

ACTN3: The Gene for Speed

Kristin Kohlmann

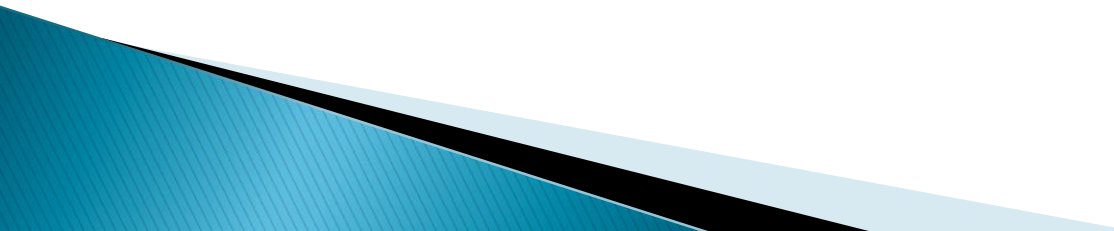


Usain Bolt: World's Fastest Man



Phoebe: At least she is happy



- ▶ What is ACTN3?
 - ▶ What makes it so interesting?
 - ▶ Does climate effect the ACTN3 protein?
 - ▶ How does ACTN3 confer an advantage?
 - ▶ Why should we care?
 - ▶ Where should we go from here?
- 

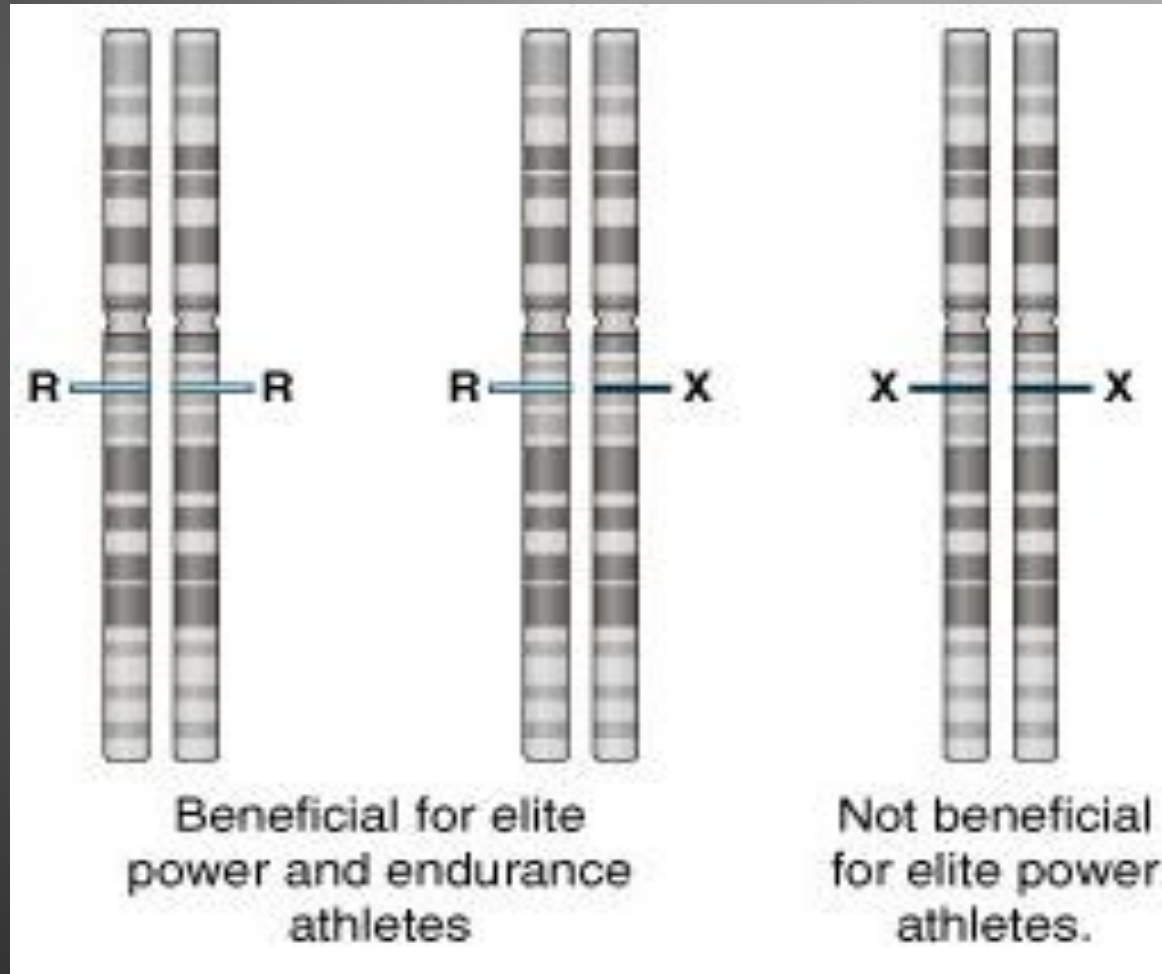
ACTN3 Function

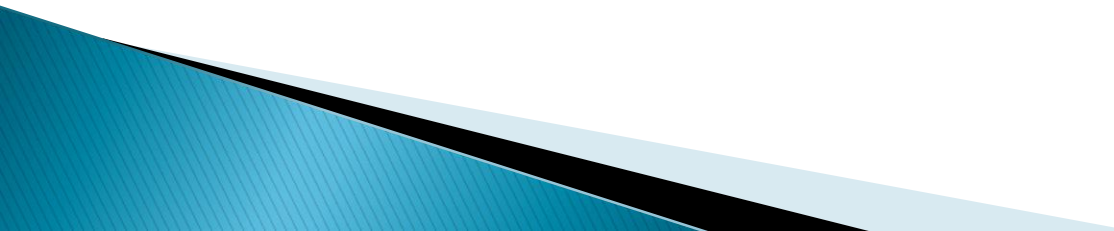
- ▶ Fast twitch muscle fibers
- ▶ Aids in contraction
- ▶ Two variants in human populations



