

ACTN3 e desempenho esportivo: um gene candidato ao sucesso em provas de curta e longa duração

ACTN3 gene and sports performance: a candidate gene to success in short and long duration events

Leonardo Alves Pasqua ¹
Guilherme Giannini Artioli ²
Flávio de Oliveira Pires ^{3,4}
Rômulo Bertuzzi ¹

1. Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP. Brasil.

2 Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. Grupo de Estudos em Desempenho Aeróbio. São Paulo, SP. Brasil.

3 Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. Laboratório de Adaptação ao Treinamento de Força. São Paulo, SP. Brasil.

4 Universidade Católica de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Taguatinga, DF. Brasil

Recebido em 13/04/11
Revisado em 03/05/11
Aprovado em 12/05/11



Licença: Creative Common

Resumo - O presente estudo revisou evidências acerca da relação entre o polimorfismo R577X do gene ACTN3 e o desempenho esportivo. Foram acessados estudos na base Pubmed através das palavras-chave: ACTN3 gene e sports performance. O gene ACTN3 codifica para uma proteína presente nas fibras musculares esqueléticas tipo II, a α -actinina-3. A maioria dos estudos demonstra uma relação entre a presença da α -actinina-3 e a capacidade de geração de força muscular. Porém, estudos recentes apontam que a ausência da forma funcional dessa proteína pode regular a utilização de substratos durante o exercício, priorizando o metabolismo oxidativo, poupando glicogênio muscular e favorecendo o desempenho em atividades de longa duração. Porém, ainda são necessários mais estudos envolvendo humanos para elucidar melhor esse papel metabólico.

Palavras-chave: ACTN3; Desempenho esportivo; Genética; Metabolismo aeróbio.

Abstract - The aim of the present study was to review the evidence on the relationship between the R577X polymorphism of the ACTN3 gene and sports performance. The Pubmed database was searched using ACTN3 gene AND sports performance as keywords. The ACTN3 gene encodes a muscle-specific protein, called α -actinin-3, which is only present in type II fibers. Most studies have demonstrated a relationship between the presence of α -actinin-3 and the ability of muscle to generate force. However, recent studies suggest that the absence of the functional form of this protein may regulate substrate utilization during exercise, giving priority to oxidative metabolism, sparing muscle glycogen, and improving performance in long-duration events. Nevertheless, further studies involving humans are needed to better understand the metabolic role of this protein.

Key words: ACTN3; Aerobic metabolism; Genetics; Sports performance.

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, tem se atribuído ao treinamento¹ e à nutrição adequada² papéis fundamentais no alcance de altos níveis de desempenho esportivo. Porém, além das condições de treinamento e dieta adequadas, os atletas de elite devem apresentar um perfil genético favorável às características associadas à sua modalidade¹. Consequentemente, a análise de diversos fatores genéticos, principalmente através de polimorfismos de DNA, tem sido utilizada como uma abordagem relativamente nova para a compreensão do rendimento esportivo.

São denominadas polimorfismos de DNA sequências de bases que diferem das consideradas “normais”, ou seja, que apresentam menor frequência em uma determinada população³. Essas sequências diferenciadas nos genes podem influenciar a expressão de proteínas e modificar características que alteram o desempenho esportivo⁴. Alguns estudos demonstraram que certos polimorfismos de DNA podem possuir relação com o rendimento esportivo, tanto em modalidades de curta duração e com elevada demanda da força muscular⁵, quanto em provas de longa duração, dependentes primordialmente do metabolismo aeróbio^{6,7}. Dessa forma, a maioria dos estudos mais recentes que analisam fatores genéticos e sua influência no esporte tem verificado a expressão de proteínas estruturais do músculo-esquelético e de enzimas relacionadas ao metabolismo energético^{6,8,9}.

