で除した相対的なピークトルクにおいても、多型間で有意な差は見られなかった。

100mベストタイムを表2に示した。100mベストタイムは、RR型が 11.15 ± 0.35 秒、RX型が 10.98 ± 0.38 秒、XX型が 11.06 ± 0.29 秒であり多

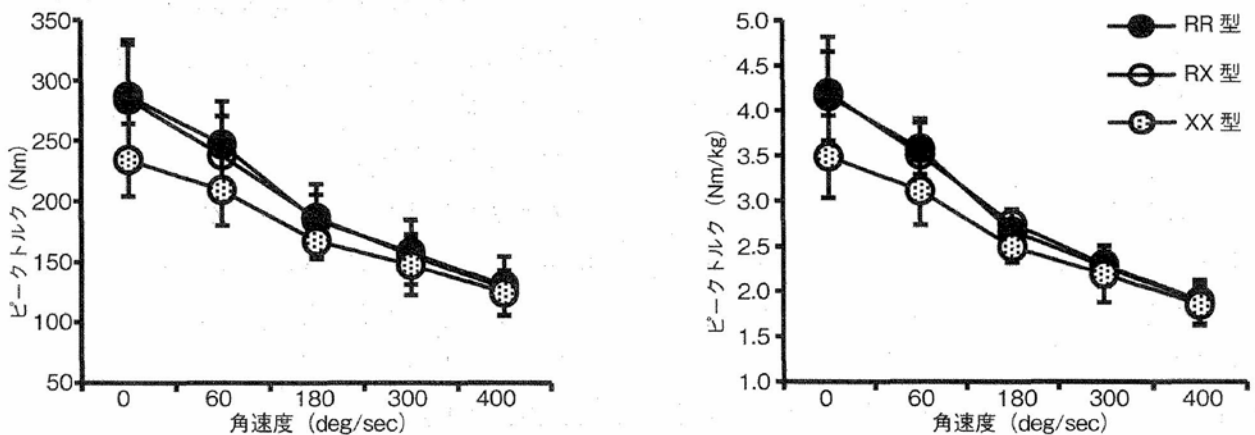


図2 ACTN3遺伝子多型における等尺性および等速性ピークトルク

表2 被験者の100m ベストタイム

遺伝子型	100m ベストタイム (秒)
RR 型 (n=8)	11.15±0.35
RX 型 (n=10)	10.98±0.38
XX 型 (n=4)	11.06±0.29

データは平均値 ± 標準偏差で表した

型間に有意な差は見られなかった。

2.3 筋線維組成

筋線維組成は、Type I (RR 型: 30.7±4.9, RX 型: 36.3±11.3, XX 型: 28.9%), Type IIa (RR 型: 36.6±6.3, RX 型: 35.6±8.6, XX 型: 45.8%) および Type IIb (RR 型: 32.7±7.7, RX 型: 28.1±6.9, XX 型: 25.4%) の全てにおいて多型による違いは見られなかった (表3)。

表3 被験者の筋線維組成

遺伝子型	Type I (%)	Type IIa (%)	Type IIb (%)
RR 型 (n=4)	30.7±4.9	36.6±6.3	32.7±7.7
RX 型 (n=9)	36.3±11.3	35.6±8.6	28.1±6.9
XX 型 (n=1)	28.9	45.8	25.4

データは平均値 ± 標準偏差で表した

3. 考 察

本研究は、男性短距離走者を対象として、ヒト骨格筋における α アクチニン3タンパク質発現量の違いが筋力発揮特性に及ぼす影響について検討することを目的として行った。その結果、 α アクチニン3タンパク質発現量はRX型と比較しRR型で有意に高い値を示したが、その発現量の違いは膝伸展動作での筋力発揮特性に影響を及ぼさなかった。このことは、大学生競技者レベルの男性短距離走者において α アクチニン3タンパク質発現量の違いは、膝伸展動作時の筋力発揮特性に影響を与えないことを示唆している。以下に本研究で得られた結果について考察する。

