

Monograph

ADN Mitrocondrial y Consumo Máximo de Oxígeno

Matthew B Brearley¹ y Shi Zhou¹¹*School of Exercise Science and Sport Management, Southern Cross University, Lismore, New South Wales, Australia.*

RESUMEN

El ADN mitocondrial contiene genes para 13 proteínas mitocondriales involucradas en el consumo máximo de oxígeno. La variación en la secuencia de estos genes en el ADN puede por lo tanto contribuir a las diferencias inter individuales en el rendimiento de resistencia. Estudios recientes han provistos datos conflictivos acerca de la relación entre el ADN mitocondrial y un importante factor que influencia el rendimiento de resistencia, el consumo máximo de oxígeno. El conflicto puede surgir de haber controlado pobremente la etnia maternal o de las diferencias entre las poblaciones de los estudios.

Palabras Clave: bucle de desplazamiento, mtadn, polimorfismo, vo2máx

La mayor parte de la energía durante el ejercicio de resistencia proviene de la oxidación de combustibles. La capacidad máxima de un individuo para consumir oxígeno es por lo tanto uno de los factores mas importantes que limitan el rendimiento de resistencia. El efecto del entrenamiento sobre el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx.) ha sido uno de los puntos de mayor interés entre los investigadores, sin embargo la atención ahora se esta volcando hacia la investigación del efecto de los genes. Los primeros investigadores en estudiar la contribución de los factores hereditarios sobre el rendimiento aeróbico, sugirieron que las diferencias individuales en el VO₂máx. estaban determinadas principalmente por factores genéticos (Klissouras 1971). Investigaciones subsiguientes han demostrado un efecto substancial pero menor de la herencia sobre el VO₂máx en sujetos sedentarios (Bouchard et al 1998) y sobre la respuesta del VO₂máx. al entrenamiento (Bouchard et el 1999). Las estimaciones actuales sobre la influencia de la herencia oscilan entre el 20 y 50%. Además, se ha observado una influencia materna en lo que respecta el VO₂máx. (Lasage et al 1985). Este campo de investigación forma las bases para la investigación molecular que tienen el propósito de identificar marcadores genéticos asociados con la heredabilidad del rendimiento aeróbico; en esencia, su relación con el genotipo y con el fenotipo. Dichas investigaciones están en sus comienzos, y no se han establecido relaciones claras entre marcadores genéticos específicos y el rendimiento de elite, como lo observaran Hagberg et al (2001) en una reciente revisión.

Se sabe con certeza que diferentes individuos tienen diferente secuencia de ADN. Conjuntamente, las diferencias en las secuencias de ADN que ocurren en más del 1% de la población son llamadas polimorfismos, morfos. Los morfos pueden explicar algunas de las diferencias en la capacidad de rendimiento entre los individuos (varianza fenotípica) incluyendo el VO₂máx. La investigación en esta área se ha enfocado en las secuencias del ADN mitocondrial para los genes de la creatina kinasa, y para los genes de la enzima convertidora de angiotensina (para una revisión ver Hagberg et al 2001). El ADN mitocondrial es de particular interés debido a que contiene los genes para varias enzimas involucradas en el consumo de oxígeno, y es heredado solamente de la madre. Las investigaciones acerca de las relaciones entre el ADN mitocondrial y el VO₂máx son el centro de este artículo.

La producción de energía aeróbica involucra la vía metabólica para la fosforilación oxidativa, particularmente la cadena transportadora de electrones en la mitocondria. El ADN mitocondrial contiene genes para 13 proteínas de la cadena de transporte de electrones, así como también genes para 22 ARN de transferencia y dos ARN ribosomales requeridos para su síntesis intramitocondrial (Shadel and Clayton, 1997). Teóricamente, las variaciones en estos genes y/o en sus regiones

regulatorias asociadas podría afectar el pasaje de electrones y de iones hidrógeno a través de la cadena transportadora de electrones, alternado, por lo tanto, la capacidad de producción de energía.

