

Influencia de las variantes genéticas y genómicas mitocondriales en la práctica deportiva

Carmen Díez Sánchez^{1,2}, Ana Cristina Lapeña Royo¹

¹Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza

²Grupo de Investigación "Biogénesis y Patología Mitocondrial" del Gobierno de Aragón

Recibido: 11.06.2013

Aceptado: 14.06.2013

Resumen

La mitocondria. Es un orgánulo celular que aporta la mayor parte de la energía celular. Presenta genoma propio, pequeño, con alta tasa de mutación y heredado por línea materna, del que se conocen variantes geográficas no patológicas, los haplogrupos mitocondriales.

Efecto de las variantes genéticas. Al menos en haplogrupos caucásicos, el fondo genético mitocondrial influye en el VO_{2max} , aunque el entrenamiento parece enmascarar este efecto. Los haplogrupos H (más eficiente energéticamente) y J (menos eficiente) son los que presentan los valores máximo y mínimo de consumo de oxígeno, respectivamente, lo que podría resultar paradójico si se olvida que el oxígeno total incluye el consumido en la cadena respiratoria y el utilizado en la producción de radicales libres. Esta elevada producción en H justificaría el mayor daño oxidativo muscular encontrado respecto a J. En su conjunto, las características bioquímicas de los haplogrupos sugieren que, en pruebas cortas e intensas, el haplogrupo H podría resultar ventajoso al aportar más ATP, aunque a causa del mayor daño oxidativo inducido, el proceso de recuperación fuese más largo.

Efecto de la dosis genómica mitocondrial (copias del genoma mitocondrial/célula). Se sabe que la dosis genómica mitocondrial varía según las necesidades energéticas de las células, siendo las fibras musculares, hepatocitos y neuronas las que presentan valores más altos. Estudiado el efecto del entrenamiento regular, sobre todo aeróbico, se ha observado un aumento en la dosis genómica mitocondrial como adaptación a una elevada y continuada demanda de ATP. Sin embargo, las pruebas físicas de intensidad media-alta, en condiciones de deshidratación e hipertermia, inducen una caída significativa de la dosis genómica mitocondrial, debido al intenso daño oxidativo generado, lo que a su vez desencadenaría la intensa fatiga del deportista. Los trabajos sobre el tiempo necesario para recuperar la dosis genómica mitocondrial inicial se estiman entre las 48-72 horas.

Palabras clave:

Mitocondria.
Haplogrupos mitocondriales.
Dosis genómica mitocondrial.
Rendimiento deportivo.
Daño oxidativo.
Entrenamiento. Recuperación.

Influence of genomic and genetic mitochondrial variants on sport practice

Summary

Mitochondrion. It is a cellular organelle that provides the most part of cellular energy. This organelle presents a small genome, with high rate of mutation, inherited by maternal line and which shows geographical non-pathological variants, the mitochondrial haplogroups.

Effect of genetic variants. At least in Caucasians haplogroups, mitochondrial genetic background influences on VO_{2max} , although the training seems to mask this effect. Haplogroups H (more energy efficient) and J (less efficient) are those with the maximum and minimum values of oxygen consumption, respectively, which may seem paradoxical if it is forgotten that total oxygen includes those consumed in the respiratory chain, besides those used in the free radicals production. This high production in H would justify greater muscle oxidative damage found in respect to J. Taken together, the biochemical characteristics of the haplogroups suggest that in short-intense physical exercise, haplogroup H may be advantageous to provide more ATP, but, because of higher induced oxidative damage, the recovery process would be longer.

Effect of mitochondrial genomics dose (mitochondrial genome copies/cell). It is known that mitochondrial genomics dose varies on dependence of the energy needs of the cells, being muscle fibers, hepatocytes and neurons those that show higher values. Studied the effect of regular training, particularly aerobic, there has been observed an increase in mitochondrial genomic dose as adaptation to continued high ATP demand. However, a bout of medium-high intensity physical exercise, under conditions of dehydration and hyperthermia, induced a significant drop in mitochondrial genomic dose, probably due to intense oxidative damage, which in turn triggers the intense fatigue of the athlete. Works on the recovery time of the initial mitochondrial genomics dose were estimated between 48-72 hours.