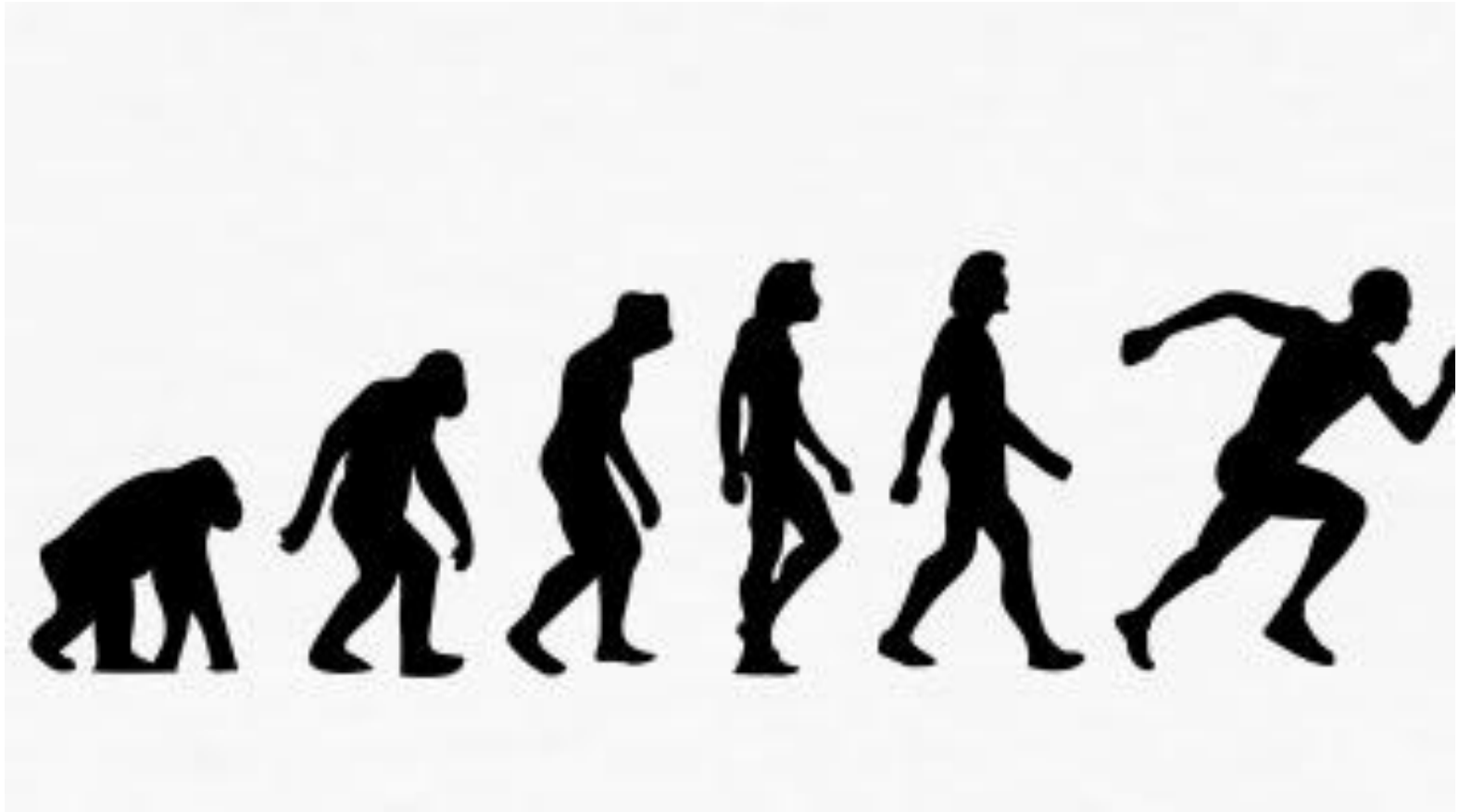
<http://www.3quarksdaily.com/3quarksdaily/2008/12/race-genes-and-sports.html>

ACTN3 genotypes found in humans



- ▶ What is ACTN3?
 - ▶ What makes it so interesting?
 - ▶ Does climate effect the ACTN3 protein?
 - ▶ How does ACTN3 confer an advantage?
 - ▶ Why should we care?
 - ▶ Where should we go from here?
- 

ACTN3 XX conserved through evolution



<http://palscience.com/science/humans-are-hard-wired-to-run/#.UYvNNMo2Tvg>

ACTN3 XX frequency varies by ethnic groups

Sweden



25 %

China



16 %

Nigeria
(Yorubu)



0 %

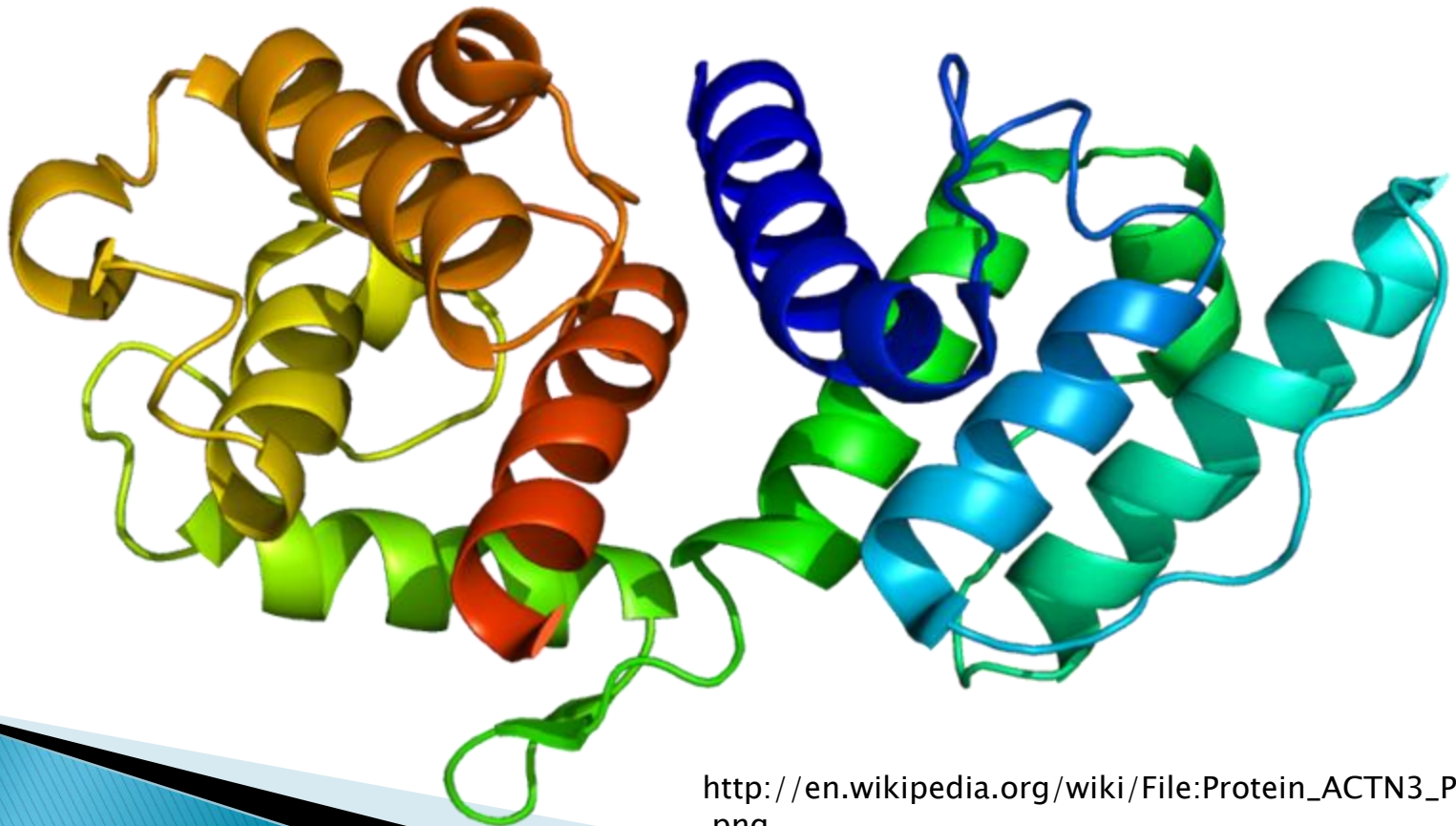
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Flag_of_Sweden.svg

