

RELAÇÃO ENTRE A PERFORMANCE MUSCULAR E A PRÉ-DISPOSIÇÃO GENÉTICA

Marcelo Romanovitch Ribas¹, Zair Candido Oliveira Neto¹, Bertoldo Schneider Jr¹, Oslei de Matos¹, Julio Cesar Bassan¹

RESUMO

A capacidade física humana é influenciada por fatores ambientais e genéticos, estes influenciam em 50% as várias características fenotípicas relacionadas ao desempenho físico. Assim, ao associar à genética e o esporte existe a possibilidade de se identificar os indivíduos com a fisiologia e morfologia ideal. O atual mapa genético humano apresenta uma lista de mais de 200 genes candidatos e suas regiões genéticas associadas com o desempenho físico humano. Sendo assim, o objetivo desta revisão foi determinar a incidência dos genes alfa actina3 (ACTN3) e a enzima conversora de angiotensina (ACE) nos esportes que contemplam a solicitação de níveis maiores de força e velocidade para realizar a prática esportiva com melhor desempenho. O presente estudo denotou que o gene ACTN3 e seu polimorfismo R577X, os atletas com a predominância do genótipo ACTN3 RR são mais propensos a competir em esportes de velocidade e força. Em relação ao gene ACE e seus polimorfismos homocigotos II e DD, verificou-se que o polimorfismo do alelo II, esta relacionado a exercícios de resistência muscular e a atividades aeróbicas e o polimorfismo do alelo DD, voltado ao desempenho físico da força e potência muscular. Contudo, novas pesquisas com outros esportes, fazem-se necessárias a fim de elucidar algumas questões ainda não esclarecidas.

Palavras-chave: Genética; Alfa Actina 3; Enzima conversora de Angiotensina, Esporte.

ABSTRACT

The human physical capacity is influenced by environmental and genetics factors. These factors suffer influences by numerous phenotypic characteristics that are related to the physical performance. Associating genetic and sports is possible to identify the individuals with the best physiology and morphology for each particular sport. The current human genetic map has a list of over 200 candidate genes and their genetic regions associated with human physical performance. The objective of this review was to determine the incidence of alpha actin gene 3 (ACTN3) and enzyme discussion (ACE) in sports that have to request higher levels of strength and speed to offer athletes a practice with better performance. This study intend that the ACTN3 gene R577X polymorphism, give athletes a predominance of the ACTN3 RR genotype are more likely to compete in sports of speed and strength . In relation to the gene ACE and their polymorphisms homozygotes II and DD, it was found that the polymorphisms of the allele II is related to the exercise of muscular resistance and aerobic activities, polymorphisms of the allele DD, is related to physical performance from strength and muscular power. New researches with other sports are necessary in order to improve some issues that are unclear.

Keywords: Genetics; Actin Alpha 3; Angiotensin converting enzyme; Sport.

1. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica (PPGEB), UTFPR, Paraná, Brasil. E-mail: jcbassan@gmail.com

INTRODUÇÃO

A capacidade física humana é influenciada por fatores ambientais e genéticos, contudo, os fenótipos da capacidade física (fisiológicos, psicológicos e biomecânicos) geralmente são altamente poligênicos¹. No entanto, as maneiras pelas quais polimorfismos relevantes se combinam para influenciar a capacidade física de atletas e das populações em geral são desconhecidas². Há evidências que fatores genéticos influenciam em 50% as várias características fenotípicas relacionadas ao desempenho físico e a resposta ao treinamento bem como a aptidão física do atleta de elite^{3,4}.

A melhora do desempenho físico é adquirido por meio do treinamento, um processo que se destina a induzir engrama (imagem que fica em nossa memória) motor e melhorar as funções estruturais e metabólicas, além da autoconfiança. Em geral, há duas grandes categorias de atletas de alto nível os geneticamente talentosos e os que treinam arduamente⁵. Sendo assim, ao associar à genética e o esporte existe a possibilidade de se identificar os indivíduos com a fisiologia e morfologia ideal, bem como atletas com maior capacidade de responder ou adaptar-se ao treinamento com menores chances de sofrerem lesões⁶. O atual mapa genético humano apresenta uma lista de mais de 200 genes candidatos e suas regiões genéticas associadas com o desempenho físico humano, o exercício e a saúde⁷.