Key words:

Mitochondrion.
Mitochondrial haplogroups.
Mitochondrial genomic dose. Sports performance.
Oxidative damage.
Training. Recovery.

Este trabajo ha sido subvencionado por el Consejo Superior de Deportes (CSD), el Gobierno de Aragón y The Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC).

Correspondencia: Carmen Díez Sánchez

E-mail: cardisan@unizar.es

Introducción

Posiblemente la pregunta que se han hecho todos los que están en contacto con el mundo del deporte, desde una u otra perspectiva, es si el deportista nace o se hace. En estos momentos, la investigación científica permite resolver esa cuestión: hay un componente genético importante, como diversos autores ya han demostrado, pero el deportista debe desarrollar ese potencial con la elección de la disciplina deportiva y el programa de entrenamiento más adecuados a su fondo genético.

Las células poseen dos genomas: el nuclear, con unos 30.000 genes, y el mitocondrial, mucho más pequeño (37 genes) y poco conocido, pero no por ello menos importante. Teniendo en cuenta que la mitocondria es el orgánulo celular que suministra la mayor parte de la energía de la célula, puede afirmarse que entender la complejidad del rendimiento físico pasa necesariamente por un acercamiento al genoma mitocondrial y sus variantes.

Las mitocondrias son pequeños orgánulos celulares presentes en el citoplasma de las células eucariotas que se caracterizan por tener genoma propio además de toda la maquinaria necesaria para la transcripción y traducción de su información genética en proteínas funcionales, lo que les confiere un alto grado de autonomía genética y metabólica¹⁻⁴. En los comienzos del siglo XX, se localizaron en las mitocondrias diversas rutas metabólicas, entre otras el Ciclo de Krebs, la β -oxidación de los ácidos grasos y la cadena respiratoria confirmando la importancia metabólica de estos orgánulos celulares.

En los últimos 30 años, el estudio del DNA mitocondrial (mtDNA) ha revelado características muy interesantes: 1) su código genético difiere ligeramente del código genético universal⁵, 2) presenta una elevada tasa de mutación (2-4 %/millón de años)⁶, ya que carece de proteínas protectoras, 3) manifiesta mayor velocidad evolutiva que el genoma nuclear^{2,7,8}, y 4) se transmite por línea materna, por lo que no cumple las leyes mendelianas de transmisión de la herencia^{9,10}. Desde el punto de vista evolutivo, además, hay que destacar su origen endosimbionte, según el cual las mitocondrias derivarían de antiguas células procariotas aeróbicas que al asociarse a células anaeróbicas dieron las actuales células eucariotas¹¹.

Las mitocondrias llegan a ocupar hasta un 20% del volumen de las células animales en función de sus necesidades energéticas. Este orgánulo está limitado por dos membranas: la membrana externa, muy permeable, carece de esteroides lo que determina mayor plasticidad que la membrana plasmática, justificando los cambios de forma que presentan las mitocondrias en diferentes células y tejidos, y la membrana interna, muy impermeable a los iones (entre otros, H⁺) que es determinante en la síntesis del ATP (Figura 1).

En la matriz, se observan ribosomas mitocondriales, más pequeños que los citoplasmáticos, y un cromosoma mitocondrial circular (en el hombre con algo más de 16.000 pares de nucleótidos), cuyo número de copias depende de las necesidades energéticas de la célula. El genoma mitocondrial presenta 37 genes que codifican 22 tipos de RNAs de transferencia, 2 RNAs ribosomales y 13 péptidos que forman parte de los complejos I, III, IV y V de la cadena respiratoria (Figura 1).