Entre os diversos genes polimórficos que têm sido associados ao desempenho esportivo, destaca-se o ACTN3, o qual codifica a α -actinina-3, uma proteína pertencente ao componente estrutural do músculo esquelético. Um polimorfismo comum do ACTN3, presente em cerca de 18 a 25% da população em geral¹⁰, resulta na síntese de uma forma truncada e não-funcional de α -actinina-3. Esse polimorfismo é denominado R577X, sendo que indivíduos heterozigotos e homozigotos para o alelo R expressam a forma funcional da α -actinina-3 e indivíduos homozigotos para o alelo X expressam uma forma truncada. A deficiência de α -actinina-3 não resulta em nenhum efeito fenotípico aparente, sugerindo que sua ausência é adequadamente compensada pela outra isoforma da α -actinina expressa no músculo esquelético (α -actinina-2). Porém, ainda que a deficiência da α -actinina-3 possa ser suprida pela isoforma -2 da α -actinina, é provável que estas proteínas não desempenhem papéis totalmente compatíveis, devido à conservação destas durante o processo evolutivo¹¹.

Diversos estudos têm indicado que a presença ou ausência da α -actinina-3 pode ter importantes implicações para a função muscular e, por consequência, para o desempenho esportivo^{12,13}. Em outras palavras, tem se demonstrado que a presença da α -actinina-3 beneficia o desempenho em tarefas que exigem maior utilização da força muscular¹⁴. Por outro lado, a ausência dessa proteína tem se mostrado favorável ao desempenho em provas de longa duração^{9,15}. Nesse sentido, a presente revisão de literatura teve como objetivo apresentar e discutir as funções da α -actinina-3 no músculo-esquelético, analisando os possíveis mecanismos pelos quais essa proteína pode influenciar a função muscular, com ênfase no metabolismo energético durante provas de longa duração.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

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* e *Sports performance*. Foram selecionados os estudos que apresentavam maior relevância ao tema e não foi utilizado critério de exclusão por data de publicação, dado que o tema é relativamente recente.

AS α -ACTININAS

O citoesqueleto tem como função majoritária a manutenção da forma e arquitetura celulares, além do transporte intracelular. Para tanto, é constituído por diferentes estruturas proteicas: microfilamentos, microtúbulos e filamentos intermediários, os quais são formados, principalmente, por polímeros de actina, tubulina e vimentina, respectivamente. No músculo esquelético, a actina é uma proteína pertencente ao componente contrátil, sendo através de sua interação com a miosina que ocorre o encurtamento dos sarcômeros. Diversas proteínas que possuem sítios de ligação com a actina são necessárias para a formação, organização e funcionamento do citoesqueleto¹⁶. Algumas características dessas proteínas, como tamanho, arquitetura molecular e flexibilidade, exercem um papel importante na formação de qualquer estrutura¹⁶. Dentre essas proteínas, algumas das mais importantes são as α -actininas¹⁷.

Durante o processo evolutivo, o *splicing* alternativo, que é a possibilidade de combinação de éxons diferente da combinação “usual” e que pode gerar diferentes produtos proteicos, levou a certa

diversidade funcional na família das α -actininas¹⁸. Nos mamíferos, existem quatro genes responsáveis pela codificação dessas proteínas (ACTN1, 2, 3 e 4). Cada um desses genes possui um padrão específico de expressão em diferentes tecidos¹¹. Dessa forma, pode-se classificar as α -actininas em duas categorias: as musculares (α -actinina-2 e α -actinina-3) e as não-musculares (α -actinina-1 e α -actinina-4)¹⁷.

As isoformas musculares da α -actinina são também denominadas α -actininas sarcoméricas. Elas são componentes estruturais fundamentais do aparato contrátil e estão situadas na linha Z sarcomérica¹⁹. Enquanto a α -actinina-2 é expressa em todos os tipos de fibra muscular esquelética e cardíaca, a α -actinina-3 tem sua expressão restrita às fibras musculares de contração rápida (tipo II) e, de forma menos importante, no cérebro¹⁰. Embora distintas, as α -actininas sarcoméricas apresentam 90% de semelhança na sequência de aminoácidos¹⁹.