https://en.wikipedia.org/wiki/File:Flag_of_Nigeria.svg

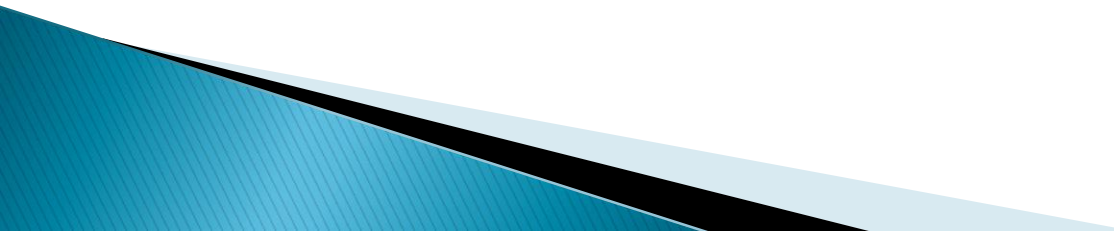
https://en.wikipedia.org/wiki/File:Flag_of_the_People%27s_Republic_of_China.svg

ACTN3's proposed role in metabolism

- ▶ ACTN3 XX genotype is more fit during times of famine



http://en.wikipedia.org/wiki/File:Protein_ACTN3_PDB_1tjt.png

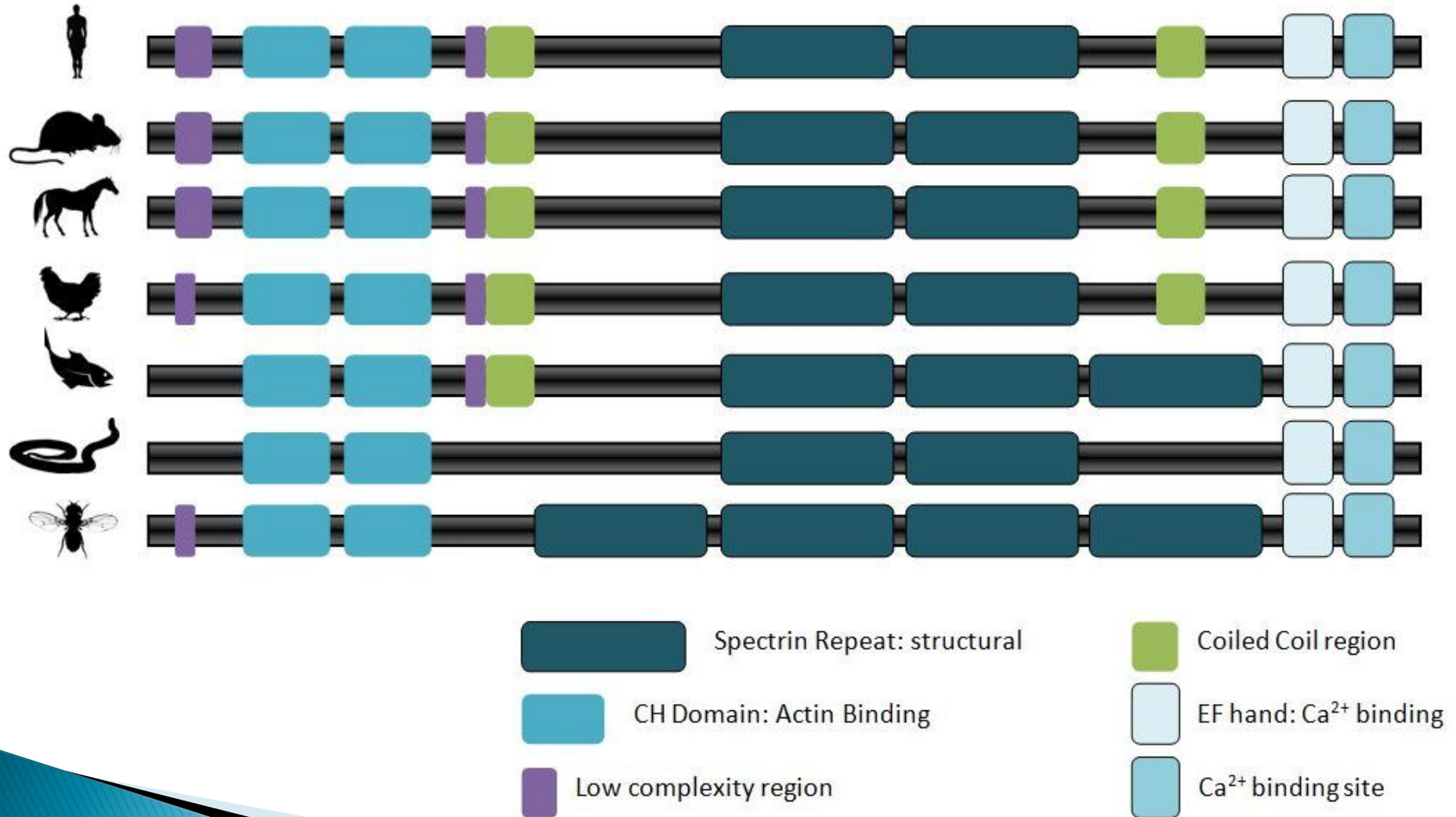
- ▶ What is ACTN3?
 - ▶ What makes it so interesting?
 - ▶ Does climate effect the ACTN3 protein?
 - ▶ How does ACTN3 confer an advantage?
 - ▶ Why should we care?
 - ▶ Where should we go from here?
- 

Hypothesis

- ▶ People and animals in different climates would have different ACTN3 proteins due to ACTN3's perceived role in glucose metabolism.