本研究の被験者は、日常的にトレーニングを行っている男性短距離走者であり、被験者の競技レベルは大学生競技者レベルであった。また、ト

レーニングの内容は同等であった。

本研究の結果から、 α アクチニン3タンパク質発現量はRX型と比較しRR型で有意に高い値を示し、Rアレルのホモあるいはヘテロ型の違いがタンパク質発現量に影響を与えることが示唆された。また、XX型は先行研究¹⁷⁾と一致し、 α アクチニン3タンパク質の発現が観察されなかった。一方で、 α アクチニン2タンパク質発現量はXX型、RX型、RR型の順で高く、統計的な有意性は確認できなかったがXX型の発現量が最も高い値を示した。また、RX型はRR型と比較し有意に高い値を示し、RR型と比べ少ない α アクチニン3タンパク質の発現量を補償していることが考えられる。したがって、遺伝的な要因によってタンパク質の発現量に影響を与えている可能性が考えられる。

このことから、 α アクチニン3タンパク質発現量に多型間で差が見られたため筋力発揮特性に何らかの違いが見られることが予想されたが、等尺性および等速性筋力発揮においてRR型とRX型間に違いは見られなかった。これまで、エリートレベルのスプリント・パワー系アスリートはRアレルを有する割合が高く^{6,7,14,18,21)}、Rアレルを有することで高い筋力発揮に有利に働くと考えられている。一方、活動的な一般男性および女性を対象とした場合、ACTN3遺伝子多型と筋力発揮、パワー発揮および筋線維組成といった骨格筋の特性に多型間で差がなかったことを報告しており^{9,15)}、非エリートレベルの集団においては、遺伝的要因よりも環境的要因のほうが骨格筋の特性に大きな影響を与えていると考えられる。また、100m ベストタイムにおいても多型間で違いが見られなかったことから、本研究で対象とした大学生競技者レベルでは同様のことが考えられる。これらのことから、ACTN3遺伝子多型は、エリートレベルの競技者と関係の深い有力な候補遺伝子の一つであると考えられるが、一般人を対象とし

た場合は決定的な影響を与えない可能性がある。したがって、遺伝的に調節されているタンパク質の発現量においては多型間に違いが見られるものの、大学生競技者レベルのパフォーマンス決定には、後天的な環境的要因がより大きな影響を与えているのかもしれない。

ところで、筋力発揮やパフォーマンスの決定に大きな影響を与える要因の一つに筋線維組成が挙げられる。Tesch と Karlsson²⁰⁾ は、速筋線維の割合と等尺性最大筋力との間には正の相関関係が見られることを示している。また、Ivy ら¹⁰⁾ と Gregor ら⁸⁾ は、速筋線維の割合が高いグループは低いグループと比較し、速い角速度における筋力発揮において有意に高いピークトルクを示し、また角速度の増加に伴うピークトルクの低下率が低いことを報告している。一方、筋線維組成に差が見られない場合、発揮筋力に違いが見られないことも報告されている¹⁵⁾。したがって、速筋線維の割合が筋力発揮特性に大きな影響を与えていると考えられる。このことから、本研究において筋線維組成に多型間で有意な差が見られなかったことも筋力発揮特性に違いが見られなかった理由の一つではないかと考えられる。

以上のことから、大学生競技者レベルの男性短距離走者において、 α アクチニン3タンパク質発現量の違いは膝伸展動作での筋力発揮特性に影響を及ぼさないことが示唆された。今後の課題として、XX型のサンプル数を増やして検討を行うこと、エリートレベルの競技者を対象に、 α アクチニン3タンパク質発現量と筋力発揮特性との関連性を検討していく必要があると考えられる。

4. 結 論

大学生男性短距離走者において、ACTN3 遺伝子多型の違いは α アクチニン3タンパク質発現量に影響を及ぼすが、RR型とRX型間の発現量の違いは膝伸展動作での筋力発揮特性に影響を及