Na linha Z, as α -actininas são componentes primordiais, pois se ligam aos filamentos de actina de sarcômeros adjacentes, cumprindo a função de ancoragem dos filamentos finos e formando uma estrutura estabilizadora do tecido muscular durante a contração²⁰. Adicionalmente à sua função na organização estrutural do sarcômero, estudos recentes sugerem que as α -actininas sarcoméricas também atuam na regulação do processo contrátil, na regulação do metabolismo energético e possivelmente, na determinação do tipo de fibra muscular^{12,19,21}. Tal diversidade de função tem sido atribuída à grande capacidade que as α -actininas, em especial a isoforma -3, têm de se ligar a outras proteínas e outros elementos regulatórios intracelulares²².

Especificamente, elas podem se ligar a proteínas pertencentes ao componente contrátil, como por exemplo, titina²³, nebulina²⁴, CapZ²⁵ e a família das calsarcinas. Vale salientar que as calsarcinas localizam-se na linha Z e apresentam-se ligadas à calcineurina, uma proteína Ca²⁺ CaM-dependente, um importante sinalizador muscular que exerce relevante papel na determinação do tipo de fibra²⁶ e na hipertrofia²⁷. Devido a essa interação com a calcineurina, Vincent et al.²¹ investigaram a relação entre a porcentagem dos tipos de fibra muscular e a ausência de α -actinina-3. Os resultados mostraram que indivíduos com o genótipo RR (expressão da forma funcional da α -actinina-3) apresentaram maior porcentagem de fibras tipo IIx (14±2%) em relação a indivíduos XX (expressão da forma truncada) (9±1%). Isso sugere que a α -actinina-3 possa influenciar na ação de regulação da calcineurina sobre os tipos de fibra muscular.

As α -actininas também podem se ligar a alguns receptores de membrana e canais de íons, como por exemplo, o receptor de glutamato NMDA²⁸ e os canais de potássio Kv 1.4 e Kv 1.5²⁹. De acordo com Wyszynski et al.²⁸, a α -actinina-2 liga-se às subunidades NR1 e NR2B do receptor NMDA através de seu domínio central e pode interferir na localização dos receptores NMDA e na sua modulação pelo cálcio. Os receptores NMDA estão envolvidos em diversos processos relacionados ao sistema nervoso como, por exemplo, na excitabilidade neuronal do neocórtex³⁰ e na diminuição de morte neuronal em ratos com atrofia muscular espinhal³¹. Isso sugere que, de alguma forma, a α -actinina-2 pode influenciar nessas funções.

É importante destacar que, além das características supracitadas, algumas enzimas metabólicas também são parceiras de ligação das α -actininas sarcoméricas como, por exemplo, a glicogênio fosforilase³², a frutose 1,6-bifosfatase e a aldolase³³. Em dois estudos recentes^{34,35}, conduzidos com camundongos nocaute para o gene ACTN3, foi observado um aumento na atividade de enzimas relacionadas ao metabolismo oxidativo, como a glicogênio fosforilase, nos camundongos que não expressavam a α -actinina-3 em sua forma funcional. Isso sugere um papel de regulação metabólica para as α -actininas e, como elas mantêm essas enzimas próximas à linha Z, poderiam contribuir para a disponibilidade local de substratos energéticos¹³.

POLIMORFISMO R577X DO GENE ACTN3

Em 1999, North e colaboradores identificaram um polimorfismo do tipo *nonsense* no gene ACTN3 o qual consiste na troca de nucleotídeo C→T na posição 1.747 do éxon 16. Essa mutação resulta em uma conversão do códon para o aminoácido arginina para um *stop codon* no resíduo 577 (R577X), o que acarreta na forma não-funcional da α -actinina-3³⁶.