La cadena respiratoria o sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) se estructura en 5 complejos multienzimáticos independientes (Figura 1). La transferencia de electrones, desde el NADH + H⁺ y FADH₂ a los complejos induce el bombeo de protones desde la matriz al espacio intermembrana a través de los complejos I, III y IV, lo que genera un gradiente de H⁺, parte del cual se utiliza para la síntesis de ATP a través del complejo V o ATP sintasa. Pero durante este proceso, hay electrones que escapan de la cadena respiratoria y se unen a otros compuestos, generando radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS = reactive oxygen species), moléculas que atacan los componentes celulares, en particular al mtDNA que está desprotegido. Una de las ROS más frecuentes y agresivas es el anión superóxido (O₂⁻), que se forma cuando el O₂ captura un electrón libre.

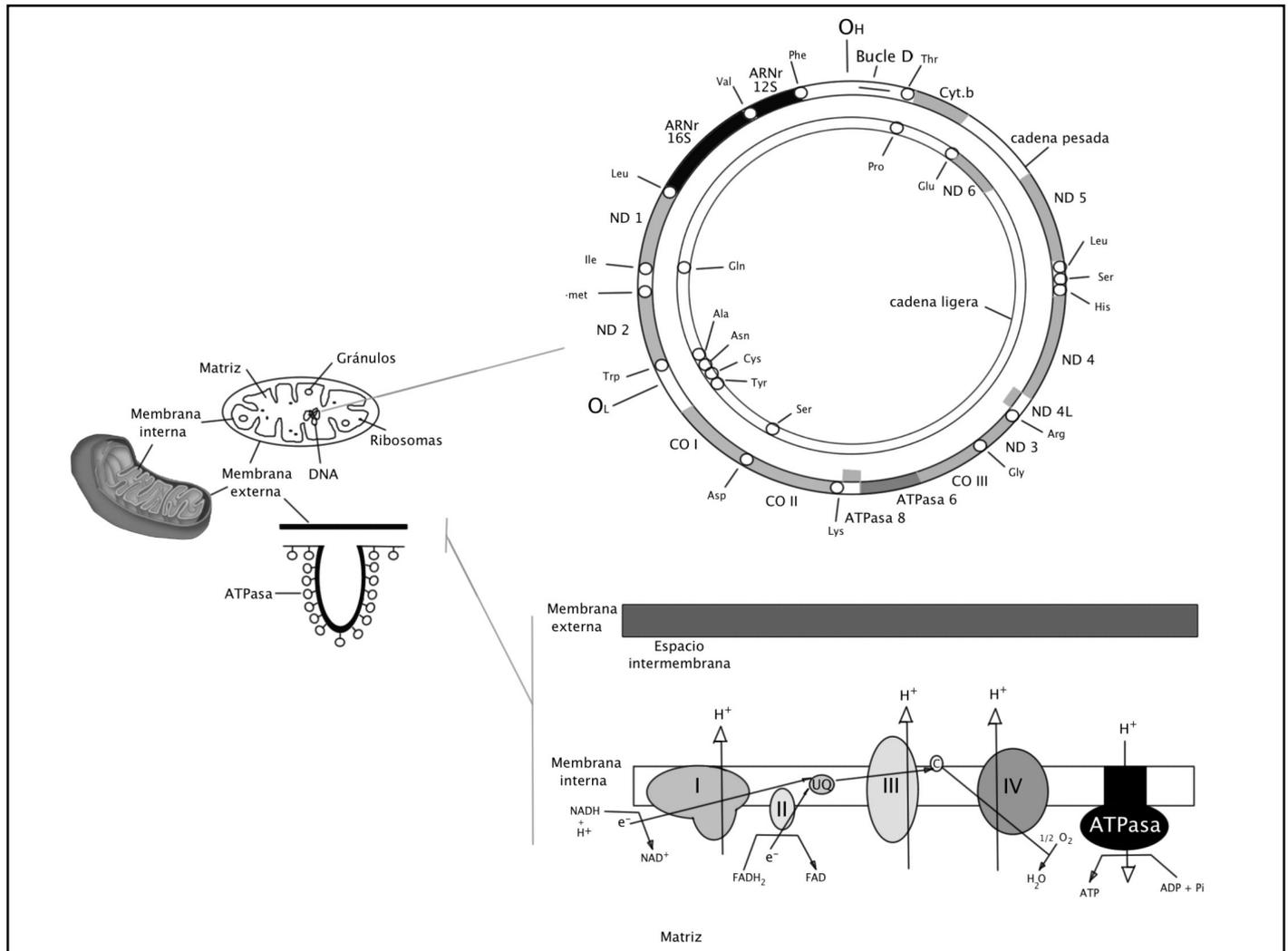
Desde que el mtDNA humano fue secuenciado en 1981¹², se han encontrado bastantes diferencias en la secuencia del mtDNA entre los individuos, las llamadas mutaciones mitocondriales. Algunas de las cuales, las patológicas, poco frecuentes y causantes de graves alteraciones, se originan por sustitución, delección o inserción de nucleótidos en la secuencia de referencia del mtDNA (Cambridge Reference Sequence = CRS) y disminuyen drásticamente el rendimiento energético de la célula. Estas mutaciones, por razones obvias, no han sido analizadas en este estudio. Otras mutaciones, en cambio, muy frecuentes en la población, son las no patológicas o polimorfismos estables, que definen los haplogrupos mitocondriales. Para determinar el haplogrupo de un individuo se estudia la secuencia de su mtDNA y se compara con la CRS¹², de esa manera se localizan los cambios genéticos definidores de las variantes genéticas correspondientes. La presencia de mutaciones adicionales da lugar a los haplotipos individuales.

