

Utjecaj tjelesne aktivnosti na epigenetske promjene

Mujan, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad (sveučilišni)

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:266223>

Rights / Prava: [Zaštićeno autorskim pravom.](#) / [In copyright.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2026-09-08**



Repository / Repozitorij:

[Digital Repository of Faculty of Science in Split / Digitalni repozitorij Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Splitu](#)



Dabar

SVEUČILIŠTE U SPLITU
PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET
ODJEL ZA BIOLOGIJU

Filip Mujan

UTJECAJ TJELESNE AKTIVNOSTI NA
EPIGENETSKE PROMJENE

Završni rad

Split, 2025.

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za biologiju
Studijski program: **Biologija**

UTJECAJ TJELESNE AKTIVNOSTI NA EPIGENETSKE PROMJENE

Filip Mujan

Sažetak: Više od 200 genetskih polimorfizama povezano je sa sportskim sposobnostima, no sve veća pažnja usmjerava se na epigenetske mehanizme kao ključne regulatore fizioloških odgovora na tjelesnu aktivnost. Epigenetika obuhvaća nasljedne, reverzibilne promjene ekspresije gena bez izmjene DNA sekvence. Regulacija transkripcije gena postiže se mehanizmima poput DNA metilacije, modifikacije histona i RNA interferencije. Ovim procesima osigurava se plastičnost epigenoma kroz strukturne promjene kromatina, čime se regulira dostupnost pojedinih gena transkripcijskim faktorima. Sportska izvedba stoga proizlazi iz dinamičnog međudjelovanja genetskih predispozicija i okolišnih čimbenika, pri čemu epigenetske modifikacije predstavljaju ključnu poveznicu između ta dva aspekta.

Ključne riječi: epigenetika, epigenom, DNA metilacija, modifikacija histona, tjelovježba, sportska izvedba

Rad sadrži: IV, 17 stranica, 5 grafičkih prikaza i 27 literaturnih navoda.

Mentor: izv. prof. dr. sc. **Željana Fredotović**, *Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu*

Povjerenstvo za ocjenu i obranu završnog rada:

1. izv. prof. dr. sc. **Željana Fredotović**, *Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu*
2. izv. prof. dr. sc. **Elma Vuko**, *Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu*
3. izv. prof. dr. sc. **Sanja Puljas**, *Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu*

Datum obrane: **8. rujna 2025.**

Rad je napisan na hrvatskom jeziku i pohranjen u repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Splitu, koji je dio nacionalnog repozitorijskog sustava Dabar.

University of Split
Faculty of Science
Department of Biology
Study programme: **Biology**

EFFECTS OF PHYSICAL ACTIVITY ON EPIGENETIC CHANGES

Filip Mujan

Abstract: More than 200 genetic polymorphisms are associated with athletic abilities, but increasing attention is being directed toward epigenetic mechanisms as key regulators of physiological responses to physical activity. Epigenetics encompasses heritable, reversible changes in gene expression without alterations in the DNA sequence. The regulation of gene transcription is achieved through mechanisms such as DNA methylation, histone modification, and RNA interference. These processes ensure the plasticity of the epigenome through structural changes in chromatin, thereby regulating the accessibility of certain genes to transcription factors. Athletic performance therefore arises from the dynamic interaction of genetic predispositions and environmental factors, with epigenetic modifications representing a crucial link between these two aspects.

Keywords: epigenetics, epigenome, DNA methylation, histone modification, exercise, athletic performance

Thesis contains: IV, 17 pages, 5 figures and 27 references.

Supervisor: *Željana Fredotović, Ph.D., Assoc. Prof., Faculty of Science, University of Split*

Defence committee for evaluation and defense of diploma thesis:

1. **Željana Fredotović**, *Ph.D., Assoc. Prof., Faculty of Science, University of Split*
2. **Elma Vuko**, *Ph.D., Assoc. Prof., Faculty of Science, University of Split*
3. **Sanja Puljas**, *Ph.D., Assoc. Prof., Faculty of Science, University of Split*

Defence date: **8 September 2025**

The thesis is written in Croatian and deposited in the repository of the Faculty of Science, University of Split, which is part of the national repository system, Dabar.

IZJAVA

kojom izjavljujem s pounom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom „**Utjecaj tjelesne aktivnosti na epigenetske promjene**“ izradio samostalno pod voditeljstvom izv. prof. dr. sc. Željane Fredotović. U radu sam primijenio metodologiju znanstveno-istraživačkog rada i koristio literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući naveo u završnom radu na uobičajen, standardan način citirao sam i povezao s fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.

Student

Filip Mujan

Sadržaj

1. UVOD	1
2. RAZRADA TEME	2
2.1. Epigenetski mehanizmi.....	2
2.1.1. Metilacija DNA	2
2.1.2. RNA interferencija.....	3
2.1.3. Modifikacije histona	4
2.2. Utjecaj tjelesne aktivnosti na epigenetske modifikacije	6
2.2.1. Acetilacija lizina 36 histona 3 (H3K36ac)	6
2.2.2. Acetilacija lizina 9 i 14 histona 3 (H3K9/14ac)	6
2.2.3. Acetilacija lizina 27 histona 3 (H3K27ac)	8
2.2.4. Trimetilacija lizina 4 histona 3 (H3K4me3).....	8
2.2.5. Trimetilacija lizina 27 histona 3 (H3K27me3).....	9
2.2.6. Trimetilacija lizina 36 histona 3 (H3K36me3).....	9
2.2.7. Metabolički geni	10
2.2.8. Strukturalni geni i geni rasta mišića.....	12
3. ZAKLJUČAK.....	15
4. LITERATURA	16