Indivíduos que possuem ambos os alelos polimórficos (genótipo XX) apresentam ausência total de α -actinina-3. Já indivíduos heterozigotos (genótipo RX), ou que possuem um alelo funcional (alelo R) e um alelo polimórfico (alelo X), apresentam uma redução na quantidade de α -actinina-3 sintetizada no músculo-esquelético. Estudos demonstram que aproximadamente 18% da população geral apresentam o genótipo XX¹⁰. Porém, essa ausência da proteína funcional não resulta em quadro patológico ou qualquer alteração fenotípica evidente, sugerindo que a α -actinina-2 pode suprir a falta da

isoforma β . Apesar disso, existem evidências de que os diferentes genótipos desse polimorfismo podem influenciar o desempenho de atletas de diferentes modalidades⁸.

Do ponto de vista evolutivo, o alelo 577X do gene ACTN3 foi um dos dois únicos alelos polimórficos que apresentaram uma recente seleção positiva, ou seja, tiveram suas frequências aumentadas em determinada população³⁷. Uma explicação plausível é que o benefício em tarefas de força verificado pelo alelo 577R abrange somente uma pequena porção da enorme variedade de tarefas dos seres humanos¹⁵. Além disso, se o alelo 577X é favorável a tarefas de longa duração e o alelo 577R a tarefas com grande utilização da força muscular, é possível que ambos os alelos possam ter sido mantidos na população por conferirem vantagens sob condições ambientais distintas¹⁵.

Ao longo de todo o processo evolutivo da espécie humana, provavelmente diferentes características associadas ao desempenho físico foram selecionadas positivamente, fazendo com que um indivíduo apresente características de maior resistência ou maior força e potência musculares³⁸. Isso sugere que um indivíduo pode possuir características inatas que o beneficiarão em modalidades com características específicas, o que pode ser resultado de uma variação genética mantida pela seleção natural como, por exemplo, o alelo 577X do gene ACTN3¹⁵.

ASSOCIAÇÃO ENTRE A AUSÊNCIA DA α -ACTININA-3 E O DESEMPENHO ESPORTIVO

Interessantemente, a frequência do alelo X e, particularmente, do genótipo XX é consideravelmente menor em atletas de modalidades nas quais predomina o uso da força e da potência muscular, tanto em relação a atletas de resistência⁹ quanto em relação a indivíduos não-atletas^{15,39}.

Considerando que a α -actinina-3 é encontrada apenas nas fibras musculares do tipo II, é plausível esperar diferenças no funcionamento do músculo esquelético entre indivíduos que apresentem diferentes padrões de expressão dessa proteína. Desta forma, assume-se que indivíduos que expressam a α -actinina-3 (genótipos RX ou RR) apresentem vantagem em tarefas que requerem força e potência muscular, quando comparados a indivíduos que não produzem essa proteína (genótipo XX). Para verificar tal suposição, estudos compararam a frequência do alelo X e dos genótipos XX e RR entre atletas de modalidades de diferentes demandas metabólicas e entre sujeitos não-atletas^{14,15}.

Um dos estudos pioneiros na investigação da influência do gene ACTN3 foi conduzido por Yang et al.¹⁵. Naquela ocasião, foram genotipados indivíduos controle não-atletas e atletas de alto nível de diferentes modalidades. Os atletas de modalidades predominantemente aeróbias apresentaram maior frequência do genótipo XX (24%) quando comparados aos atletas de modalidades que exigiam grande utilização da força muscular (6%) e aos indivíduos controle (18%). Por outro lado, o genótipo RR foi observado com maior frequência nos atletas de modalidades de maior utilização da força muscular (53%) tanto em relação aos atletas de modalidades predominantemente aeróbias (28%) quanto aos indivíduos controle (30%). Em conjunto, esses achados sugerem uma relação positiva entre o alelo X desse polimorfismo e o desempenho em tarefas de longa duração e entre o alelo R e um melhor desempenho em tarefas de curta duração e alta intensidade.