Estudos realizados no período pós-genoma, sobre genética e qualidades físicas tem demonstrado a confiabilidade de marcadores genéticos moleculares para prognóstico do desempenho físico humano⁸. Há fortes evidências a respeito das influências genéticas sobre as atividades de rendimento com características que envolvam valências biomotoras de velocidade, força e resistência⁹. Porém, se faz necessário uma acuidade em relação à raça e etnia das amostras estudadas, pois os efeitos fenotípicos de alguns polimorfismos do gene podem ser diferentes em distintas populações, é necessário verificar se a associação é atribuída ao acaso ou é um resultado falso positivo^{4,10,11}.

De todos os genes candidatos ao desempenho, dois genes e seus polimorfismos serão objeto de interesse da presente revisão bibliográfica, devido seus polimorfismos ou mutações estarem relacionados com o aumento dos níveis de força e velocidade, dentre eles foram investigados: alfa actina – 3 (ACTN3), enzima

conversora de angiotensina (ACE). Sendo assim, o objetivo desta revisão foi determinar a incidência dos genes alfa actina3 e a enzima conversora de angiotensina nos esportes que contemplam a solicitação de níveis maiores de força e velocidade para realizar a prática esportiva com melhor desempenho.

MATERIAL E MÉTODOS

Para levantamento dos dados apresentados na presente revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed com os seguintes termos-chave: ACTN3 gene and Sports performance; e ACE gene and Sports performance. Foram selecionados os estudos que apresentavam maior relevância ao tema e não foram utilizados critérios de exclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ACTN3 e o desempenho físico no alto rendimento

O Quadro 1 apresenta estudos comparativos, contendo a genotipagem e a frequência alélica para o gene ACTN3 e o polimorfismo R577X, de atletas para diferentes modalidades esportivas.

Autores/Ano	População (N)	Modalidade	(%) com o genótipo RR ; RX ; XX	Frequência do alelo % R ; X
Moran et al., (2007)	Adolescentes gregos (992)	Corrida de 40 m	34; 48;18	
Vincent et al.,(2007)	Homens saudáveis (90)	-	31; 44; 24	53 47
Saunders et al., (2007)	Triatletas caucasianos (457)	Triathlon rápido	35; 50; 15	60 40
		Triathlon médio	35; 45; 20	60 40
		Triathlon longo	30; 45 ;25	55 45
Druzhevskaya et al., (2008)	Atletas russos (486)	Potência	39,7; 53,9; 6,4	-
Roth et al., (2008)	Atletas americanos (75)	Culturistas	30,7;62,6;6,7	-
Fiuza-Luces et al., (2011)	Atletas espanhóis (283)	Ciclistas de estrada	28; 46; 26	-
		Velocistas e saltadores	47,6; 36,5; 15,9	-
Gentil et al., (2011)	Homens brasileiros (141)	Treino de resistência	34,4; 47; 18,6	-
Ahmetov et al., (2011)	Atletas russos (115)	Patinadores	12,8;13,2;16,3	-

Quadro 1. Genotipagem e frequência alélica para o gene da ACTN3 para o polimorfismo R577X.

Os resultados demonstram que atletas que realizam modalidades de força e velocidade apresentam uma predominância para o genótipo RR, bem como uma frequência maior para o alelo D.

A alfa – actina3 (ACTN3) é uma proteína da família das alfas actinas¹². Esta proteína é uma isoforma expressa apenas nas fibras do tipo II, que mantém a estrutura do arranjo miofibrilar e regula a contração da musculatura esquelética, sua presença está relacionada a um melhor desempenho em atividades que exigem velocidade, força muscular e hipertrofia^{13,14,9,15,16,17}.

O gene ACTN3 está localizado no cromossomo 11q13-q14¹⁸ e foi clonado por Berggs et al.,¹⁹. O polimorfismo identificado como R577X, definido pela troca entre citosina e timina na posição 1447 do exón 16, resulta na troca de arginina (alelo R) por um códon de terminação (alelo X) no aminoácido 577, levando indivíduos homocigotos a não produzirem a proteína alfa actina3 no músculo esquelético, o que resulta na diminuição da massa muscular, devido a redução na região transversa dos músculos compostos predominantemente de fibras do tipo II^{20,21,18,22,23,10}.