Protein Domains



No stop codon in animal species

	560						570																	
<i>Walrus</i> Y1-901	Q	S	L	L	T	A	H	E	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I
<i>Naked_Mole_Rat</i> Y1-900	Q	S	L	L	T	A	H	D	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I
<i>Yak</i> Y1-901	Q	S	L	V	T	A	H	D	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I
<i>Chinese_Hamster</i> Y1-900	Q	S	L	L	T	A	H	E	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I
<i>European_Rabbit</i> Y1-901	Q	S	L	L	T	A	H	D	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I
<i>Black_Capped_Squirrel_Monkey</i> Y1-901	Q	S	L	L	T	A	H	D	Q	F	K	A	T	L	P	E	A	D	R	E	R	G	A	I

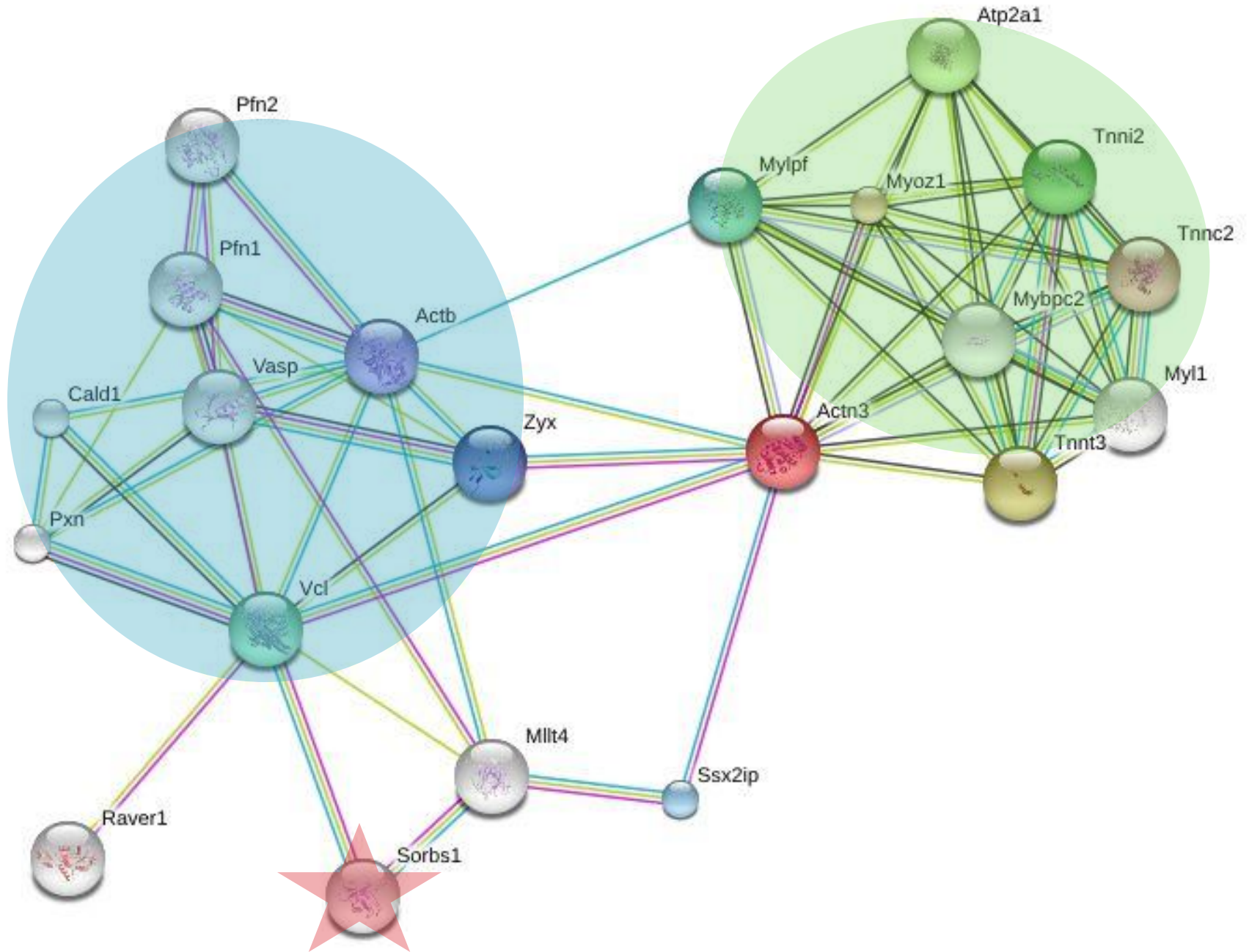
Still interesting areas of variation

|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

How is ACTN3 XX conferring an advantage?