1. UVOD

Sportska izvedba pojedinca rezultat je međudjelovanja okolišnih faktora i genetskih predispozicija. Do danas je identificirano više od 200 genetskih polimorfizama povezanih sa sportskim sposobnostima, pri čemu se smatra da je riječ o poligenskom svojstvu¹. Povećana učestalost mutacija i polimorfizama koji doprinose povoljnim fiziološkim karakteristikama teorijski povećava potencijal pojedinca da postane elitni sportaš. Način na koji organizam reagira na fizičku aktivnost i trening je u velikoj mjeri određen naslijeđenim genima. Međutim, nedavna istraživanja potvrđuju da karakteristike koje doprinose fizičkoj sposobnosti nisu samo posljedica genetičkog koda, već i epigenetičkih mehanizama. Epigenetski putevi reguliraju ekspresiju gena različitim mehanizmima, uključujući modifikacije histona, metilaciju DNA i RNA interferenciju. Epigenom se stoga prepoznaje kao jedan od ključnih regulatora genske aktivnosti, a otvoreno je pitanje u kojoj mjeri utječe na fenotipske varijacije. Na epigenetske obrasce značajno utječe širok spektar okolišnih čimbenika, poput prehrane, izloženosti kemikalijama, emocionalnog stresa ili tjelesne aktivnosti. U kontekstu fizičke izvedbe, postojeći epigenetski biljezi mogu odrediti individualni odgovor na specifičan režim vježbanja, posredovan modulacijom transkripcijskih promjena izazvanih fizičkom aktivnošću. Redovita tjelovježba uzrokuje niz molekularnih promjena u različitim ciljanim tkivima, što posljedično dovodi do funkcionalnih adaptacija, uključujući kardiovaskularne i respiratorne prilagodbe, kao i promjene u snazi, metabolizmu i izdržljivosti skeletnih mišića².

2. RAZRADA TEME

2.1. Epigenetski mehanizmi

Svaka stanica u tijelu čovjeka, kao i stanice drugih organizama, posjeduje okvirno isti genetski sadržaj. Ipak, specifični obrasci genske ekspresije razlikuju se među stanicama, primjerice geni aktivni u jetrenim stanicama mogu biti trajno utišani u neuronima. Jedan od ključnih mehanizama koji omogućuju takvu diferencijaciju jesu epigenetski mehanizmi. Oni reguliraju gensku ekspresiju određujući kada, gdje i u kojoj mjeri će doći do transkripcije pojedinih gena³. Ova regulacija postiže se kemijskim modifikacijama DNA, histona i RNA molekula kojima se mijenja dostupnost kromatina transkripcijskim faktorima. Epigenetska regulacija dinamičan je proces podložan utjecaju vanjskih čimbenika poput prehrane, stresa i tjelesne aktivnosti. Jedna od temeljnih značajki epigenetike jest mogućnost nasljeđivanja tako da nakon diobe stanice kćeri zadržavaju ista epigenetska obilježja kakva je imala majčinska stanica. Plastičnost je također jedno od obilježja epigenoma, budući da su epigenetske promjene reverzibilne, što omogućuje različit utjecaj tijekom rasta, razvoja i promjene životnih uvjeta. Tijekom embriogeneze događa se epigenetsko reprogramiranje cijelog genoma kako bi se stanice mogle diferencirati u različita tkiva. Na molekularnoj razini epigenetski mehanizmi dijele se na modifikacije histona, metilaciju DNA i RNA interferenciju.

2.1.1. Metilacija DNA

DNA metilacija predstavlja epigenetski proces u kojem se metilna skupina kovalentno veže na citozin molekule DNA, a reakciju katalizira enzim DNA metiltransferaza (DNMT). Donor metilne skupine je S-adenozin metionin (SAM). U kralježnjaka se metilacija najčešće odvija u regijama bogatim CpG dinukleotidima⁴, pri čemu se ti dinukleotidi u transkripcijski aktivnim regijama kromatina organiziraju u „*clustere*“ poznate kao CpG otoci. Metilna skupina se najčešće ne dodaje direktno na CpG otoke već na citozine koji se nalaze u blizini CpG otoka. Metilacija DNA smanjuje pristupačnost genomske regije transkripcijskim faktorima i RNA polimerazi, što u konačnici rezultira utišavanjem gena nizvodno od mjesta metilacije. Stabilnost metilacijskog obrasca tijekom

replikacije osigurava se tzv. „*maintenance*“ metilacijom, kojom stanice kćeri zadržavaju isti metilacijski uzorak kao majčinska stanica. U zametnim stanicama dolazi do globalne demetilacije gotovo svih gena, dok se nakon oplodnje u zigoti uspostavljaju novi metilacijski obrasci koji određuju smjer diferencijacije novonastalih stanica. Određeni geni pritom ostaju zaštićeni od demetilacije. Zbog toga fenotip potomka odstupa od klasičnog Mendelovog principa nasljeđivanja već on ovisi o roditeljskom podrijetlu alela, što nazivamo genomski utisak ili imprinting. Iako je DNA metilacija dugo bila primarno proučavana u kontekstu patologije, embrionalnog razvoja i procesa starenja, sve više novijih znanstvenih istraživanja naglašava njezinu ulogu u fiziološkim adaptacijama induciranim tjelovježbom. Metilacija i demetilacija gena koji reguliraju izgradnju mišića, upalne procese i popravak tkiva izravno utječe na brzinu tjelesnog oporavka te na rizik od ozljeda. Nadalje, metilacijski uzorci ne oblikuju samo skeletni mišić već i kardiovaskularnu funkciju, osjetljivost na inzulin te neuroplastičnost. Dok su neke od promjena kratkotrajnog karaktera, redovita tjelesna aktivnost može inducirati dugoročno epigenetsko reprogramiranje, čime se stvara tzv. epigenetsko pamćenje koje omogućuje bržu i učinkovitiju prilagodbu organizma na buduće fizičke izazove⁵.