Em estudo conduzido por Moran et al.,²¹, os pesquisadores constataram que adolescentes gregos com genótipo (R) possuíam uma velocidade maior em corridas de 40 metros quando comparados com homocigoto (X) e a distribuição de genótipos R577X na população pesquisada foi de RR = 34%, RX = 48%, XX = 18%. Segundo Norman et al.,¹⁵, o alelo X é menos comum em atletas de velocidade do que na população em geral, os autores encontraram uma distribuição em sua pesquisa de RR= 31%, RX = 50%, e XX=19%.

Na pesquisa efetuada por Niemi e Majamaa¹⁴ com atletas de elite finlandesa encontraram uma menor incidência do genótipo XX em atletas de força e potência e uma menor ocorrência do genótipo RR para os atletas de resistência, o que sugere que variações nos alelos podem vir a interferir na capacidade do músculo para realizar contrações intensas, em especial em fibras tipo II. Análises de Druzhevskaya et al.,²⁴ observaram que atletas russos de esportes de potência de nível nacional e internacional apresentaram uma menor proporção do alelo XX em relação à população em geral e concluíram que a ACTN3 e o polimorfismo R577X tiveram associação positiva em atletas de potência.

Ao pesquisar uma população de 90 homens com idade entre 18 e 29 anos, Vincent et al.,¹⁸, concluíram que o mecanismo pelo qual o polimorfismo da ACTN3

modula a força muscular pode depender da proporção do tipo de fibras musculares. Os autores ao comparar os genótipos XX e RR verificaram que indivíduos possuíam uma proporção de 9% e 14% respectivamente de fibras do tipo IIX, e por consequência o grupo RR era mais forte que o XX.

Realizando experimento com ciclistas de estrada, atletas velocistas e saltadores espanhóis, Fiuza-Luces et al.,²⁵, encontraram um frequência para os genótipos de RR 28%, RX 46%, XX 26% e RR 47,6%, RX 36,5%, XX 15,9%, demonstrando que o alelo RR é mais comum entre os atletas de força e velocidade. Na população brasileira, Gentil et al.,¹⁷, investigaram a associação do polimorfismo R577X em 141 homens com idade média de $22 \pm 2,7$ anos que realizaram um treinamento de resistência muscular, verificando-se um frequência para genótipos RR de 34,4%, RX 47% e XX 18,6%, e uma não associação do polimorfismo do gene ACTN3 com a força muscular em resposta ao treinamento de resistência. Porém, apenas os portadores do alelo R apresentaram aumentos na espessura muscular em resposta ao treinamento realizado.

Quando da genotipagem de 457 atletas de triatlão para a mutação R577X, Saunders et al.,²⁶ não encontraram associação entre o desempenho e a ultra-resistência destes atletas. Tal fato demonstra que a capacidade atlética é multifatorial que envolve numerosos sistemas fisiológicos sendo influenciado por muitos genes e da interação destes genes com o ambiente²⁷. Cabe ressaltar que a ACTN3 está ausente em 18% da população humana, porém sua ausência é suprida pela presença da ACTN2 no músculo esquelético¹⁰.

Comparando a população normal e atletas de força americanos, Roth et al.,²⁸ encontraram uma frequência do alelo II 16,3% maior quando em comparação com os atletas 6,7%, demonstrando que atletas de força possuem um predomínio dos alelos RR e RX. Comparando padrões fisiológicos e os correlacionando com o genótipo de remadores russos, Ahmetov et al.,⁸, observaram que os atletas de elite remadores (n=230), tinham o um genótipo XX duas vezes menores quando foram comparados com o grupo controle compostos por uma população normal. Em outro estudo Ahmetov et al.,¹⁶, ao pesquisarem patinadores russos, concluíram que o polimorfismo ACTN3 R577X estava associado com a distância de corrida, e a composição da tipologia da fibra muscular, fibras lentas possuíam uma frequência para o alelo RR de 12,8%, RX de 13,2% e XX de 16,3%, nesta esteira os autores

concluíram que os patinadores que apresentaram maior proporção de fibras lentas, tinham sucesso quando realizavam provas de longas distâncias.