Corroborando os resultados de Yang et al.¹⁵, Eynon et al.¹⁴ analisaram a distribuição dos genótipos do polimorfismo R577X do gene ACTN3 em indivíduos sedentários e atletas israelenses, classificados como corredores fundistas ou velocistas. A frequência do genótipo XX foi maior entre os fundistas (34%) tanto em relação aos velocistas (13%) quanto em relação aos indivíduos sedentários (18%). Também a frequência dos alelos nos fundistas (R/X = 0.53/0.47) foi diferente em relação aos velocistas (R/X = 0.7/0.3), mas não em relação aos indivíduos sedentários (R/X = 0.55/0.45). Comparando-se fundistas de diferentes níveis, não houve diferenças significativas entre as frequências do alelo X e do genótipo XX. Esses resultados sugerem que a deficiência na expressão da α -actinina-3 parece estar relacionada ao desempenho de atletas fundistas, sem distinção quanto ao nível de desempenho.

Com resultados similares aos supracitados, Druzhevskaya et al.³⁹ analisaram o polimorfismo R577X do gene ACTN3 em atletas russos de diferentes modalidades com predominância do uso da força e potência muscular, em comparação a sujeitos não-atletas. As frequências do alelo X e do genótipo XX foram maiores nos indivíduos não-atletas (38,7% e 14,2%, respectivamente) quando comparados aos atletas de força e potência (33,3% e 6,4%). Isso corrobora a maioria dos achados de que o alelo X apresenta menor frequência em atletas que utilizam grande força e potência em suas modalidades.

Por outro lado, Scott et al.⁴⁰ não verificaram diferenças de frequência do genótipo XX entre atletas velocistas e indivíduos não-atletas. Foram analisados velocistas de elite jamaicanos (AJ) e norte-americanos (ANA) comparados a indivíduos controle também jamaicanos (CJ) e norte-americanos (CNA). Foram encontradas baixas frequências do genótipo XX em todos os grupos (AJ = 3%; CJ = 2%; ANA = 2%; CNA = 4%). Os autores observaram que os atletas não eram significativamente diferentes dos indivíduos controle na frequência desse genótipo. A baixa frequência do genótipo XX nos dois grupos controle desse estudo, muito diferente da média geral (~18%), indica que a etnia da população pode ser um fator importante em estudos com esse polimorfismo.

Coletivamente, esses achados sugerem que, geralmente, indivíduos que expressam α -actinina-3 possuem vantagem em tarefas que exigem predominante uso da força e potência muscular¹⁴. Consequentemente, indivíduos que apresentam deficiência na expressão dessa proteína parecem ter certa desvantagem em modalidades com essas características³⁹. Porém, isso parece ser dependente da etnia da população analisada⁴⁰.

Diferentemente de tarefas de predominante força ou potência muscular, a ausência da forma funcional da α -actinina-3 parece beneficiar atletas de provas de longa duração.

Niemi & Majamaa⁹ analisaram atletas finlandeses, entre fundistas e velocistas. Os atletas também foram separados quanto ao nível de desempenho. A frequência do genótipo XX foi maior nos atletas fundistas de nível internacional (15%), comparados aos fundistas de nível nacional (~10%), aos indivíduos controle (~9%), aos velocistas de nível nacional (~8%) e aos velocistas de nível internacional (0). Esses resultados provêm mais evidências de que o genótipo 577XX do gene *ACTN3* pode estar diretamente associado ao desempenho em provas de longa duração, podendo ainda discriminar o nível de desempenho. Essa hipótese é ainda reforçada por outros estudos com resultados semelhantes^{15,39}.