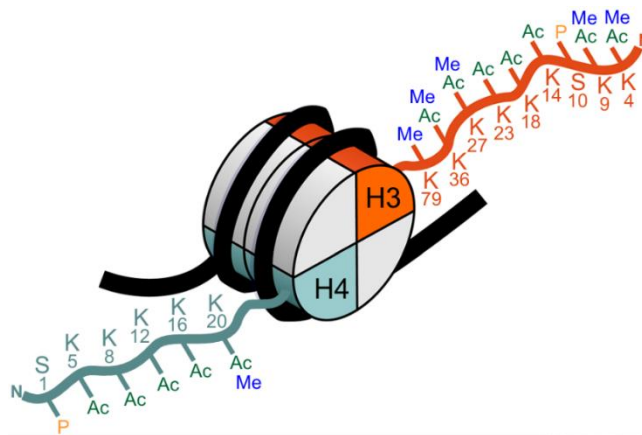
2.1.2. RNA interferencija

RNA interferencija predstavlja slijedno specifičan mehanizam kojim stanice reguliraju ekspresiju gena te se brane od stranog genetskog materijala, pri čemu ključnu ulogu imaju regulatorne RNA molekule. Na ekspresiju gena djelovanje interferirajućih RNA (RNAi) odvija se uglavnom na posttranskripcijskoj razini, a razlikujemo nekoliko različitih klasa RNAi, ovisno o njihovoj duljini i funkciji⁶. Jedna od najistraženijih skupina su siRNA („*small interfering*“ RNA) molekule, koje u kompleksu RISC („*RNA induced silencing complex*“) posreduju degradaciju komplementarne mRNA molekule i samim tim sprječavaju njenu translaciju. Druga važna skupina su mikroRNA (miRNA), koje se također vežu na komplementarne sekvence ciljnih mRNA, no bez njihove degradacije te vezivanjem na 3'UTR kraju sprečavaju translaciju⁷. Osim njih, „*Piwi interacting* RNA“ (piRNA), koje su dulje od miRNA i siRNA, sudjeluju u epigenetskom utišavanju. Preko Piwi proteina regrutiraju DNA metiltransferaze i enzime histonskih modifikacija, čime doprinose održavanju nasljednog epigenoma i regulaciji transpozonske aktivnosti⁸. RNA interferencija se stoga ne promatra isključivo kao posttranskripcijski regulator, već i kao jedan od

ključnih epigenetskih mehanizama koji svojim djelovanjem doprinose uspostavi i održavanju dugotrajnih epigenetskih obrazaca.

2.1.3. Modifikacije histona

U eukariotskim stanicama DNA je u jezgri čvrsto upakirana u kromatin, kojeg čini velik broj međusobno povezanih nukleosoma. Nukleosom je sastavljen od približno 147 baznih parova DNA spiralno omotanih oko histonskog oktamera, građenog od osam proteinskih podjedinica (dvije kopije H2A, H2B, H3 i H4). Takva struktura čini DNA smještenu u nukleosome slabo dostupnom transkripcijskim faktorima i RNA polimerazama⁹. Histonski proteini građeni su od globuralne C- terminalne domene i N- terminalne repne domene¹⁰. N-terminalni krajevi histona podložni su različitim posttranslacijskim modifikacijama, uključujući metilaciju arginina (R), metilaciju, acetilaciju, ubikvitinaciju i sumoilaciju lizina (K) i fosforilaciju serina (S) i treonina (T) (Slika 1). Ove modifikacije mijenjaju strukturu kromatina te posljedično utječu na dostupnost DNA, regulirajući vezanje histona za DNA i time omogućujući ili otežavajući pristup transkripcijskim faktorima. Plastičnost kromatina, uvjetovana navedenim mehanizmima, čini DNA molekulu podložnu biološkim promjenama u vidu aktivacije ili inhibicije pojedinih gena. Osim u regulaciji genske ekspresije, modifikacije kromatina imaju ključnu ulogu u raznim staničnim procesima, uključujući odgovor na oštećenje DNA. U tim okolnostima, histonske modifikacije pridonose prepoznavanju oštećenih regija i otkrivanju te postavljaju temelj za pokretanje procesa popravka genetskom materijala.



Slika 2. Modifikacija histona H3 i H4. Shematski prikaz nukleosoma. Crna linija predstavlja DNA. P označava fosforilaciju, Me metilaciju, Ac acetilaciju.

(Preuzeto: Manuel Widmann i sur, 2019¹¹)

2.1.3.1 Acetilacija histona

Acetilacija histona odvija se na lizinom bogatim repovima histona H3 i H4 te se smatra da olakšava vezivanje transkripcijskih faktora za promotorske regije gena. Dodavanjem negativno nabijenih acetilnih skupina na histonske proteine smanjuje se njihov afinitet prema molekuli DNA budući da dolazi do elektrostatskog odbijanja između acetilne skupine i negativno nabijene fosfatne okosnice DNA. Enzimi odgovorni za proces acetilacije/deacetilacije su histon acetil-transferaza (HAT) i histon deacetilaza (HDAC)¹². Riječ je o reverzibilnom procesu u kojem HAT katalizira dodavanje acetilnih skupina, a HDAC omogućuje njihovo uklanjanje. Ravnoteža aktivnosti između ova dva enzima određuje stupanj acetilacije histona, a time i razinu transkripcijske aktivnosti. Eksperimentalna istraživanja na miševima pokazala su da deacetilacija histona inhibira formiranje sporih („slow-twitch“) mišićnih vlakana. Ovo otkriće ukazuje na direktnu vezu između epigenetskih mehanizama i regulacije strukture skeletnih mišića, a samim time i fizičke izvedbe¹³.

2.1.3.2 Metilacija histona

Acetilacija histona općenito se povezuje s pozitivnim učinkom na transkripciju DNA jer povećava dostupnost kromatina, dok metilacija histona može imati različite učinke ovisno o položaju i broju metilnih skupina. Metilacija lizinskih ostataka pokazuje različite funkcionalne ishode, pri čemu je učinak uvjetovan CpG sadržajem promotorske regije te njenim stupnjem metilacije. Modifikacije koje su lokalizirane u područjima niskog CpG sadržaja, poput H3K9me i H3K27me, smatraju se heterokromatskim i uglavnom su povezane s represijom transkripcije. Suprotno, modifikacije prisutne u regijama bogatim CpG sekvencama, poput trimetilacije lizina na poziciji 4 histona H3 (H3K4me3) svrstavaju se među eukromatske modifikacije i u pravilu pospješuju transkripciju. Enzimi odgovorni za metilaciju i demetilaciju histona su histon metiltransferaze (HMT) i histon demetilaze (HDM)¹⁴. HMT kataliziraju prijenos metilne skupine s donorske molekule S-adenozilmetionin (SAM) na specifične argininske ili lizinske ostatke. Ovisno o ciljnoj aminokiselini, metiltransferaze se dijele na lizin metiltransferaze (KMT) i arginin metiltransferaze (PRMT).