ACE e o desempenho físico no alto rendimento

O Quadro 2 apresenta os estudos comparativos, contendo a genotipagem e a frequência alélica para o gene ACE e o polimorfismo I/D, para atletas nas diferentes modalidades esportivas. Os resultados demonstram que atletas de modalidades de força e velocidade apresentam uma predominância para o genótipo DD e ID e as modalidades de resistência para o II, bem como uma frequência maior para o alelo I para estas modalidades.

Autor/Ano	População (N)	Modalidade	(%) com o genótipo DD ; II ; ID	Frequência do alelo % D ; I
Myerson et al., (1999)	Corredores Britânicos (1)	Provas ≤ 200 Corredores	45; 40; 15	35
		Provas de 400 até 3000	19; 57; 24	53
		Provas ≥ 5.000	18; 41; 41	62
Nazarov et al., (2001)	Atletas russos (17)	Nadadores, esquiadores, triatletas, corredores de trilhas	29; 19; 51	0,52
Costa et al., (2009b)	Atletas (8)	Nadadores e triatletas Provas curtas (≤ 200m)	64; 0 ; 36	0,82; 0,18
		Nadadores e triatletas Provas médias (400m a 1500m)	30; 25; 45	53; 47
		Misto	21,2; 42,4; 36,4	0,394; 0,606
		Velocidade, Potência	19,1; 21,3; 59,6	0,489; 0,511
Eider et al., (2013)	Atletas Poloneses (100)	Esporte de força	39; 13; 48	63; 53,2

Quadro 2. Genotipagem e frequência alélica para o gene da ACE em diferentes esportes

A enzima conversora de angiotensina (ACE, 21 Kbp), está localizada no cromossomo 17q23 sendo composta de 26 éxons^{29,30}. Uma variante genética comum no gene da ECA foi descrita e consiste na ausência (deleção ou alelo “D”) ou presença (inserção ou alelo “I”) de 287 pares de base no íntron 16^{29,31}. O alelo D está associado com níveis circulatório e tecidual aumentados de ACE³².

O polimorfismo I/D da ACE, foi o primeiro gene específico a ter associação com a performance humana³³, e assim tem atraído considerável atenção a respeito de sua associação com o desempenho física humano. Estudos recentes demonstraram que o alelo I é mais frequente em atletas de resistência, enquanto

que o alelo D, em atletas de potência e de exigência de força explosiva muscular^{34,35}.

Em uma revisão recente com 336 artigos relacionando seus polimorfismos da ACE com os sistemas metabólicos foi verificado a predominância do alelo DD para a performance física em atividades que envolvam força e velocidade e o alelo II para exercícios de resistência³⁶. Estudo conduzido por Gineviciene et al.,³⁷, investigaram a frequência do alelo ACE D, onde a frequência foi de 28%, sendo menor quando comparada a população não atleta 37,4%, os autores constataram que o genótipo DD era 32,3% maior, quando comparada com atletas de velocidade e potência 22,5%.

No entanto, corredores britânicos de nível olímpico ao serem correlacionados, em relação à distância que competiam e o polimorfismo I/D da ACE, Myerson et al.,³⁸, encontraram uma frequência para o alelo I de 0,35 para corredores que competiam em provas ≤ 200 m, 0,53 para corredores de 400 até 3.000 m e 0,62 para corredores que corriam ≥ 5.000 m, assim os pesquisadores concluíram que estes resultados suportam uma associação positiva do alelo I com o desempenho de atletas de resistência.

A pesquisa de Nazarov et al.,³⁹, buscaram determinar a frequência do alelo I e D em 217 atletas russos (nadadores, esquiadores, triatletas e corredores de pista e campo), onde os atletas foram analisados levando em conta o tempo de realização da prova, < 1 min. 1 a 20 min. e mais de 20 min., os valores indicaram uma frequência maior do alelo D, 0,72 para atletas que participavam de provas cujo tempo era inferior a 1 min., e uma frequência maior do alelo I 0,63 para os atletas cujas provas estavam compreendidas em um intervalo de tempo de 1 a 20 min.