Uma explicação plausível para essa associação pode ser obtida através dos resultados de Macarthur et al.³⁴ e Quinlan et al.³⁵. Esses dois estudos compararam camundongos completamente deficientes na expressão da α -actinina-3 – denominados camundongos KO (*knockout*) – a camundongos com padrões normais de expressão dessa proteína – denominados WT (*wild type*). Em conjunto, os principais resultados obtidos nesses dois estudos

sugeriram que os camundongos KO apresentavam características favoráveis ao desempenho aeróbio quando comparados aos camundongos WT. As diferenças apresentadas pelos camundongos KO estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Características apresentadas pelos camundongos knockout (KO) em relação aos camundongos wild-type (WT). Adaptado de Macarthur et al.³⁴ e Quinlan et al.³⁵.

AUMENTO	DIMINUIÇÃO
Máxima distância de corrida (33%)	Massa muscular
Enzimas da glicólise (PFK, HK, GAPDH)	Força muscular (6-7%)
Enzimas mitocondriais (CS, SDH, CCO, BHAD, MCAD)	Lactato desidrogenase (LDH)
Conteúdo de glicogênio muscular	Atividade da glicogênio fosforilase (GF) (~50%)

PFK = fosfofrutoquinase; HK = hexoquinase; GAPDH = gliceraldeído-6-fosfato desidrogenase; CS = citrato sintase; SDH = succinato desidrogenase; CCO = citocromo c oxidase; BHAD = 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase; MCAD = acil-CoA desidrogenase de cadeia média.

Coletivamente, esses resultados sugerem que a deficiência na expressão da α -actinina-3 pode ser favorável à oxidação de lipídios durante o exercício (aumento da atividade de enzimas mitocondriais), levando a um efeito poupador do glicogênio muscular (menor atividade da GF e maior conteúdo de glicogênio muscular) e menor acúmulo de lactato (diminuição da LDH). Em última análise, todas estas alterações possivelmente reduziriam a fadiga e melhorariam o desempenho, evidenciado pelo aumento de 33% na máxima distância de corrida apresentado pelos camundongos KO³⁴.

Resultados semelhantes foram obtidos em humanos no estudo de Quinlan et al.³⁵, com os indivíduos com o genótipo XX semelhantes aos camundongos KO. Os indivíduos XX apresentaram maior conteúdo de glicogênio muscular e tendência à diminuição da atividade da enzima glicogênio-fosforilase. Porém, os próprios autores não atribuíram poder conclusivo a esses resultados, devido ao tamanho reduzido da amostra (n = 26).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As α -actininas sarcoméricas apresentam uma grande diversidade de parceiros de ligação^{12,35}. Portanto, uma alteração na expressão dessas proteínas pode afetar uma ampla diversidade de proteínas estruturais e vias de sinalização. Isso sugere que as α -actininas sarcoméricas, particularmente a isoforma -3, devem ser focos de atenção em pesquisas em

diversos campos que envolvam o funcionamento do músculo esquelético.

Além de sua função estrutural, descobertas recentes vêm apresentando evidências de um importante papel da α -actinina-3 no metabolismo do glicogênio muscular^{34,35}.

Em relação ao desempenho esportivo, a maioria dos estudos sugere que a expressão normal da α -actinina-3 (RR e RX) é favorável ao desempenho em tarefas que exigem grande utilização da força muscular^{14,39}. Por outro lado, sua deficiência parece beneficiar o desempenho em provas de longa duração^{9,15}. Além disso, a etnia da população analisada deve ser levada em conta em estudos de associação do gene ACTN3 com o desempenho esportivo⁴⁰.

Contudo, a influência da α -actinina-3 no desempenho em provas de longa duração ainda necessita de mais investigações. Até o presente momento, apenas dois estudos chegaram a resultados conclusivos acerca da atuação da α -actinina-3 no metabolismo do glicogênio muscular em camundongos^{34,35}. Sugere-se que futuros estudos investiguem a atuação dessa proteína na regulação das vias metabólicas durante o exercício, pois ela pode se tornar um importante fator para o desempenho esportivo.