2.2. Utjecaj tjelesne aktivnosti na epigenetske modifikacije

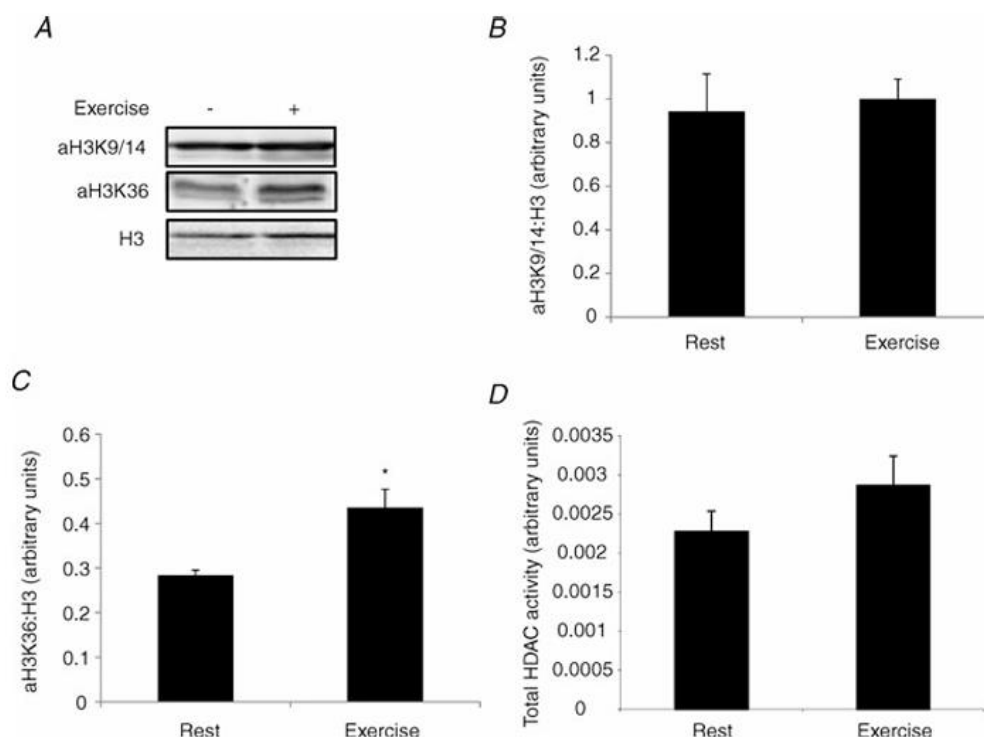
2.2.1. Acetilacija lizina 36 histona 3 (H3K36ac)

Acetilacija lizina na poziciji 36 histona H3, koja ima ulogu u transkripcijskoj elongaciji, povećana je za 64% nakon tjelovježbe u usporedbi s kontrolom, što sugerira da fizička aktivnost pospješuje remodeliranje kromatina povezano s povećanom stopom transkripcije¹⁵. Ova modifikacija prisutna je u promotorskim regijama koje već sadrže aktivnu RNA polimerazu II (RNAPII). Acetilacija slabi vezu između histona i DNA, omogućujući RNAPII inicijaciju transkripcije. Nadalje, nakon tjelovježbe uočen je povećani transport HDAC4 i HDAC5 iz jezgre u citoplazmu čime se sprječava njihova deacetilacijska aktivnost, što dodatno doprinosi ukupnom povećanju stupnja acetilacije.

2.2.2. Acetilacija lizina 9 i 14 histona 3 (H3K9/14ac)

Za razliku od H3K36ac, neposredno nakon tjelovježbe nije zabilježeno značajno povećanje acetilacije na lizinima 9 i 14 istog histona. H3K9/14 acetilacija odvija se isključivo na lokalnoj

razini, zbog čega je ukupna količina acetiliranih lizina na ovim pozicijama zanemariva u odnosu na druge modifikacije ¹⁵(Slika 2). Zbog svoje lokaliziranosti, H3K9/14ac ima specifičnu funkciju koja se očituje u aktivaciji gena *Glut4* ¹⁶. Fizička aktivnost uzrokuje hiperacetilaciju histona H3, što pospješuje vezanje MEF2 („myocyte enhancing factor 2“) na promotor *Glut4* kroz mehanizam ovisan o CaMK II (kalcij/kalmodulin-ovisna proteinska kinaza II). Šest sati nakon tjelovježbe zabilježeno je gotovo dvostruko povećanje MEF2 vezanog za promotor *Glut4*. *Glut4* ima ključnu ulogu u transportu glukoze u skeletne mišićne stanice, a povećana koncentracija ovog transportera dovodi do veće apsorpcije glukoze, što podupire dodatnu proizvodnju ATP-a kroz glikolizu i oksidativnu fosforilaciju. Nadalje, povišene razine *Glut4* omogućuju efikasniju sintezu glikogena, čime se promovira oporavak mišića i smanjenje umora.



Slika 1. Reprezentativni imunoblotsi acetilacije H3K9/14 i H3K36 te ukupnih razina H3 prije i neposredno nakon vježbanja (A); omjer H3K9/14 i ukupnog H3 prije i neposredno nakon vježbanja (B); omjer H3K36 i ukupnog H3 prije i neposredno nakon vježbanja (C).