ACTN3 Interacts with SORBS1

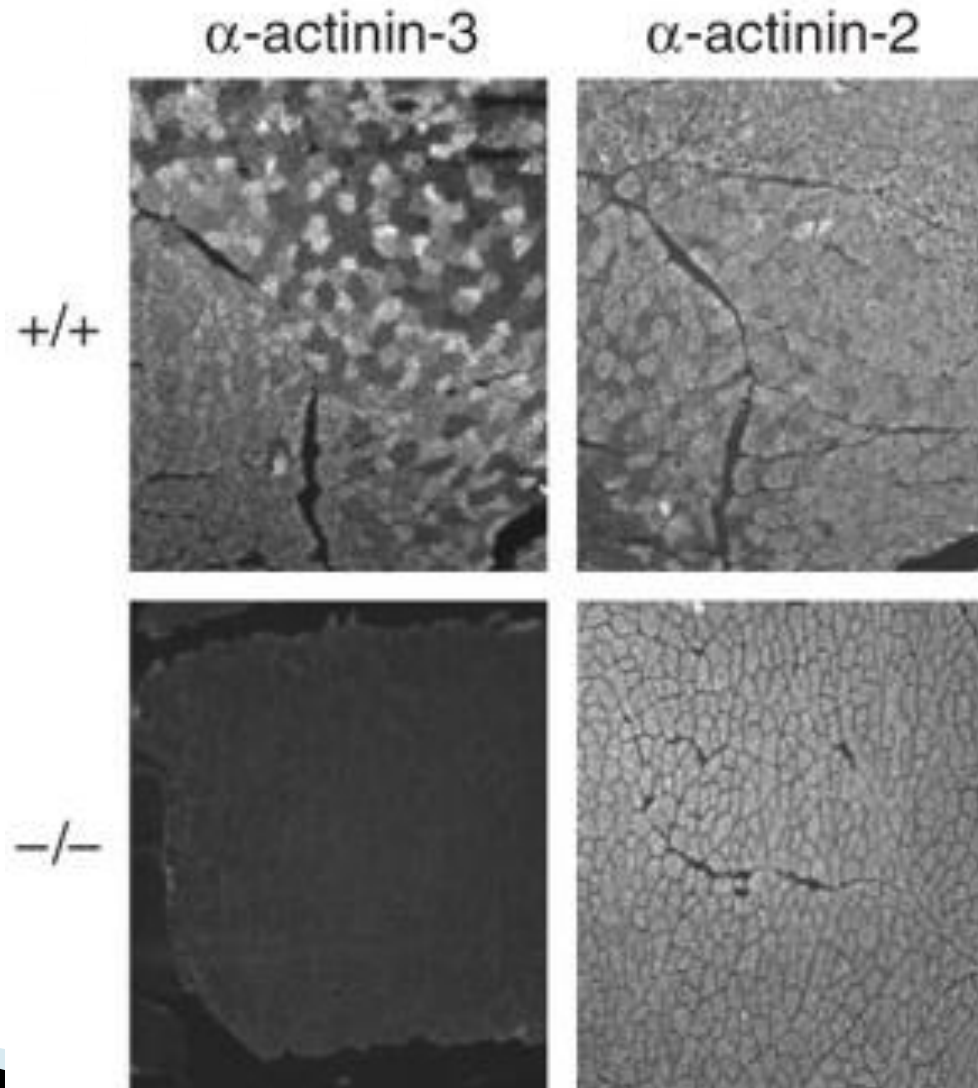


Why is SORBS1 interesting?

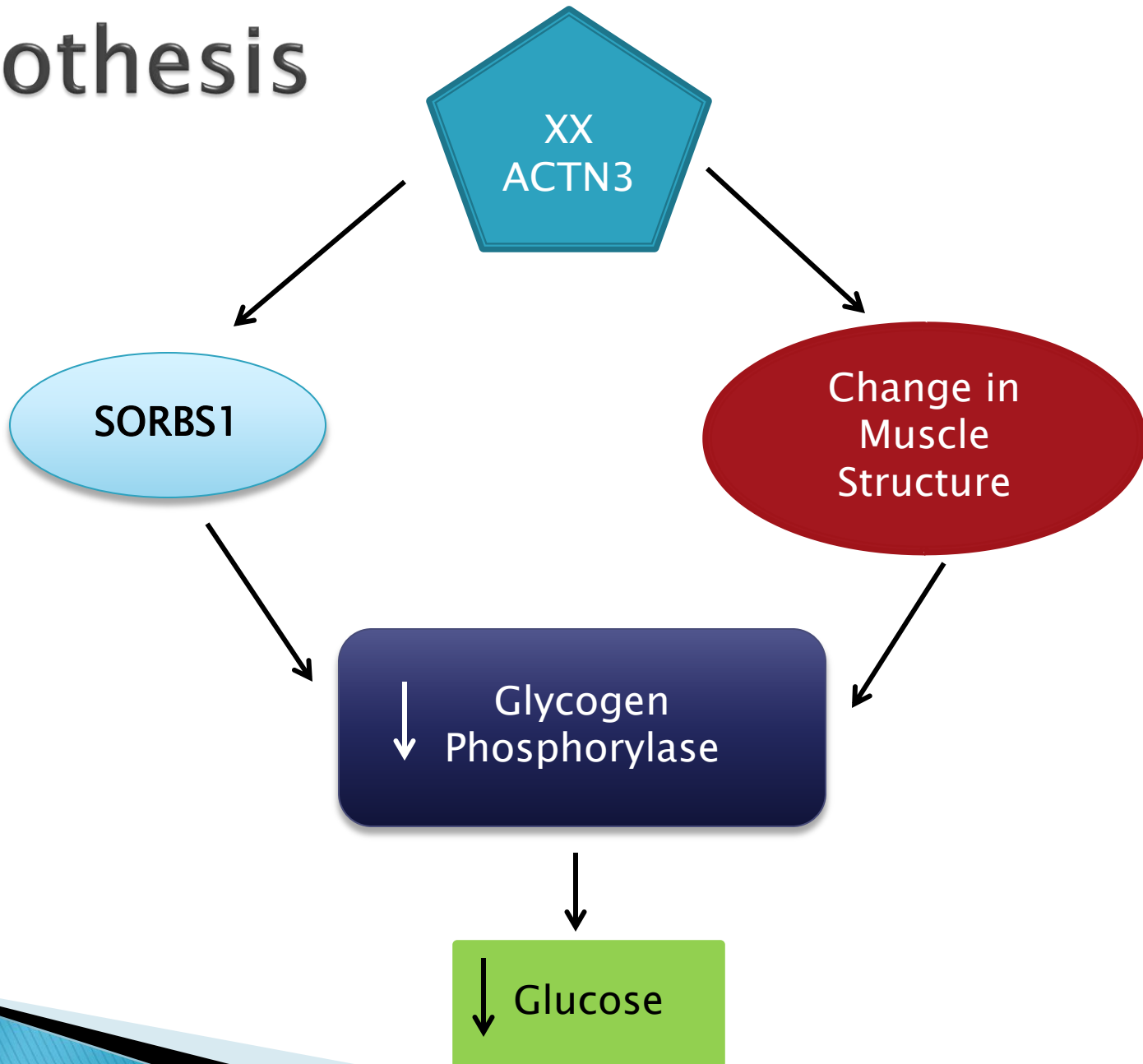
- ▶ Phosphorylates Tyrosine amino acids
- ▶ Glucose transport



Null ACTN3 changes muscle structure



Hypothesis



Hypothesis

- ▶ Null ACTN3 genotype decreases the phosphorylation of glycogen phosphorylase which decreases enzyme activity.