Actualmente, como se conoce la tasa de mutación mitocondrial (2-4%/millón de años), la secuencia del mtDNA está siendo utilizada también para temporalizar y situar geográficamente la migración de la especie humana* (Figura 2). Los estudios con este reloj molecular sugieren que nuestra común antecesora femenina (la llamada Eva mitocondrial), vivió hace unos 150-200.000 años en África. Estos análisis han mostrado que la mayor parte de la variación genética es específica de cada continente y que ciertos haplogrupos pueden ser muy comunes en unas poblaciones, mientras que en otros grupos étnicos están completamente ausentes. Esta peculiaridad justifica la absoluta necesidad de que en cualquier estudio mitocondrial, la población debe pertenecer al mismo grupo étnico para que los resultados sean comparables y aceptables.

Puesto que la población estudiada correspondía a deportistas caucásicos, se hará una pequeña revisión de estas variantes. Los haplogrupos caucásicos, que se originaron en Europa occidental y actualmente se extienden también por América del Norte y, en pequeño porcentaje por América del Sur y Norte de África, son nueve. Están relacionados entre sí según el árbol evolutivo que puede apreciarse en la Figura 2, siendo mayoritario el clado HV (50-55%) que incluye el haplogrupo H, el V y algunas otras variantes menores. El clado U representaría un 20%; el clado JT un 15%. El resto de haplogrupos presentan porcentajes mucho menores.

*Las diferencias observadas entre las secuencias del mtDNA analizadas en los diferentes continentes se comparan por medio de algoritmos computacionales aplicando el método de la máxima parsimonia que consiste en identificar el árbol filogenético que requiera el menor número de eventos evolutivos para dar explicación a los datos observados.

Figura 1. Estructura de la mitocondria. Mapa genético del mtDNA humano. Los dos círculos representan las dos cadenas del mtDNA con los genes que codifican. Cadena respiratoria. Los complejos I, III y IV bombean protones a través de la membrana interna mitocondrial, estableciendo un gradiente electroquímico de protones. El paso de los protones a través de la ATP sintasa conduce a la formación de ATP. La nomenclatura utilizada corresponde a (ver leyenda).



Modificado de: Anderson L. Identification of mitochondrial proteins and some of their precursors in two-dimensional electrophoretic maps of human cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(4): 2407-11.