ぼさないことが示唆された。

謝 辞

本研究課題に対して、多大な助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深く御礼申し上げます。また、本研究の実施に多大なご協力を賜りました筑波大学附属病院水戸地域医療教育センターの小林裕幸先生に、心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Beggs A.H., Byers T.J., Knoll J.H., Boyce F.M., Bruns G.A., Kunkel L.M.: Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J. Biol. Chem.*, 5:267(13), 9281-8(1992)
- 2) Bray M.S., Hagberg J.M., Pe'russe L., Rankinen T., Roth S.M., Wolfarth B., Bouchard C.: The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2006-2007 Update. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 41 (1), 35-73(2009)
- 3) Brooke M.H. and Kaiser K.K.: Muscle fiber types: how many and what kind? *Arch. Neurol.*, 23(4) :369-79(1970)
- 4) Chan Y., Tong H.Q., Beggs A.H., Kunkel L.M.: Human skeletal muscle-specific alpha-actinin-2 and -3 isoforms form homodimers and heterodimers in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 248:134-139(1998)
- 5) Clarkson P.M., Devaney J.M., Gordish-Dressman H., Thompson P.D., Hubal M.J., Urso M., Price T.B., Angelopoulos T.J., Gordon P.M., Moyna N.M., Pescatello L.S., Visich P.S., Zoeller R.F., Seip R.L., Hoffman E.P.: ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J. Appl. Physiol.*, 99(1) :154-63 (2005)
- 6) Druzhevskaya A.M., Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin V.A.: Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 103(6) :631-4(2008)
- 7) Eynon N., Duarte J.A., Oliveria J., Sagiv M., Yamin C., Meckel Y., Sagiv M., Goldhammer E.: ACTN3

- R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int. J. Sports. Med.*, 30(9) :695-8(2009)
- 8) Gregor R.J., Edgerton V.R., Perrine J.J., Campion D.S., DeBus C.: Torque-velocity relationships and muscle fiber composition in elite female athletes. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.*, 47(2) :388-92(1979)
- 9) Hanson E.D., Ludlow A.T., Sheaff A.K., Park J., Roth S.M.: ACTN3 genotype does not influence muscle power. *Int. Sports. Med.*, 31(11) :834-8(2010)
- 10) Ivy J.L., Withers R.T., Brose G., Maxwell B.D., Costill D.L.: Isokinetic contractile properties of the quadriceps with relation to fiber type. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 47(3) :247-55(1981)
- 11) Kakigi R., Naito H., Ogura Y., Kobayashi H., Saga N., Ichinoseki-Sekine N., Yoshihara T., Katamoto S.: Heat stress enhances mTOR signaling after resistance exercise in human skeletal muscle. *J. Physiol. Sci.*, 61:131-140(2011)
- 12) MacArthur D.G., Seto J.T., Chan S., Quinlan K.G., Raftery J.M., Turner N., Nicholson M.D., Kee A.J., Hardeman E.C., Gunning P.W., Cooney G.J., Head S.I., Yang N., North K.N.: An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between alpha-actinin-3 deficiency and human athletic performance. *Hum. Mol. Genet.*, 17(8) :1076-86(2008)
- 13) Mills M., Yang N., Weinberger R., Vander Woude D.L., Beggs A.H., Eastal S., North K.: 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.*, 15;10(13) :1335-46(2001)
- 14) Niemi A.K. and Majamaa K.: Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur. J. Hum. Genet.*, 13(8) :965-9(2005)
- 15) Norman B., Esbjornsson M., Rundqvist H., Osterlund T., von Walden F., Tesch P.A.: Strength, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. *J. Appl. Physiol.*, 106(3) :959-65(2009)
- 16) North K.N. and Beggs A.H.: Deficiency of a skeletal muscle isoform of alpha-actinin (alpha-actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.*, 6(4) :229-35(1996)
- 17) North K.N., Yang N., Wattanasirichaigoon D., Mills M., Eastal S., Beggs A.H.: A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat. Genet.*, 21(4) :353-4(1999)
- 18) Papadimitriou I.D., Papadopoulos C., Kouvatzi A., Triantaphyllidis C.: The ACTN3 gene in elite Greek track and field athletes. *Int. J. Sports. Med.*, 29(4) :352-5(2008)
- 19) Papani A., Ripani M., Giordano G.D., Santoni D., Pigozzi F., Romano-Spica V.: ACTN3 genotyping by real-time PCR in the Italian population and athletes. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 39(5) :810-5(2007)
- 20) Tesch P. and Karlsson J.: Isometric strength performance and muscle fibre type distribution in man. *Acta. Physiol. Scand.*, 103(1) :47-51(1978)
- 21) Yang N., MaArthur D.G., Gulbin J.P., Hahn A.G., Beggs A.H., Eastal S., North K.: ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.*, 73(3) :627-31(2003)