No change in Glucose Phosphorylase expression

		ACTN3 +/+	ACTN3 -/-
Glycogen Breakdown	GPh		
Fatty Acid Oxidation	MCAD		
Muscle Structure	ACTN2		
Tyrosine Phosphorylation	SORBS1		

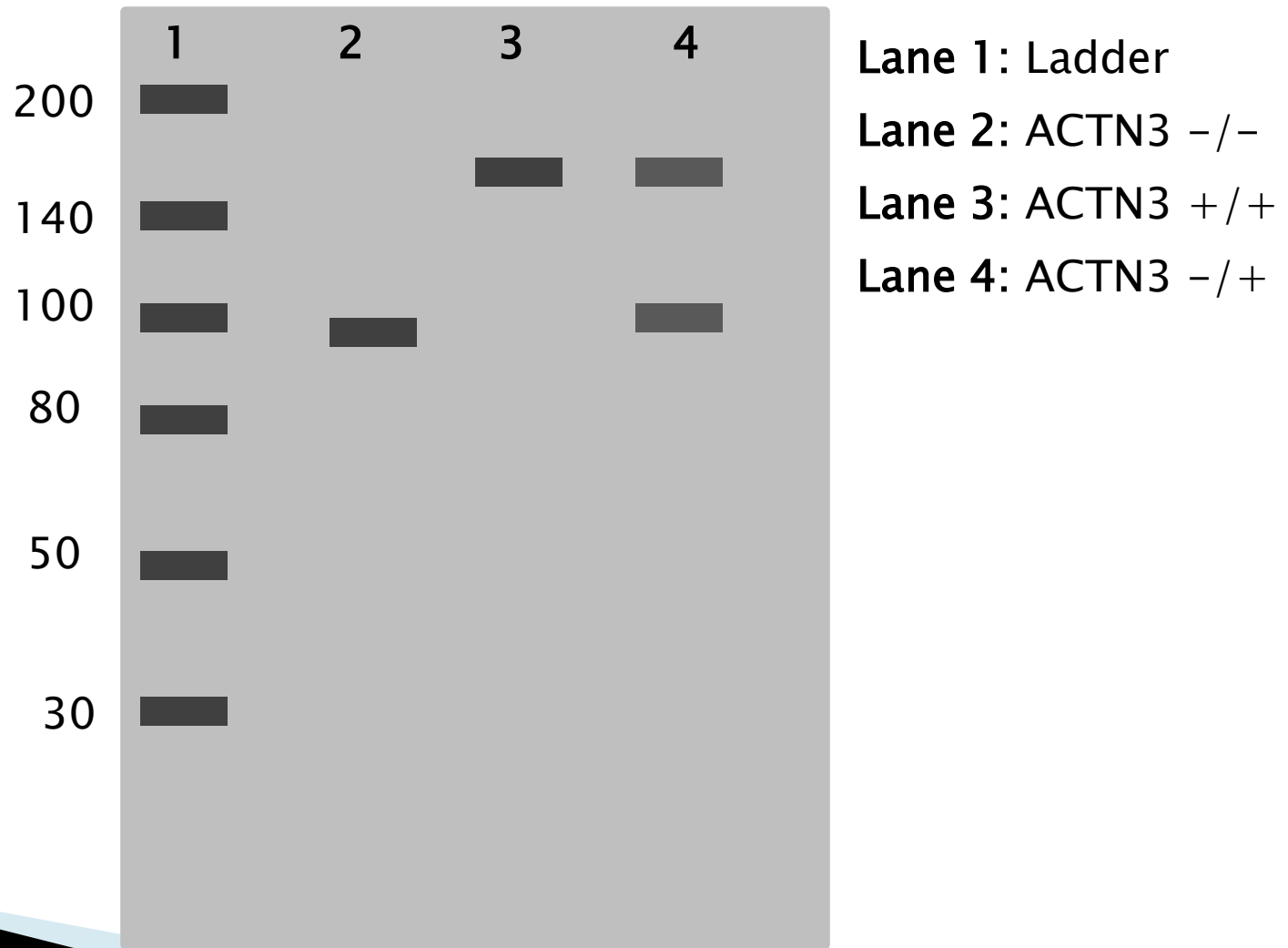
Expression Level



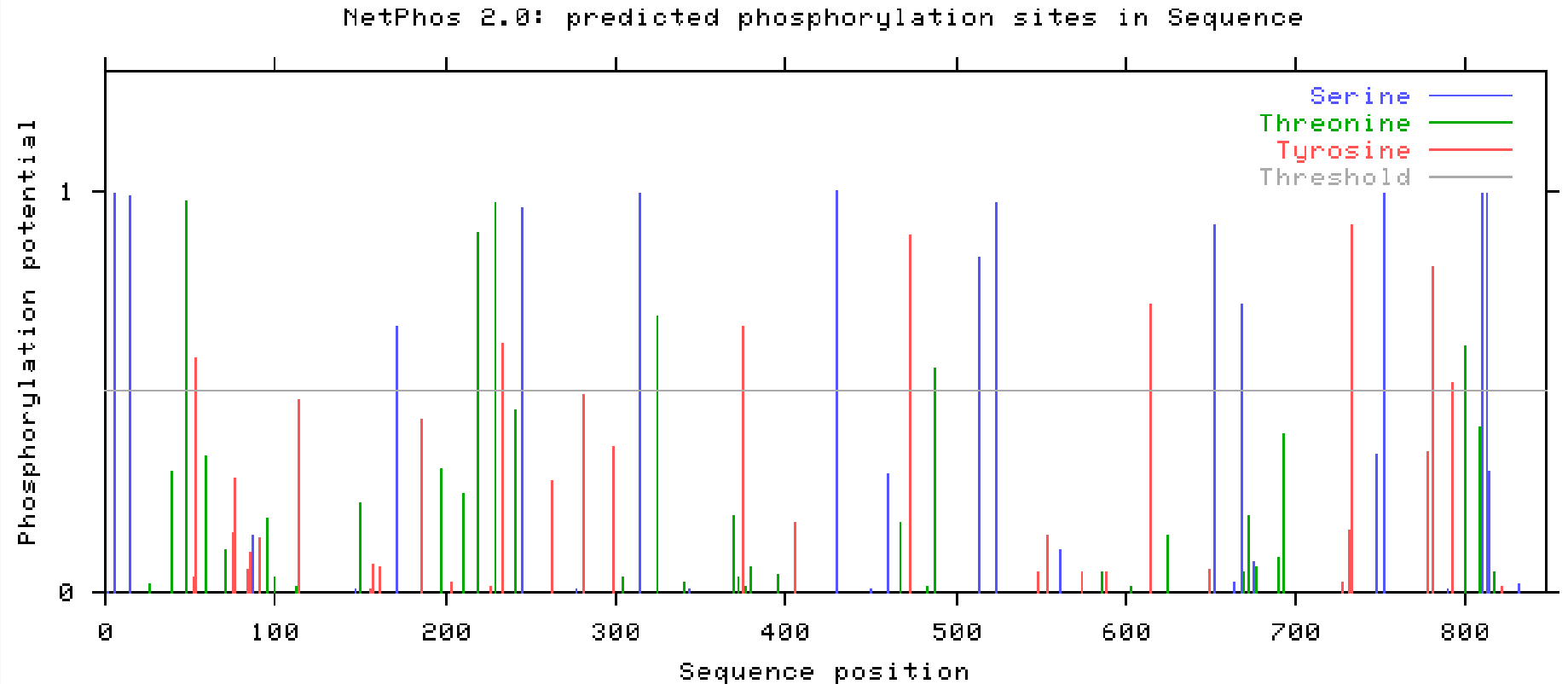
High

Low

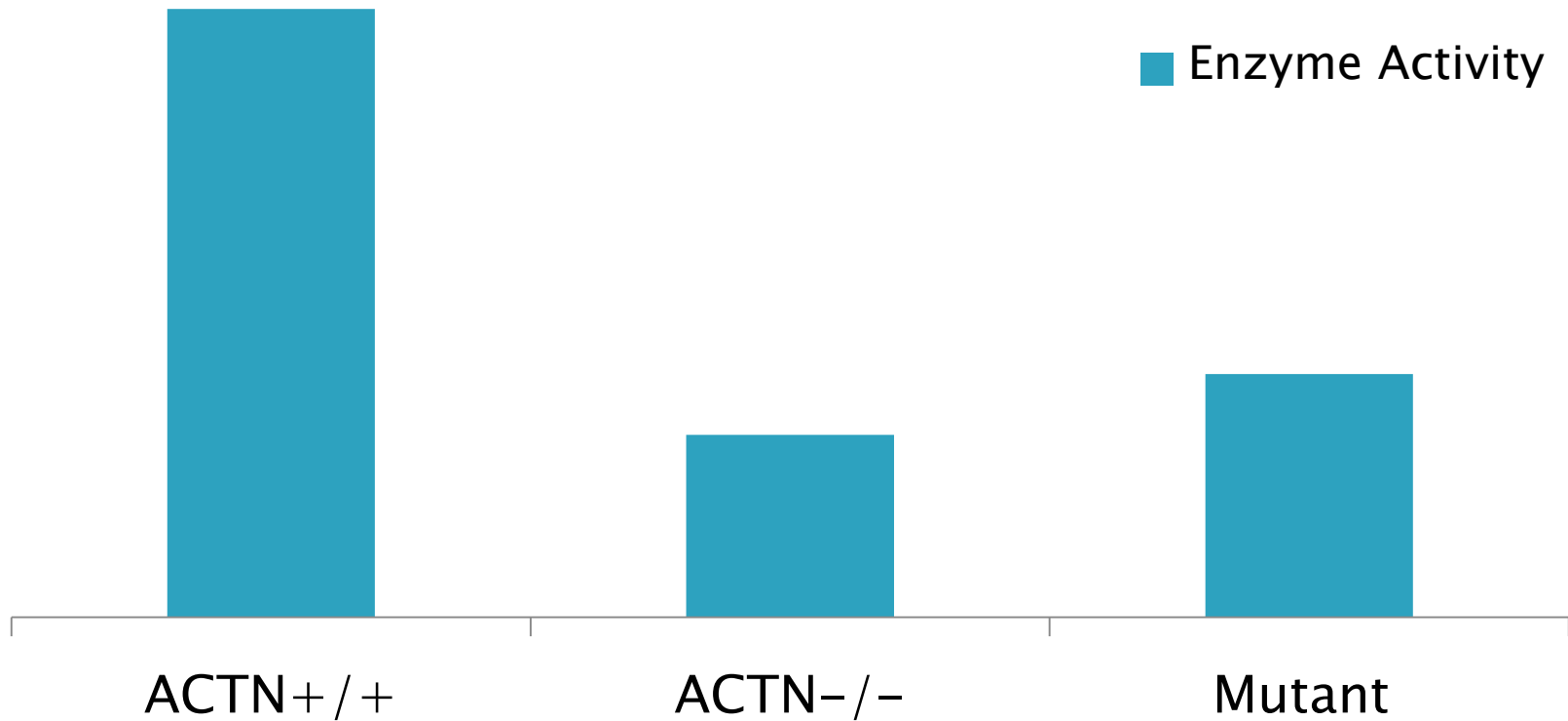
Checking for phosphorylated glycogen phosphorylase