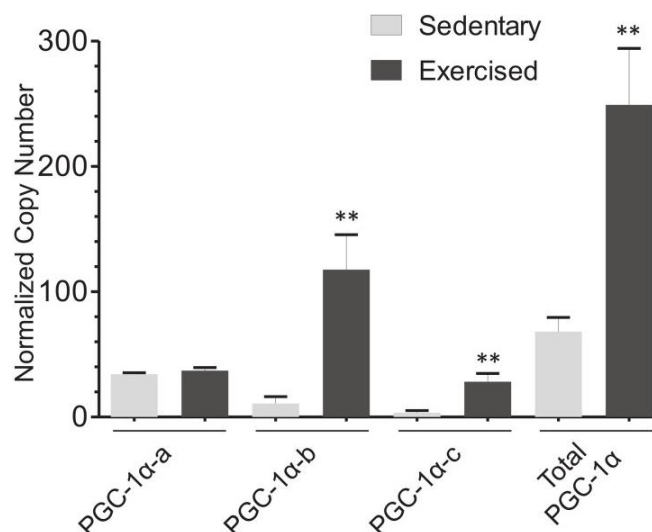
(Preuzeto: Sean L. McGee i sur, 2009¹⁵)

2.2.3. Acetilacija lizina 27 histona 3 (H3K27ac)

Istraživanja su pokazala da tjelovježba značajno utječe na preko 7000 pojačivačkih sekvenci, od kojih je oko 1500 acetilirano, dok su preostale deacetilirane¹⁷. Mnoge od ovih epigenetskih promjena povezane su s metaboličkim genima koji reguliraju metabolizam mitohondrija, pregradnju mišića i cjelokupno zdravlje. Acetilacija histona u kontekstu metabolizma mitohondrija prvenstveno djeluje kroz pojačanu ekspresiju regulatornog proteina peroksisom proliferator aktivirajućeg receptor gama koaktivator 1-alfa (PGC-1 α)¹⁸. PGC-1 α aktivira niz transkripcijskih faktora odgovorih za sintezu mitohondrija, a kroz interakcije s proteinom FOXO1 sudjeluje i u regulaciji hepatične glukoneogeneze. Također, acetilacija lizina 27 histona H3 djeluje na pojačivače smještene u blizini gena *VEGFA*, koji je ključan za angiogenezu odnosno proces stvaranja novih krvnih žila. Povećana ekspresiju *VEGFA* uzrokuje povećanje vaskularizacije mišića, a samim time pospješuje protok krvi i opskrbu mišića kisikom, što je od ključne važnosti za oporavak nakon intenzivnog treninga.

2.2.4. Trimetilacija lizina 4 histona 3 (H3K4me3)

H3K4 trimetilacija predstavlja epigenetsku modifikaciju lokaliziranu u promotorskim regijama gena te je povezana s inicijacijom transkripcije gena.. Ova modifikacija stabilizira transkripcijske komplekse i olakšava vezivanje RNA polimeraze II, čime potiče aktivaciju transkripcije gena odgovornih za oksidativni metabolizam i mitohondrijsku biogenezu. Među ključnim metaboličkim genima ističe se *PGC-1 α* ¹⁹. Istraživanja su pokazala kako tjelovježba i fizički podražaji pozitivno utječu na trimetilaciju lizina 3 histona H4 čime se promotorske regije metabolički važnih gena „pripremaju“ za transkripciju tijekom kontinuiranog treniranja, što omogućava dugotrajne adaptacije koje poboljšavaju sportsku izvedbu (Slika 3). Studije provedene na ljudima i životinjskim modelima potvrđuju da ove epigenetske promjene koreliraju s povećanjem funkcionalnosti mitohondrija, što se odražava na poboljšanje fizioloških pokazatelja poput VO₂max i aerobnog kapaciteta rada. Ovi nalazi ističu važnost H4K4me3 u optimizaciji sportskih rezultata.



Slika 3. Usporedba razine različitih izoformi PGC-1α te ukupne količine PGC-1α u skeletnim mišićima miševa u mirovanju i miševa poslije tjelovježbe

(Preuzeto: Timothy L Lochmann i sur, 2015)

2.2.5. Trimetilacija lizina 27 histona 3 (H3K27me3)

H3K27 trimetilacija ima ulogu u utišavanju gena koji nisu potrebni u mirovanju, dok se tijekom fizičke aktivnosti podvrgava remodeliranju. Ova dinamična regulacija kromatina omogućuje aktivaciju gena uključenih u miogenezu, adaptaciju vrste mišićnih vlakana („slow twitch“ i „fast twitch“) te procese oporavka. Farmakološka istraživanja pokazala su da manipulacija enzimima odgovornima za ovu modifikaciju može značajno ubrzati ili usporiti adaptaciju na fizički napor, što potvrđuje ključnu ulogu H3K27me3 u regulaciji mišićne snage i izdržljivosti²⁰.

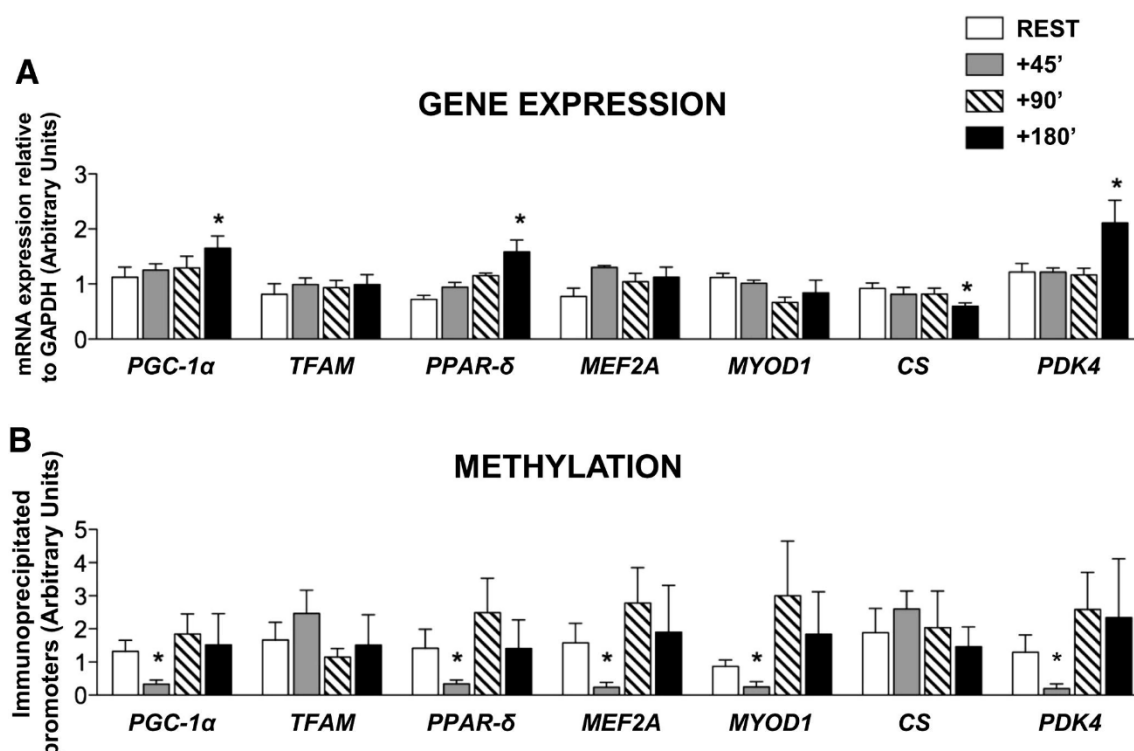
2.2.6. Trimetilacija lizina 36 histona 3 (H3K36me3)