Pesquisa realizada com triatletas do exército indiano Shenoy et al.,⁴⁰ observaram não haver nenhuma associação com o polimorfismo ACE com a potência e resistência muscular destes atletas. Porém no estudo de Costa et al.,⁴¹ com nadadores de curta distância, foi encontrada associação com o alelo D e melhores níveis de potência.

Vinculando genótipos relacionados com fenótipos para aptidão física, Gineviciene et al.,¹, analisaram 193 atletas, 152 homens e 41 mulheres divididos em esportes de resistência, mistos, velocidade e potência e de equipes, encontrando uma frequência de alelo II maior 42,4% para os atletas de esportes mistos, uma frequência ID maior 59,6% para esportes de velocidade e potência e uma frequência

de alelo DD maior para o grupo de resistência 32,8%, os autores, sugerem uma associação positiva entre o alelo D e a probabilidade de atletas Lituanos se tornarem atletas de endurance de elite.

Levando em consideração o sistema metabólico anaeróbio, especificamente no ganho de força e potência muscular o alelo (DD) demonstrou uma associação com a elevada produção de ECA nos tecidos musculares bem como a circulação sistêmica, relacionando este polimorfismo com a força e velocidade⁴². Em outro estudo foi verificada adaptação neural, através de ativação de unidades motoras e hipertrofia muscular relacionados com a ACE após um período de treinamento⁴³. Efeitos da ACE nos sistemas neurais promovidos pelo treinamento de força podem estar relacionados com sua ação sobre o sistema nervoso simpático, influenciados pelo efeito da angiotensina II nos receptores pré sinápticos, esta resposta no aumento da angiotensina II é resultado do aumento do e conseqüentemente a ativação do sistema nervoso simpático⁴⁴.

Em estudo recente com 100 atletas de força da Polônia, foi observado a predominância do alelo (DD) nos resultados obtidos na amostra com níveis de 77,6% para a presença deste alelo, fortalecendo a hipótese deste polimorfismo para esportes que exijam aplicação de força⁴⁵. Em outro estudo com 58 nadadores e triatletas foi constatada a presença do polimorfismo (DD), em ambos os sexos para provas aquáticas inferior a 200 metros que exigem do metabolismo aeróbico e conseqüentemente o uso da força muscular⁴⁶.

CONCLUSÃO

A aplicação de estudos genéticos, na área da ciência do esporte, é muito recente estando em constante desenvolvimento. Contudo, os genes são importantes para explicar as diferenças no desempenho humano. Em vários casos, a análise genética apropriada pode ajudar a orientar as escolhas dos jovens atletas e seus treinadores, no tocante ao esporte mais adequado a ser praticado. Exemplos destas análises poderiam ser realizados com a ACNT3 e ACE, a fim de prever e estimar as potencialidades do atleta quer para modalidades de esportivas que englobem potência e força, ou mesmo para esportes que envolvem resistência.

Desta maneira os trabalhos aqui relatados, nos permitem sugerir que os

atletas com o genótipo ACTN3 RR são os mais propensos a competir em esportes em que as valências biomotoras determinantes sejam de velocidade e força.

Observando detalhadamente o gene da ACE com seus polimorfismos homozigotos II e DD, este é um gene que está intimamente ligado a sistemas metabólicos importantes na performance física do ser humano, muitos estudos evidenciam sua importância direta em atividades físicas de resistência, força e potência muscular de acordo com a sua expressão do seu polimorfismo. Diante deste cenário, se espera que na relação do polimorfismo do alelo II relacionado a exercícios de resistência muscular, destinados a atividades aeróbias e o polimorfismo do alelo DD voltado ao desempenho físico da força e potência muscular.

Portanto, conjecturar novas oportunidades de pesquisa com a ACTN3 e a ACE e seus polimorfismos são necessárias para aprofundar questões ainda não bem esclarecidas em determinados esportes. Ainda, agregando que há uma real necessidade de uma análise dos dados com cautela, para não gerar interpretações destas informações como "falso positivo", ou seja, atentar quando diferentes grupos étnicos estão fazendo parte de uma mesma amostra, pois os efeitos fenotípicos de alguns polimorfismos do gene podem ser desiguais em distintas populações.