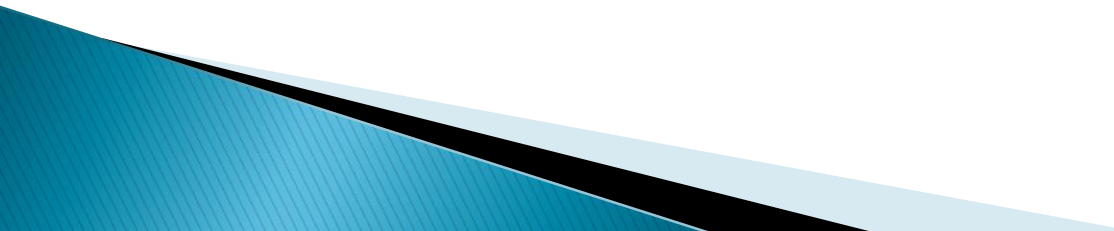


Phosphorylation sites on the Glycogen Phosphorylase protein



Decrease in phosphorylase activity

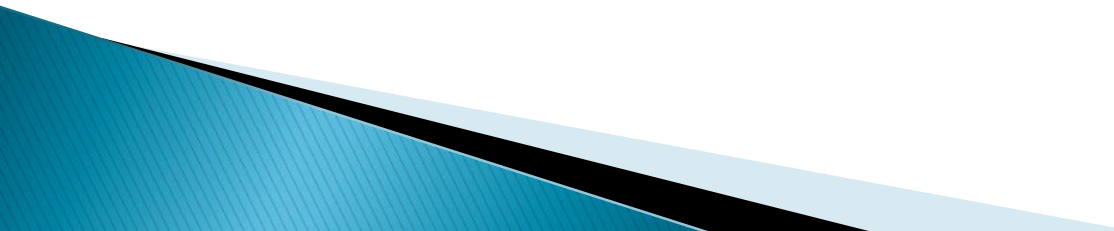


- ▶ What is ACTN3?
 - ▶ What makes it so interesting?
 - ▶ Does climate effect the ACTN3 protein?
 - ▶ How does ACTN3 confer an advantage?
 - ▶ **Why should we care?**
 - ▶ Where should we go from here?
- 