Trimetilacija H3K36 obilježava aktivno transkribirane gene te osigurava učinkovitu elongaciju RNA polimerazom II i pravilnu obradu mRNA. Ova modifikacija ključna je za dugoročnu i stabilnu ekspresiju gena koji kodiraju proteine nužne za mišićnu funkciju, uključujući enzime oksidativne fosforilacije i strukturne proteine mišićnih vlakana²¹. Stabilnost H3K36me3 omogućuje očuvanje adaptacija induciranih treningom kroz tjedne i mjesec. Kod sportaša i fizički aktivnih pojedinaca, H3K36me3 osigurava trajne fenotipske i funkcionalne promjene poput povećane snage, izdržljivosti i otpornosti na ozljede. Eksperimentalno narušavanje funkcije

SETD2, specifične metil transferaze, enzima odgovornog za H3K36me3, rezultira poremećajem mišićne adaptacije i preraspodjele tipova vlakana, što dodatno potvrđuje njenu važnost u održavanju optimalnih mišićnih sposobnosti²¹.

2.2.7. Metabolički geni

Gen *PPARGC1A* kodira za već spomenuti transkripcijski koaktivator PGC-1 α , glavni regulator mitohondrijske biogeneze, oksidativnog metabolizma, oksidacije masnih kiselina i iskorištavanja glukoze. Aktivnost PGC-1 α ima važnu ulogu u određivanju aerobnih fizičkih sposobnosti organizma. Ekspresija gena snažno je podložna epigenetskim mehanizmima, posebice DNA metilaciji kao odgovoru na fizičku aktivnost. Istraživanje je pokazalo kako akutna tjelovježba kod ljudi uzrokuje hipometilaciju CpG regija promotora navedenog gena ²²(Slika 4). Smanjena stopa metilacije uzrokuje povećanu ekspresiju PGC-1 α mRNA, što aktivira nizvodne mitohondrijske gene, uključujući gen za mitohondrijski transkripcijski faktor A (*TFAM*). Gen *TFAM* također je pod epigenetskom regulacijom te pokazuje pojačanu hipometilaciju induciranu tjelovježbom (Slika 4). Protein TFAM odgovoran je za transkripciju i održavanje mitohondrijske DNA, čime dodatno doprinosi povećanoj mitohondrijskoj funkciji i poboljšanju aerobnog kapaciteta.



Slika 4. Stupanj metilacije promotora i ekspresije različitih gena uzrokovana mišićnom kontrakcijom²²

(Preuzeto: Barres i sur, 2012.)

Gen za piruvat dehidrogenazu kinaze 4 (*PDK4*) također je pod izrazitim epigenetskim utjecajem. Nakon tjelesne aktivnosti, gen *PDK4* pokazuje hipometilaciju uz dvostruko povećanje ekspresije mRNA tri sata nakon treninga u odnosu na količinu mRNA u stanju mirovanja (Slika 4.). Primarna uloga ove kinaze je regulacija aktivnosti enzima piruvat dehidrogenaze (PDK) fosforilacijom. Enzim piruvat dehidrogenaza ključan je za pretvorbu piruvata, nastalog glikolizom, u acetil-CoA, koji ulazi u Krebsov ciklus i time omogućuje odvijanje oksidativne fosforilacije. Fosforilacijom posredovanom *PDK4*, enzim piruvat dehidrogenaza se deaktivira, što na metaboličkoj razini dovodi do smanjene oksidacije glukoze i preusmjerenja energetskog metabolizma prema iskorištavanju lipida. Takav mehanizam je izrazito koristan tijekom sportske izvedbe jer odgađa potrošnju glikogena te sportašima omogućuje fleksibilno korištenje različitih izvora energije ovisno o intenzitetu fizičke aktivnosti.

Još jedan gen od metaboličkog značaja koji podliježe epigenetskoj regulaciji jest peroksisom proliferator-aktivirani receptor delta (*PPAR-δ*). Na slici 4. prikazan je smanjen stupanj

metilacije gena nakon tjelesne aktivnosti u usporedbi s kontrolnim uvjetima, što potvrđuje da je njegova ekspresija osjetljiva na epigenetske promjene potaknute tjelesnom aktivnošću. *PPAR-δ* regulira metabolizma masnih kiselina vezanjem na specifične DNA sekvence i aktivacijom transkripcije drugih koaktivatora. Njegova aktivnost iznimno je važna za sportaše koji se oslanjaju na izdržljivost jer pospješuje oksidativni metabolizam i formaciju mišićnih vlakana tipa I („*slow twitch*“) i tipa IIA („*intermediate twitch*“) što doprinosi učinkovitijem iskorištavanju energije i većoj izdržljivosti²³.