El primer artículo en investigar la asociación entre la secuencia del ADN mitocondrial y el rendimiento aeróbico fue llevado a cabo por Dionne et al (1991). A través de un programa de entrenamiento de la resistencia de 20 semanas, los autores valoraron la relación entre el $\text{VO}_2\text{máx.}$ de base y su respuesta al entrenamiento y los polimorfismos del ADN mitocondrial detectado por 22 enzimas de restricción. Los sujetos fueron 46 norteamericanos sedentarios en el momento del estudio. De las variantes identificadas, aquellos sujetos que albergaban polimorfismos en el gen que codifica la subunidad 5 del NADH mostraron una respuesta significativamente menor del $\text{VO}_2\text{máx.}$ al entrenamiento. Los polimorfismos adicionales ubicados en el gen para la subunidad 5 del NADH, un gen de RNA de transferencia para la treonina, y un polimorfismo en la región reguladora del ADN mitocondria conocido como bucle de desplazamiento (D-loop) mostraron relaciones significativas con las respuestas del $\text{VO}_2\text{máx.}$ al entrenamiento. Subsiguientemente, Rivera y colaboradores (1997) midieron la frecuencia de cada uno de los tres polimorfismos identificados en el gen del NADH y uno de los polimorfismos del D-loop en 125 atletas de resistencia de elite y en 65 sujetos sedentarios que sirvieron como controles. Estos investigadores no hallaron diferencias significativas en la frecuencia de estos polimorfismos entre los dos grupos. Sin embargo, la interpretación de dichos resultados puede ser limitada debido al origen ancestral de los sujetos. El grupo de atletas de elite incluyó sujetos caucásicos de tres continentes, mientras que el grupo control consistió de caucásicos americanos y canadienses. Los datos ancestrales de Dionne et al (1991) fueron menos incompletos, ya que su población comprendió sujetos franceses, canadienses y otros sujetos cuya etnia no fue declarada. Además, no es claro si el origen ancestral refleja el origen maternal de los sujetos de estas investigaciones.

Recientes estudios realizados en China (Chen et al 2000; Ma et al 2000) han incluido sujetos con una etnia maternal bien definida. Estos investigadores se enfocaron en el bucle de desplazamiento, el cual contiene factores que modulan la replicación y la transcripción del ADN mitocondrial (Shadel and Clayton, 1997). En el estudio de Chen et al (2000), se examinaron los polimorfismos en el D-loop generados por cuatro enzimas de restricción (la cuales fragmentan la reproducción del ADN) en una muestra de 120 sujetos chinos, la cual consistió de 67 atletas de elite de resistencia, 33 atletas de resistencia de nivel medio, y 20 sujetos sedentarios que sirvieron de controles. Hubieron 9 polimorfismos, y sus frecuencias fueron significativamente diferentes entre los tres grupos. Ma et al (2000) utilizaron las mismas enzimas e investigaron la ocurrencia de frecuencias de ocho polimorfismos en 27 atletas mujeres junior. Aquellas que eran portadoras de tres polimorfismos específicos fueron las que mostraron los valores mas altos de $\text{VO}_2\text{máx.}$ Estos autores sugirieron que esta asociación aparente entre los polimorfismos en el D-loop del ADN mitocondrial y la capacidad de resistencia necesita ser confirmada. Chen et al (2000) sugirieron que existe una mayor relación entre los polimorfismos del ADN mitocondrial y el rendimiento de resistencia mas que con el $\text{VO}_2\text{máx.}$ A la luz de los hallazgos en la muestra china y la escasez de los datos disponibles para atletas australianos, nuestro laboratorio investigo las relaciones entre los polimorfismos del D-loop del ADN mitocondrial (generados por cuatro enzimas de restricción) y el $\text{VO}_2\text{máx.}$ en 40 ciclistas australianos de resistencia bien entrenados (para la metodología ver Brearley et al 2000). Estos ciclistas fueron seleccionados a través de un cuestionario para determinar si la etnia maternal era europea, ya que las poblaciones europeas tienen secuencias de ADN mitocondrial muy similares (Melton et al 1994). En esta población de atletas no se observó una asociación significativa entre el $\text{VO}_2\text{máx.}$ y los polimorfismos del D-loop. También utilizamos otras tres enzimas de restricción para analizar las secuencias genéticas dentro del D-loop, pero no hallamos variaciones nuevas en la secuencia.