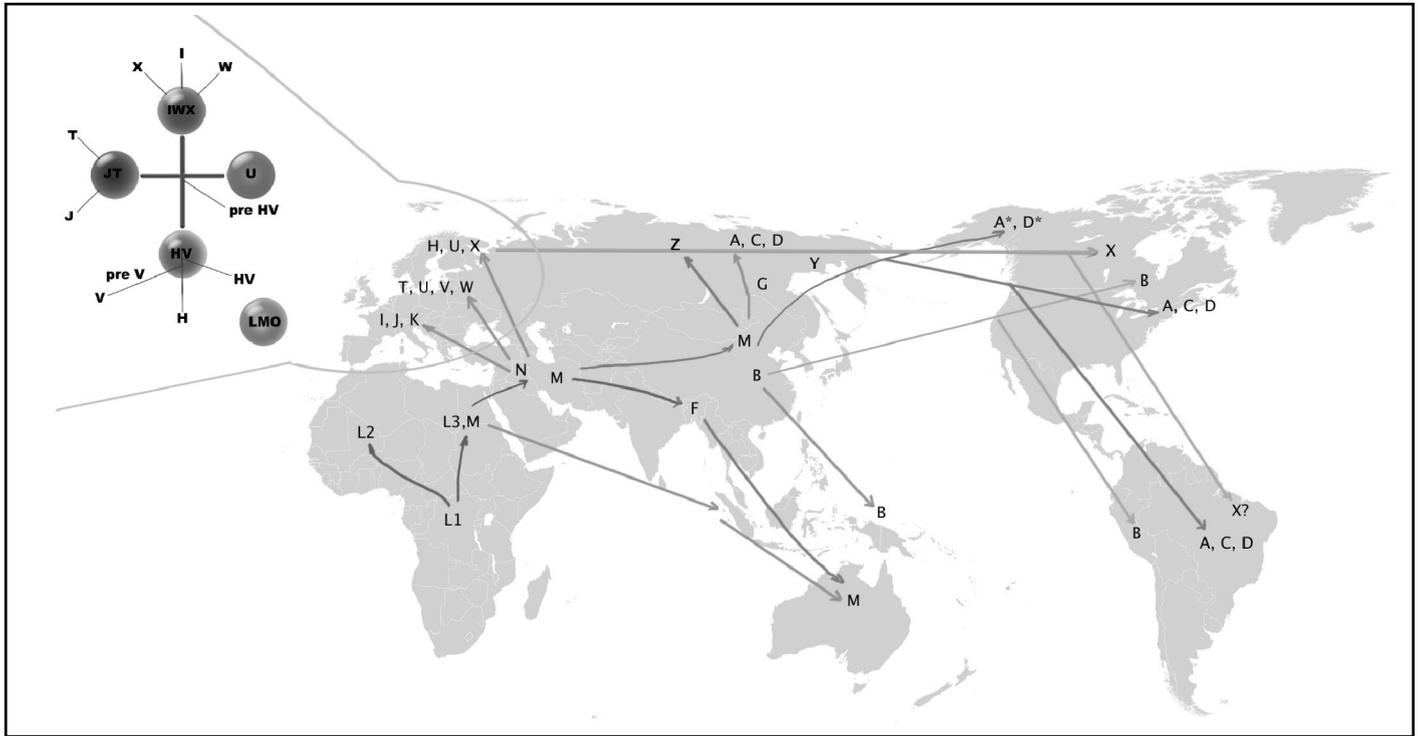
Como ya se ha indicado, el genoma mitocondrial puede presentar distinto número de copias dependiendo de las necesidades energéticas de la célula. Un aumento en la demanda de energía requerirá más componentes de la cadena respiratoria que serán abastecidos por la expresión de los genes mitocondriales. Este razonamiento se confirmó al encontrar que son las neuronas, los hepatocitos y las fibras musculares las células que más copias de mtDNA presentan. A partir de ahora al número de copias de mtDNA/célula, se le denominará dosis genómica mitocondrial.

El hecho de que en los últimos 20 años, se hayan descrito graves alteraciones fisiológicas vinculadas a una disminución en la dosis genómica mitocondrial, la llamada depleción mitocondrial**, sugiere que el análisis de este parámetro puede ser de gran interés en el estudio del rendimiento energético de las fibras musculares.