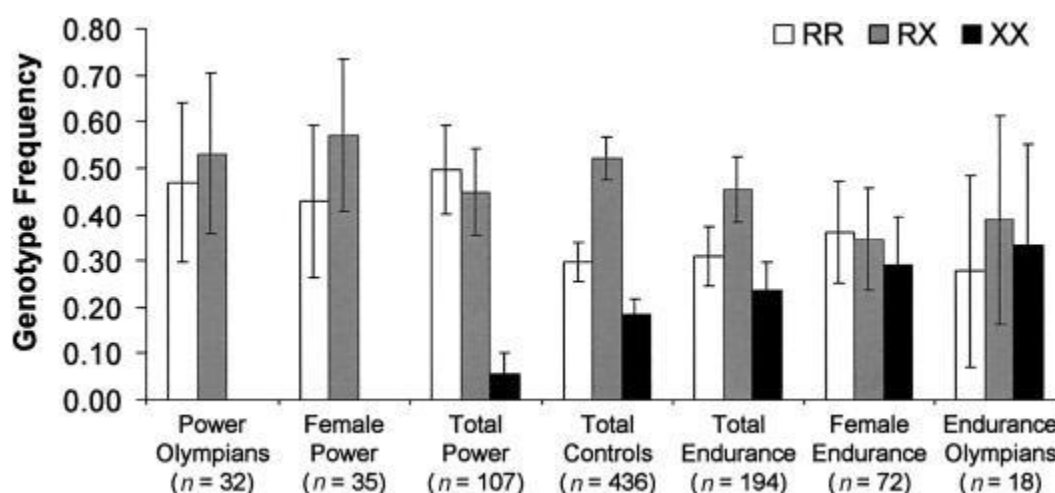
2.2.8. Strukturalni geni i geni rasta mišića

Trening s otporom mijenja metilacijski obrazac strukturnih gena i gena uključenih u regulaciju mišićne hipertrofije (povećanja mišićne mase). Jedan od ključnih čimbenika u tom procesu je mioblast determinirajući protein 1 (*MYOD1*), koji se smatra glavnim regulatorom mišićnog razvoja i pod iznimnim je epigenetskim utjecajem (Slika 4). Uloga *MYOD1* gleda se u inicijaciji transkripcije strukturnih gena, poput *MYH* (teški miozinski lanac) i *ACTN* (alfa aktinin). Također ima ulogu i u procesu oporavka nakon ozljeda ili fizičkog opterećenja jer usmjerava fibroblaste u miogenezu. *MYOD1* surađuje s IGF-1 (inzulinu sličan faktor rasta 1) u promicanju mišićne hipertrofije. IGF-1 glavni je signalni protein PI3K–AKT–mTOR kaskade, odgovorne za regulaciju staničnog rasta, proliferacije i metabolizma. Tijekom embrionalnog razvoja, gen *MYOD1* pokazuje hipermetilaciju, što rezultira utišavanjem njegove ekspresije²⁴. Njegova demetilacija pokreće aktivaciju velikog broja gena uključenih u formiranje mišićnog tkiva. Starenjem gen ponovo postaje hipermetiliran, što djelomično objašnjava sporiji oporavak starijih sportaša u usporedbi s mlađima.

Porodica gena za teški miozinski lanac (*MYH*) ima važnu ulogu u određivanju vrste mišićnih vlakana koja izgrađuju mišić. Funkcionalne razlike između mišićnih vlakana proizlaze iz različitih izoformi *MYH*. Primjerice, izoforma *MYH7* prevladava u sporim „*slow-twitch*“ vlaknima, dok su izoforme *MYH1* i *MYH2* karakteristične za brza „*fast twitch*“ vlakna. Epigenetska regulaciju ovih izoformi *MYH* gena odvija se promjenama u metilacijskom obrascu, ovisno o vrsti tjelesne aktivnosti. Tako trening izdržljivosti potiče demetilaciju *MYH7* gena i tako dovodi do formiranja sporih vlakana s izraženim oksidativnim metabolizmom, ključnim za održavanje izdržljivosti²⁵. Kontinuiranom tjelesnom vježbom baziranoj na izdržljivosti, promotorske regije *MYH7* postaju

podložnije metilaciji u usporedbi sa nekontinuiranim akutnim treningom, što dodatno pogoduje izgradnji sporih „*slow twitch*“ mišićnih vlakana.

Genska porodica alfa aktinina (*ACTN1-4*) još je jedna od brojnih koje se nalaze pod izrazitim epigenetskim utjecajem. Geni alfa aktinina odgovorni su za usidranje aktinskih filamenata u Z ploču sarkomere. Dvije najistraženije izoforme gena su *ACTN2* i *ACTN3*. *ACTN2* prisutan je u svim tipovima mišićnih vlakana te pruža strukturalnu stabilnost. *ACTN3* jedan je od intenzivno proučavanih „sportskih“ gena zbog svoje povezanosti s formacijom „fast twitch“ mišićnih vlakana tipova IIa i IIx. Navedeni gen ima dvije alelne forme: *ACTN3 577R*, prisutniji među sprinterima i sportašima koji se bave eksplozivnim disciplinama i *ACTN3 R77X* alel, koji je češći kod sportaša usmjerenih na izdržljivost (Slika 5)²⁶.



Slika 5. Učestalost genotipa *ACTN3* kod različitih tipova olimpijskih sportaša (kontrolna skupina, sprinteri i izdržljivi sportaši). **RR**- homozigoti *ACTN3 577R*; **RX** - heterozigoti *ACTN3 577R* i *ACTN3 R77X* i **XX**-homozigoti *ACTN3 R77X*.

Preuzeto: (Nan Yang i sur, 2003)

Istraživanja su pokazala kako su promotorske regije strukturnih gena, poput *ACTN3*, podložne različitim obrascima metilacije ovisno o tipu mišićnog vlakna. Tako je u sporim („slow twitch“) vlaknima zabilježena hipermetilacija promotora *ACTN3*, što rezultira smanjenom ekspresijom gena. Takav epigenetski obrazac smatra se povoljnim za sportaše usmjerene na aktivnosti

izdržljivosti. Suprotno tomu, u brzim („*fast twitch*“) vlaknima utvrđena je smanjena razina metilacije promotora gena *ACTN3*, što je dovelo do povećane genske ekspresija, a to pogoduje sportašima koji se bave aktivnostima temeljenim na eksplozivnoj snazi.²⁷.