Nuestros hallazgos concuerdan con los reportados por Dionne et al (1991) y Rivera et al (1998), quienes no hallaron una relación significativa entre los polimorfismos del D-loop y el $\text{VO}_2\text{máx.}$ o el estatus de entrenamiento de los atletas. La discrepancia entre estos hallazgos y los hallazgos de Chen et al (2000) y Ma et al (2000) pueden estar relacionados a las diferencias étnicas entre los sujetos, debido a que se sabe que la región del D-loop varía entre las poblaciones (Horai and Hayasaka, 1990). Además, en nuestro estudio y en el de Ma et al (2000) el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones definitivas acerca de la presencia o ausencia de efectos pequeños. Hasta la fecha, solo se ha analizado el 7% de la región del D-loop y el 4% del genoma del ADN mitocondrial en poblaciones atléticas. Estas investigaciones (Brearley et al. 2001; Chen et al. 2000; Ma et al. 2000) han provisto de nueva evidencia, aunque conflictiva, acerca de la relación hipotética entre la secuencia del ADN mitocondrial, el rendimiento de resistencia y el $\text{VO}_2\text{máx.}$

Si la relación entre los polimorfismos del ADN mitocondrial y el rendimiento aeróbico y/o la respuesta al entrenamiento resulta ser substancial, el siguiente desafío será explicar como esta relación se conecta con los factores limitantes del $\text{VO}_2\text{máx.}$ Existe evidencia de que el $\text{VO}_2\text{máx.}$ en los atletas está limitado por la capacidad de transportar oxígeno a los músculos, más que por la capacidad de los músculos (y por lo tanto de la mitocondria) de utilizar el oxígeno (Bassett and Howley, 2000; Richardson et al., 1999). Sin embargo, la función mitocondrial podría estar estrechamente relacionada con la entrenabilidad del $\text{VO}_2\text{máx.}$ en poblaciones previamente desentrenadas y/o al rendimiento de los atletas a un porcentaje submáximo del $\text{VO}_2\text{máx.}$

REFERENCIAS

1. Bassett DR Jr., Howley ET (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 32, 70-84
2. Brearley MB, Zhou S, Delves A, Davie A, Baverstock P (2001). A preliminary investigation on the association between the restriction fragment length polymorphisms of the mitochondrial DNA displacement loop and aerobic performance in Australian endurance cyclists. *Journal of the Tianjin Institute of Physical Education (in press)*
3. Chen Q, Ma L, Chen JQ (2000). Analysis on genetic polymorphism of mtDNA in endurance athletes and sedentary subjects. *Chinese Journal of Applied Physiology* 16, 327-330
4. Dionne FT, Turcotte L, Thibault MC, Boulay MR, Skinner JS, Bouchard C (1991). Mitochondrial DNA sequence polymorphism, $\text{VO}_{2\text{max}}$, and response to endurance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 23, 177-185
5. Hagberg JM, Moore GE, Ferrell RE (2001). Specific genetic markers of endurance performance and $\text{VO}_{2\text{max}}$. *Exercise and Sport Science Reviews* 29(1), 15-19
6. Horai S, Hayasaka K (1990). Intraspecific nucleotide sequence differences in the major noncoding region of human mitochondrial DNA. *American Journal of Human Genetics* 46, 828-842
7. Klissouras V (1971). Heritability of adaptive variation. *Journal of Applied Physiology* 31, 338-344
8. Lesage R, Simoneau JA, Jobin J, LeBlanc J, Bouchard C (1985). Familial resemblance in maximal heart rate, blood lactate and aerobic power. *Human Heredity* 35, 182-189
9. Ma LH, Chen Q, Zhang W, Chen JQ (2000). The mitochondrial DNA D-Loop polymorphism and $\text{VO}_{2\text{max}}$ in Chinese junior athletes. *Chinese Journal of Sports Medicine* 19, 349-350
10. Melton T, Wilson M, Batzer M, Stoneking M (1997). Extent of heterogeneity in mitochondrial DNA of European populations. *Journal of Forensic Sciences* 42, 437-446
11. Richardson RS, Grassi B, Gavin TP, Haseler LJ, Tagore K, Roca J, Wagner PD (1999). Evidence of O_2 supply-dependent $\text{VO}_{2\text{max}}$ in the exercise-trained human quadriceps. *Journal of Applied Physiology* 86, 1048-1053
12. Rivera MA, Wolfarth B, Dionne FT, Chagnon M, Simoneau JA, Boulay MR, Song TMK, Perusse L, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Keul J, Bouchard C (1997). Three mitochondrial DNA restriction polymorphisms in elite endurance athletes and sedentary controls. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30, 687-690
13. Shadel GS, Clayton DA (1997). Mitochondrial DNA maintenance in vertebrates. *Annual Reviews of Biochemistry* 66, 409-435