Adicionalmente, a técnica mais comumente utilizada em estudos de associação é a genotipagem, ou seja, análise do polimorfismo-alvo diretamente no DNA. Essa técnica tornou-se bastante utilizada por possuir caráter não invasivo, como a coleta de saliva, ou pouco invasivo, como a coleta de sangue venoso. A alternativa a essa técnica seria a biópsia muscular, capaz de detectar diretamente a presença das isoformas da proteína no músculo-esquelético. Portanto, sugere-se, também, que sejam realizados estudos com a utilização de amostras de tamanho reduzido e biópsia muscular, para a investigação da ação direta da α -actinina-3 nos processos que ocorrem na célula muscular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Myburgh KH. What makes an endurance athlete world-class? Not simply a physiological conundrum. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136(1):171-90.
2. Jeukendrup A & Conin L. Nutrition and elite young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2011;56:47-58.
3. Hartly DL. Princípios de genética de populações. 3ª Edição. 2008.
4. Ostrander EA, Huson HJ, Ostrander GK. Genetics of athletic performance. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:407-29.
5. Ruiz JR, Buxens A, Artieda M, Arteta D, Santiago C, Rodríguez-Romo G, et al. The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite Power performance. *J Sci Med Sport* 2009;13(5):549-53.
6. Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermajer DS, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele – the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998;103(1):48-50.
7. Wolfarth B, Rivera MA, Oppert JM, Boulay MR, Dionne FT, Chagnon M, et al. A polymorphism in the alpha2a-adrenoceptor gene and endurance athlete status. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(10):1709-12.
8. Ruiz JR, Gomez-Gallego F, Santiago C, Gonzalez-Freire M, Verde Z, Foster C, et al. Is there an optimum endurance polygenic profile? *J Physiol* 2009;587(7):1527-34.
9. Niemi AK & Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 2005;13(8):965-9.
10. Mills M, Yang N, Weinberger R, Vander Woude DL, Beggs AH, Easteal S, et al. 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* 2011;1(13):1335-46.
11. Virel A, Backman L. Molecular evolution and structure of alpha-actinin. *Mol Biol Evol* 2004;21(6):1024-31.
12. Berman Y, North KN. A gene for speed: an emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. *Physiol* 2010;25(4):250-9.
13. Macarthur DG, North KN. A gene for speed? The evolution and function of alpha-actinin-3. *Bioessays* 2004;26(7):786-95.
14. Eynon N, Duarte JA, Oliveira J, Sagiv M, Yamin C, Meckel Y, et al. ACTN3 R577X Polymorphism and Israeli Top-level Athletes. *Int J Sports Med* 2009;30(9):695-8.
15. Yang N, Macarthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Easteal S, et al. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003;73(3):627-31.
16. Sjoblom B, Salmazo A, Djinovic-Carugo K. α -Actinin structure and regulation. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(17):2688-701.
17. Blanchard A, Ohanian V, Critchley D. The structure and function of alpha-actinin. *J Muscle Res Cell Motil* 1989;10(4):280-9.
18. Southby J, Gooding C, Smith C W. Polypyrimidine tract binding protein functions as a repressor to regulate alternative splicing of alpha-actinin mutually exclusive exons. *Mol Cell Biol* 1999;19(4):2699-711.
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(13):9281-88.
20. Squire JM. Architecture and function in the muscle sarcomere. *Curr Opin Struct Biol* 1997;7(2):247-57.
21. Vincent B, De Bock K, Ramaekers M, Van den Eede E, Van Leemputte M, Hespel P, Thomis M A. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics* 2007;32:58–63.