REFERÊNCIAS

1. Gineviciene V, Pranckevicienė E, Milasius K, Kucinskas, V. Relating fitness phenotypes to genotypes in Lithuanian elite athletes. *Acta Medica Lituanica*. 2010; 17(1-2): 1-10.
2. Williams GA, Folland PJ. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol*. 2008; 586(1): 113–121.
3. Hopkins WG. Genes and training for athletic performance. *Sportscience*. 2001; 5(1): 1-3.
4. Eynon N, Ruiz JR, Oliveira J, Duarte JA, Birk R, Lucia A. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol*. 2011; 589(13): 3063–3070.
5. Smith JDA. Framework for Understanding the Training Process Leading to Elite Performance. *Sports Med*. 2003; 33(15): 1103 -1126.
6. Lippi G, Longo GU, Maffulli N. Genetics and sports. *British Medical Bulletin*. 2010; 93(1): 27 – 47.
7. Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41(1): 34 – 72.

8. Ahmetov II, Astratenkova IV, Druzhevskaya AM, Rogozkin VA, Popov DV, Missina SS, Vinogradova OL. The use of molecular genetic methods for prognosis of aerobic and anaerobic performance in athletes. *Human Physiology*. 2008; 34(3): 338-342.
9. Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73(3): 627-631.
10. Caló MC, Vona G. Gene polymorphisms and elite athletic performance. *J of Anthrop. Sciences*. 2008; 86:113-131.
11. Zoosmann-Diskin A. The association of the ACE gene and elite athletic performance in Israel may be an artifact. *Exp Physiol*. 2008; 93(11): 1220- 1221.
12. North KN, Beggs AH. Deficiency of a muscle isoform of α -actinin (α -actinin-3) in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord.* 1996; 6(4): 229-235.
13. Mills M, Yang N, Weinberger R, Vander Woude DL, Beggs AH, Eastal S, North K. Differential expression of the actinbinding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10(13): 1335-1346.
14. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J of Human Genetics*. 2005; 13(8): 965 – 969.
15. Norman B, Esbjornsson M, Rundqvist H, Osterlund T, von Walden F, Tesch PA. Strength, power, fiber types, and mRNA expression in trained men and women with different ACTN3 R577X genotypes. *J Appl Physiol*. 2009;106(3): 959–965.
16. Ahmetov II, Druzhevskaya AM, Lyubaeva EV, Popov DV, Vinogradova OL, Williams AG. The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype. *Exp. Physiol*. 2011; 96(12): 1302-1310.
17. Gentil P, Pereira RW, Leite TK, Bottaro M. ACTN3 R577X polymorphism and neuromuscular response to resistance training. *J of Sports Science and Med*. 2011; 10(2): 393-399.
18. Vincent B, Bock K, Ramaekers M, Van den Eede E, Van Leemputte M, Hespel P, Thomis MA. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics*. 2007; 32(1): 58–63.
19. Beggs AH, Byers TJ, Knoll JH, Boyce FM, Bruns GA, Kunkel LM. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. *J. Biol. Chem.* 1992; 267(23): 9281–9288.
20. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Eastal S, Beggs AH. A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. *Nature Genetics*. 1999; 21(4): 353-354.
21. Moran CN, Yang N, Bailey ME, Tsiokanos A, Jamurtas A, MacArthur DG, North K, Pitsiladis YP, Wilson RH. Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotype in adolescent Greeks. *Eur J of Human Genetics*. 2007; 15(1): 88 – 93.
22. MacArthur DG, Seto JT, Chan S, Quinlan KG, Raftery JM, Turner N, Nicholson MD, Kee AJ, Hardeman CE, Gunning PW, Cooney GJ, Cabeça SI, Yang N, North KN. 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.
23. Chan S, Seto JT, MacArthur DG, Yang N, Norte KN, Cabeça SI. A gene for speed: contractile properties of isolated whole EDL muscle from an alpha-actinin-3 knockout mouse. *American Journal of Physiology: Cell Physiology.* 2008; 295:C897-904.
24. Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *Eur J of Applied Physiology.* 2008; 103(6): 631-634.
25. Fiuza-Luces C, Ruiz JR, Rodríguez-Romo G, Santiago C, Gómez-Gallego F, Yvert T, Cano-Nieto A, Garatachea N, Morán M, Lucia A. Are 'Endurance' Alleles 'Survival' Alleles? Insights from the ACTN3 R577X Polymorphism. *PLoS ONE.* 2011; 6(3): e17558, 1-6.
26. Saunders CJ, September AV, Xenophontos SL, Cariolou MA, Anastassiades LC, Noakes TD, Collins M. No association of the ACTN3 gene R577X polymorphism with endurance performance in Ironman Triathlons. *Ann of Hum Genet.* 2007; 71(6): 777–781.
27. Rankinen T, Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006; 38(11): 1863–1888.
28. Roth SM, Walsh S, Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Hurley BF. The ACTN3 R577X nonsense allele is underrepresented in elite-level strength athletes. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16(3): 391-394.
29. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, Prasad K, Losi MA, Hemingway H, Statters D, Jubb M, Girvain M, Varnava A, Mundo M, Deanfield J, Talmud P, McEwan JR, McKenna WJ, Humphries S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation.* 1997; 96(3): 741-747.
30. Coates D. The angiotensin converting enzyme (ACE). *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35(6): 769-773.
31. Rankinen T, Pérusse L, Gagnon J, Chagnon YC, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and fitness phenotype in the Heritage Family Study. *J Appl Physiol.* 2000; 88(3): 1029 – 1035.
32. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995; 92(6): 1387- 1388.
33. Williams AG, Dhamrait SS, Wootton PT, Dia SH, Hawe E, Payne JR, Myerson SG, Mundo M, Budgett R, Humphries SE, Montgomery HE. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance. *J Appl Physiol.* 2004; 96(3): 938-942.
34. Jones A, Montgomery HE, Woods DR. Human performance: A role for the ACE genotype? *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2002; 30(4): 184 – 190.
35. Ahmetov II, Williams AG, Popov DV, Lyubaeva EV, Hakimullina AM, Fedotovskaya ON, Mozhayskaya IA, Vinogradova OL, Astratenkova IV, Montgomery