El trabajo de genética mitocondrial que se resume en esta revisión se inició en el año 2000, tomando como punto de partida la asociación que el grupo de investigación de la Universidad de Zaragoza "Biogénesis y patología mitocondrial" había encontrado entre los haplogrupos mito-

**En la depleción, la dosis genómica mitocondrial puede quedar reducida al 7-12% de lo normal: 1) Hepatopatía infantil fatal¹³; 2) Miopatía congénita con debilidad difusa, acidosis láctica, fibras rojo-rasgadas (FRR) e insuficiencia respiratoria¹³⁻¹⁵ (ambas de presentación en 1-2 primeros meses de vida) 3) Miopatía infantil en la que los niños pueden ser normales hasta el año de vida, momento en el que desarrollan debilidad proximal progresiva con niveles de lactato normales, pero con niveles altos de creatín-kinasa¹⁶.

Figura 2. Mapa de migración de la especie humana y de la distribución de haplogrupos en los distintos continentes, así como el árbol evolutivo y la relación entre clados de los haplogrupos caucásicos.



Esquema elaborado a partir de los datos publicados en Mitomap (www.mitomap.org/MITOMAP) y en: Mishmar D, Ruiz-Pesini E, Golik P, Macaulay V, Clark AG, Hosseini S, et al. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(1):171-6.

condriales H y T y la buena y mala motilidad espermática¹⁷, respectivamente, por un lado, y la correlación entre la dosis genómica mitocondrial y la motilidad espermática¹⁸, por otro. Si las variantes mitocondriales son capaces de modificar la motilidad del espermatozoide, dependiente de la energía aportada por la mitocondria, también podría ocurrir que modificaran el rendimiento energético de las fibras musculares.

Partiendo de esa idea general, en este estudio, se plantearon dos objetivos concretos: a) Estudiar la influencia de los haplogrupos mitocondriales sobre la actividad física, en general, y sobre el VO_{2max} en particular y b) Analizar la relación entre la actividad física y la dosis genómica mitocondrial. Con esta finalidad se reclutaron deportistas de diferentes pruebas deportivas de nivel nacional e internacional, así como un grupo de árbitros, otro de voluntarios sanos no deportistas además de controles aleatorios de la población. En este estudio se seleccionaron exclusivamente deportistas y controles varones para alcanzar el número mínimo de muestras necesario para el análisis estadístico. Lamentablemente el estudio paralelo en mujeres, sin duda de gran interés, no pudo realizarse por insuficiente número de muestras.

Una descripción del material y los métodos utilizados para la determinación, tanto de los parámetros fisiológicos como de los moleculares, excedería con creces la extensión de esta revisión, por lo que se remite a la publicación¹⁹ y a los artículos mencionados en el texto,

para conocer los detalles de este apartado. Todos los procedimientos se desarrollaron con el consentimiento informado de los sujetos participantes en el estudio, de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 1975 sobre experimentación humana, y con el consentimiento del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Variantes genéticas mitocondriales (haplogrupos) y consumo de oxígeno

En primer lugar se analizó la influencia que el fondo genético mitocondrial, haplogrupos, podía tener en el rendimiento del ejercicio físico comparando la distribución de los haplogrupos mitocondriales en deportistas (n=348) con la de los controles (n=348) seleccionados aleatoriamente entre población española^{***}. El resultado mostró que entre ambas poblaciones no había diferencia significativa ($p > 0,05$), por lo que se abordó el problema desde otro punto de vista.

La población de deportistas se subdividió en dos grupos: *Aeróbicos*, pruebas con componente mayoritario aeróbico (n=143, ciclistas, esquiadores, corredores de maratón y marcha, patinadores, piragüistas, triatletas y remeros) y *Anaeróbicos*, pruebas con mayor componente anaeróbico (n=205, incluía deportes de equipo, árbitros, lanzadores de

***Puesto que los haplogrupos no dependen del sexo del individuo, se utilizaron controles caucásicos españoles de ambos sexos.

peso, corredores de 400 y de 100 m, saltadores y levantadores de peso). La comparación entre estas dos subpoblaciones mostró una diferente distribución de los haplogrupos mitocondriales, estadísticamente significativa ($p=0,02$), siendo el haplogrupo H el responsable de esa diferencia. En concreto, la distribución de H en Aeróbicos fue del 39%, mientras que en Anaeróbicos alcanzaba el 62% (siendo en corredores de 400m del 70%). Teniendo en cuenta el criterio de clasificación de los deportistas, esta observación, hizo sospechar que los haplogrupos mitocondriales podían ser responsables de diferencias en el VO_{2max} de los individuos, en coherencia con lo publicado previamente por Dionne *et al.*, 1991²⁰.