Conclusions

- ▶ Better understanding of selective forces in evolution
- ▶ Basis for “modern” diseases
- ▶ Increase our understanding of what it means to be human

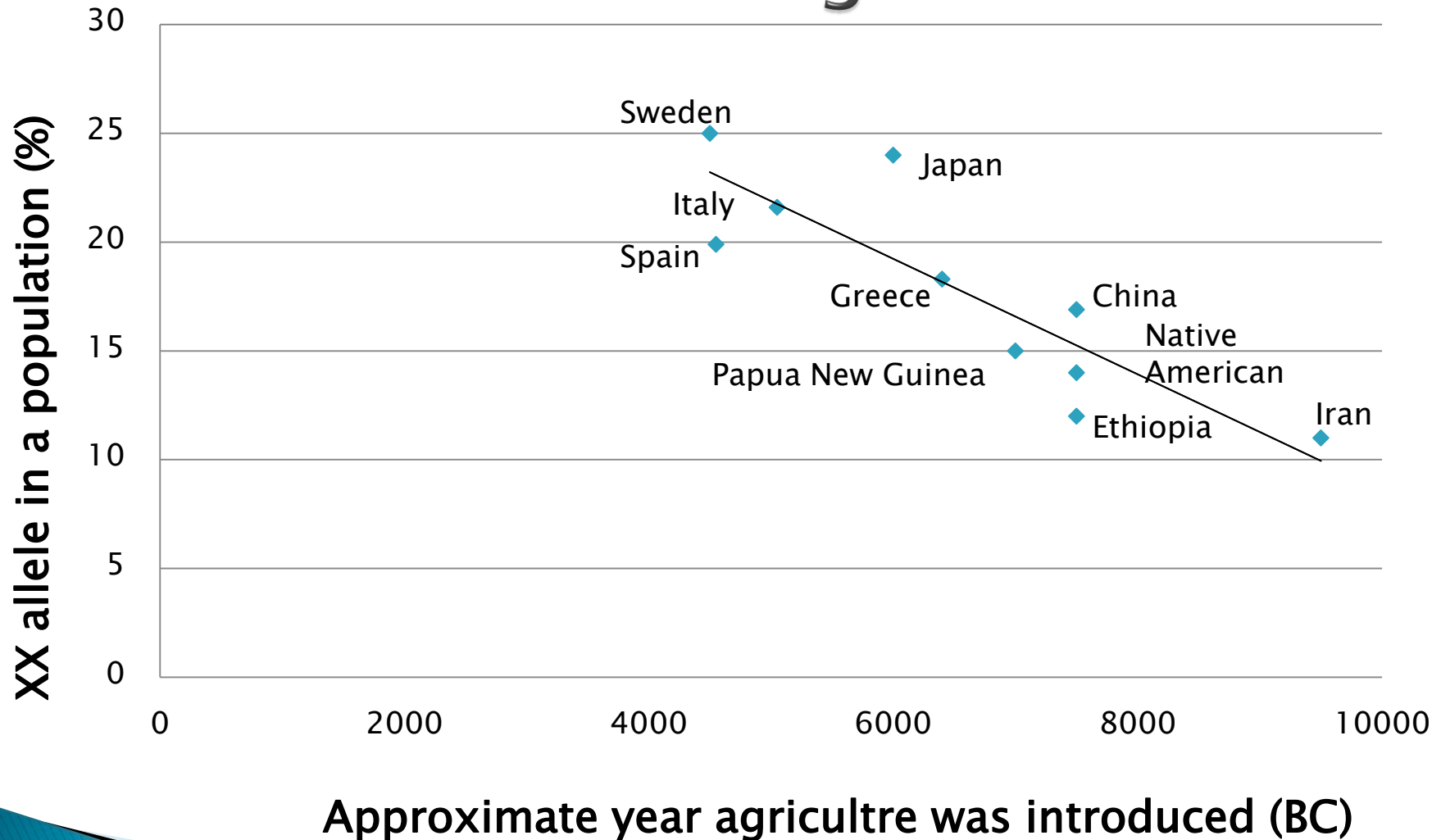
Where should we go from here?

- ▶ Study the relationship between ACTN3 XX and ethnic groups with history of famine
 - ▶ The migration of ACTN3 X allele in relation to human migration out of Africa
 - ▶ ACTN3 genotypes in relation to modern diseases
- 

References

1. Macur J. (2008). Born to Run? Little Ones Get Tested for Sports Gene. New York Times.
http://www.nytimes.com/2008/11/30/sports/30genetics.html?pagewanted=all&_r=0
2. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, et al. (2003) ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. American Journal of Human Genetics 73: 627-631.
3. Touchette N. (2003). Gene Influences Speed in Elite Athletes. Genome News Network.
http://www.genomenewsnetwork.org/articles/08_03/speed.shtml
4. MacArthur DG, North KN. (2004). A gene for speed? The evolution and function of α -actinin 3. Bioessays. 2004 Jul;26(7):786-95
5. Mayne I. (2006) Examination of the *ACE* and *ACTN3* Genes in UTC Varsity Athletes and Sedentary Students. University of Tennessee at Chattanooga, Biological and Environmental Sciences
6. North KN. (2008) Why is alpha-actinin-3 deficiency so common in the general population? The evolution of athletic performance. Twin Res Hum Genet. 2008 Aug;11(4):384-94. doi: 10.1375/twin.11.4.384.
7. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Eastal S, et al. (1999) A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. Nature Genetics 21: 353-354.
8. Gaston KJ (2007) Latitudinal gradient in species richness. Current Biology 17: R574-R574. doi: [10.1016/j.cub.2007.05.013](https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.05.013).
9. Valentine JW (2006) Out of the tropics: evolutionary dynamics of the latitudinal diversity gradient. Science 314: 102-106. doi: [10.1126/science.1130880](https://doi.org/10.1126/science.1130880).

Frequency of ACTN3 XX genotype and the advent of agriculture



ACTN3 XX frequency vs Latitude