- HE, Rogozkin VA. The combined impact of metabolic gene polymorphisms on elite endurance athlete status and related phenotypes. *HumGenet.* 2009; 126(6): 751–761.
36. Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li H, Gao G. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: A systematic review and meta-analysis. *PloSOne.* 2013; 8(1): 1-9, e 54685.
37. Gineviciene V, Kucinskas V, Kasnauskienė J. The angiotensin converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism in Lithuanian professional athletes. *Acta Medica Lituanica.* 2009; 16(1): 9–14.
38. Myerson S, Hemingway H, Orçamento R, Martin J, S Humphries, Montgomery H. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87(4): 1313 –1316.
39. Nazarov IB, Mata DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, Rogozkin VA. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J HumGenet.* 2001; 9(10): 797– 801.
40. Shenoy S, Tandon S, Sandhu J, Bhanwer AS. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and Indian army triathletes performance. *Asian J of Sports Med.* 2010; 1(3): 143-150.
41. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Association between ACE D allele and elite short distance swimming. *Eur J of applied physiology.* 2009a; 106(6): 785-790.
42. Diet F, Graf C, Mahnke N, Wassmer G, Predel HG, Palma-Hohmann I, Rost R, Böhm M. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31(10): 836-842.
43. Schaufelberger M, Drexler M, Schieffer E, Swedberg K. Angiotensin-converting enzyme gene expression in skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *J CardFail.* 1998; 4(3):185-191.
44. Yonemochi H, Yasunaga S, Teshima Y, Iwao T, Akiyoshi K, Nakagawa M, Saikawa T, Ito M. Mechanism of β -adrenergic receptor upregulation induced by ACE inhibition in cultured neonatal rat cardiac myocytes: roles of bradykinin and protein kinase C. *Circulation.* 1998; 97(23): 2268-2273.
45. Eider J, Cieszczyk P, Leońska-Duniec A, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Ficek K. The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. *Science & Sports.* 2013; 28(6): 325-330.
46. Costa AM, Silva AJ, Garrido ND, Louro H, de Oliveira RJ, Breitenfeld L. Angiotensin-converting enzyme genotype affects skeletal muscle strength in elite athletes. *J SportsSci. Med.* 2009b; 8(3): 410-418.