Para abordar este nuevo estudio, se reclutó una población control sana de 114 individuos, con una edad entre 20 y 40 años, en la que se determinaron los haplogrupos mitocondriales, el VO_{2max} y la frecuencia cardíaca máxima (FC_{max}). Los resultados mostraron una diferencia significativa en el VO_{2max} entre los haplogrupos J vs. noJ ($p=0,02$) y, en particular entre H y J ($p=0,008$), mientras que no se observaron diferencias en la FC_{max} (Figura 3A). Este resultado parecía sugerir que el fondo genético mitocondrial era el responsable de las diferencias en el consumo máximo de oxígeno²¹.

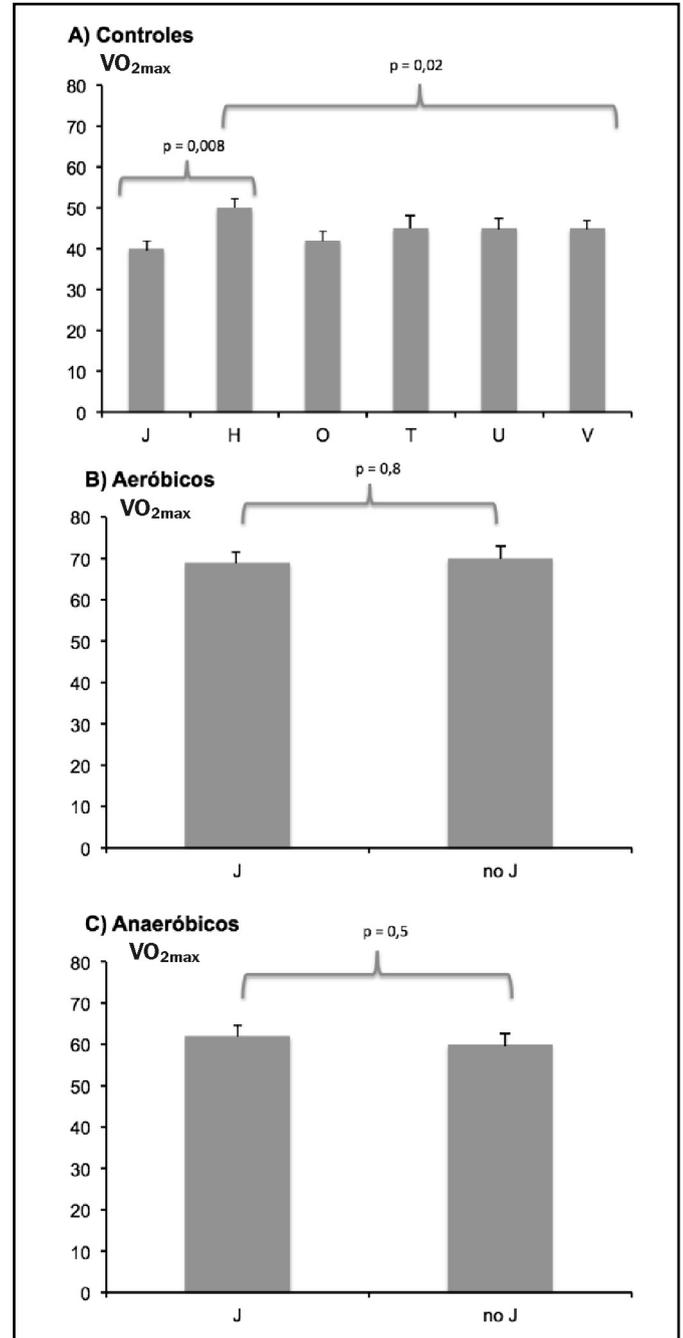
Teniendo en cuenta estos resultados, se comparó esta vez el VO_{2max} y la FC_{max} entre los distintos haplogrupos de la población de deportistas Aeróbicos y Anaeróbicos descrita anteriormente. Los resultados no mostraron diferencia significativa entre haplogrupos (Figuras 3B y 3C), concluyéndose que posiblemente las adaptaciones fisiológicas por el entrenamiento regular enmascaraban la influencia del fondo genético mitocondrial en el consumo máximo de oxígeno²².