22. Macarthur DG, North KN. Genes and human elite athletic performance. *Hum Genet* 2005;116(5):331-9.
23. Atkinson RA, Joseph C, Dal Piaz F, Birolo L, Stier G, Pucci P, et al. Binding of alpha-actinin to titin: implications for Z-disk assembly. *Biochem* 2000;39(18):5255-64.
24. Nave R, Furst DO, Weber K. Interaction of alpha-actinin and nebulin in vitro. Support for the existence of a fourth filament system in skeletal muscle. *FEBS Lett* 1990;269(1):163-6.
25. Papa I, Astier C, Kwiatek O, Raynaud F, Bonnal C, Lebart MC, et al. Alpha actinin-CapZ, an anchoring complex for thin filaments in Z-line. *J Muscle Res Cell Motil* 1999;20(2):187-97.
26. Chin ER, Olson EN, Richardson JA., Yang Q, Humphries C, Shelton JM, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. *Genes Dev* 1998;12(16):2499-509.
27. Frey N, Richardson JA, Olson EN. Calsarcins, a novel family of sarcomeric calcineurin-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(26):14632-7.
28. Wyszynski M, Lin J, Rao A, Nigh E, Beggs A H, Craig A M, et al. Competitive binding of alpha-actinin and calmodulin to the NMDA receptor. *Nature* 1997;385(6615):439-42.
29. Sadeghi A, Doyle AD, Johnson BD. Regulation of the cardiac L-type Ca²⁺ channel by the actin-binding proteins alpha-actinin and dystrophin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282(6):1502-11.
30. Cukovic D, Lu GW, Wible B, Steele DF, Fedida D. A discrete amino terminal domain of Kv1.5 and Kv1.4 potassium channels interacts with the spectrin repeats of alpha-actinin-2. *FEBS Lett* 2001;498(1):87-92.
31. Biondi O, Branchu J, Sanchez G, Lancelin C, Deforges S, Lopes P, et al. In vivo NMDA receptor activation accelerates motor unit maturation, protects spinal motor neurons, and enhances SMN2 gene expression in severe spinal muscular atrophy mice. *J Neurosci* 2010;30(34):11288-99.
32. Chowrashi P, Mittal B, Sanger JM, Sanger JW. Amorphin is phosphorylase; phosphorylase is an alpha-actinin-binding protein. *Cell Motil Cytoskeleton* 2002;53(2):125-35.
33. Rakus D, Mamczur P, Gizak A, Dus D, Dzugaj A. Co-localization of muscle FBPase and muscle aldolase on both sides of the Z-line. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311(2):294-9.
34. Macarthur DG, Seto JT, Raftery JM, Quinlan KG, Huttley GA, Hook JW, et al. Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. *Nat Genet* 2007;39(10):1261-5.
35. Quinlan KGR, Seto JT, Turner N, Vandebrouck A, Floetenmeyer M, Macarthur DG, et al. a-Actinin-3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2010;19(7):1335-46.
36. North KN, Yang N, Wattanasirichaigoon D, Mills M, Eastal S, Beggs AH. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet* 1999;21(4):353-4.
37. Yngvadottir B, Xue Y, Searle S, Hunt S, Delgado M, Morrison J, et al. A genome-wide survey of the prevalence and evolutionary forces acting on human nonsense SNPs. *Am J Hum Genet* 2009;84(2):224-34.
38. Garland T JR, Bennett A F, Daniels C B. Heritability of locomotor performance and its correlates in a natural population. *Experientia* 1990;46:530-3.
39. Druzhevskaya AM, Ahmetov II, Astratenkova IV, Rogozkin VA. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *Eur J Appl Physiol* 2008;103(6):631-34.
40. Scott RA, Irving R, Irwin L, Morrison E, Charlton V, Austin K, et al. ACTN3 and ACE genotypes in elite Jamaican and US sprinters. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42(1):107-12.

Endereço para correspondência

Leonardo Alves Pasqua
 Rua Maestro Carlos Cruz, 156. Vila Indiana
 CEP: 05585-020. São Paulo, SP. Brasil.
 Email: leonardo.pasqua@usp.br