3. ZAKLJUČAK

Epigenetika predstavlja ključnu poveznicu između načina života, genoma i fizičke izvedbe. Regulacijom aktivnosti gena bez promjene same DNA sekvence, mehanizmima poput modifikacije histona i metilacije DNA, omogućuje se adaptacija organizma na trening, prehranu i proces oporavka s ciljem optimizacije sportskog performansa. Modifikacije histona ne djeluju specifično na pojedine gene, već mijenjaju dostupnost kromatina RNA polimerazama, regulirajući interakciju između DNA i histonskih proteina. Posljedično, u zahvaćenim regijama može doći do pojačanja ili smanjenja ekspresije gena. Za razliku od navedenog, DNA metilacija djeluje ciljano na određene gene na način da smanjuje njihovu transkripciju. Epigenetski mehanizmi osobito utječu na ključne procese povezane s tjelesnom izvedbom, uključujući metabolizam, regeneraciju i strukturalne prilagodbe mišića. Uz kratkoročne učinke, epigenetika posjeduje i dugotrajne implikacije u obliku „mišićnog pamćenja“ („*muscle memory*“), što omogućuje brži povratak u optimalnu formu nakon perioda smanjenog ili prekinutog treninga. Razvoj istraživanja u ovom području otvara mogućnosti za primjenu epigenetičkih spoznaja u oblikovanju individualiziranih programa treninga. Time se može unaprijediti sportska izvedba te smanjiti rizik od ozljeda. U konačnici, epigenom naglašava da vrhunska sportska postignuća nisu isključivo uvjetovana genetskim predispozicijama, već da i pojedinci s manje izraženim genetskim potencijalom mogu, uz optimizirane treninge, adekvatnu prehranu i kvalitetan oporavak, postići iznimne sportske rezultate.

4. LITERATURA

1. Lisa M Guth, S. M. R. Genetic influence on athletic performance. *Current opinion in pediatrics* **25,6**, 653–658 (2013).
2. Viña, J., Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V. & Gomez-Cabrera, M. C. Exercise acts as a drug; The pharmacological benefits of exercise. *British Journal of Pharmacology* vol. 167 1–12 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01970.x> (2012).
3. Cheng, X., Hashimoto, H., Horton, J. R. & Zhang, X. Mechanisms of DNA Methylation, Methyl-CpG Recognition, and Demethylation in Mammals. *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics* 9–24 (2011) doi:10.1016/B978-0-12-375709-8.00002-2.
4. Voisin, S., Eynon, N., Yan, X. & Bishop, D. J. Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiologica* vol. 213 39–59 Preprint at <https://doi.org/10.1111/apha.12414> (2015).
5. Seaborne, R. A. *et al.* Human Skeletal Muscle Possesses an Epigenetic Memory of Hypertrophy. *Scientific Reports* 2018 8:1 **8**, 1–17 (2018).
6. Ghildiyal, M. & Zamore, P. D. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet* **10**, 94 (2009).
7. Sledz, C. A. & Williams, B. R. G. RNA interference in biology and disease. *Blood* **106**, 787 (2005).
8. Aravin, A. A. & Bourc'his, D. Small RNA guides for de novo DNA methylation in mammalian germ cells. *Genes Dev* **22**, 970 (2008).
9. Mikkelsen, T. S. *et al.* Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* **448**, 553–560 (2007).
10. Luger, K., Mäder, A. W., Richmond, R. K., Sargent, D. F. & Richmond, T. J. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* **389**, 251–260 (1997).
11. Widmann, M., Nieß, A. M. & Munz, B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Medicine* **49**, 509–523 (2019).
12. Kim, J. K., Samaranayake, M. & Pradhan, S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cellular and Molecular Life Sciences* vol. 66 596–612 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8432-4> (2009).
13. Potthoff, M. J. *et al.* Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *Journal of Clinical Investigation* **117**, 2459–2467 (2007).
14. He, S., Tong, Q., Bishop, D. K. & Zhang, Y. Histone methyltransferase and histone methylation in inflammatory T-cell responses. *Immunotherapy* **5**, 10.2217/imt.13.101 (2013).
15. McGee, S. L., Fairlie, E., Garnham, A. P. & Hargreaves, M. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *Journal of Physiology* **587**, 5951–5958 (2009).

16. Smith, J. A. H., Kohn, T. A., Chetty, A. K. & Ojuka, E. O. CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and MEF2A binding at the MEF2 site on the Glut4 gene. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **295**, 698–704 (2008).
17. Williams, K. *et al.* Epigenetic rewiring of skeletal muscle enhancers after exercise training supports a role in whole-body function and human health. *Mol Metab* **53**, 101290 (2021).
18. Masuzawa, R., Konno, R., Ohsawa, I., Watanabe, A. & Kawano, F. Muscle type-specific RNA polymerase II recruitment during PGC-1 α gene transcription after acute exercise in adult rats. *J Appl Physiol* **125**, 1238–1245 (2018).
19. Lochmann, T. L., Thomas, R. R., Bennett, J. P. & Taylor, S. M. Epigenetic Modifications of the PGC-1 α Promoter during Exercise Induced Expression in Mice. *PLoS One* **10**, e0129647 (2015).
20. Shimizu, J. & Kawano, F. Exercise-induced histone H3 trimethylation at lysine 27 facilitates the adaptation of skeletal muscle to exercise in mice. *Journal of Physiology* **600**, 3331–3353 (2022).
21. Yi, X. *et al.* Histone methyltransferase Setd2 is critical for the proliferation and differentiation of myoblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* **1864**, 697–707 (2017).
22. Barrès, R. *et al.* Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell Metab* **15**, 405–411 (2012).
23. Giordano Attianese, G. M. P. & Desvergne, B. Integrative and Systemic Approaches for Evaluating PPAR β/δ (PPARD) Function. *Nucl Recept Signal* **13**, e001 (2015).
24. Saccone, V. & Puri, P. L. Epigenetic regulation of skeletal myogenesis. *Organogenesis* **6**, 48 (2010).
25. Hariharan, M. *et al.* DNA Methylation Dynamics of Dose-dependent Acute Exercise, Training Adaptation, and Detraining. *bioRxiv* 2025.04.22.650067 (2025) doi:10.1101/2025.04.22.650067.
26. Li, Y. *et al.* ACTN3 R577X genotype and performance of elite middle-long distance swimmers in China. *Biol Sport* **34**, 39 (2016).
27. Oe, M., Ojima, K. & Muroya, S. Difference in potential DNA methylation impact on gene expression between fast- and slow-type myofibers. *Physiol Genomics* **53**, 69–83 (2021).