Para descartar que los resultados encontrados en el primer análisis se debieran, no al fondo genético mitocondrial, sino a las diferencias de edad (20-40 años) de los sujetos control, se repitió el estudio con una población control de 25 jóvenes sanos con un rango de edad 20-25 años, cuyos haplogrupos eran J ($n=7$) y H ($n=18$). Este nuevo trabajo confirmó las diferencias del consumo máximo de oxígeno entre J y H ($p=0,02$) lo que planteaba un nuevo interrogante ya que el haplogrupo H y el J eran considerados como los de más y menos eficiencia de la cadena respiratoria, respectivamente²³.

¿Realmente estos resultados contradecían lo esperado o había algún factor que no había sido tenido en cuenta? Dar respuesta a esta pregunta exige recordar que el oxígeno no sólo es consumido en la cadena respiratoria, sino también en la formación de radicales libres, siendo esta producción tanto mayor cuanto mayor sea la eficiencia de la cadena respiratoria. Es decir, que a mayor eficiencia respiratoria, más electrones del $NADH + H^+$ y $FADH_2$, serán liberados a la matriz mitocondrial y capturados por el O_2 dando lugar, entre otras ROS, al anión superóxido (O_2^-). Este desvío de electrones consumiría 4 veces más oxígeno ($4 e^- + 4 O_2 \rightarrow 4 O_2^-$) que si los $4 e^-$ se desplazaran por la cadena respiratoria ($4 e^- + O_2 \rightarrow 2 O_2^-$) (Figura 4A)²⁴. En resumen, si estábamos en lo cierto, el haplogrupo H, más eficiente debería generar más ROS y, por tanto, más daño oxidativo.

Para comprobar este supuesto, se determinó el daño oxidativo en muestras de músculo extraídas del *Vastus lateralis* de 25 controles sanos, edad 20-25 años, 7 con haplogrupo J y 18 con haplogrupo H. El resultado confirmó, como se esperaba, que el haplogrupo H presentaba mayor daño oxidativo que J ($p=0,04$) (Figura 4B), así como que la correlación entre VO_{2max} y Daño oxidativo era positiva y mostraba significancia estadística ($p=0,01$) (Figura 4C)²⁴.

Figura 3. Diferencias en el VO_{2max} en J vs noJ y J vs H, panel 3A. Controles. 3B. Aeróbicos. 3C. anaeróbicos.



Todos estos resultados, en su conjunto, permitieron concluir que el fondo genético mitocondrial influye en el consumo máximo de oxígeno, aunque el ejercicio físico enmascaraba este efecto al inducir cambios estructurales y fisiológicos en las fibras musculares²⁵⁻²⁸. Pero posiblemente la conclusión más destacable de esta parte del trabajo sea que una parte del oxígeno consumido no pasa por la cadena respiratoria para la formación de ATP, sino que se pierde en la generación de radicales libres con todo el efecto negativo sobre el mtDNA y sobre los componentes de la membrana que eso puede suponer.

Figura 4. 4A. Modelo teórico sobre el consumo de oxígeno en la cadena respiratoria y en la producción de ROS entre haplogrupos extremos (H y J) según su eficiencia. 4B. Diferencias de daño oxidativo en músculo entre J y H. 4C. Correlación entre consumo de oxígeno y daño oxidativo en músculo.

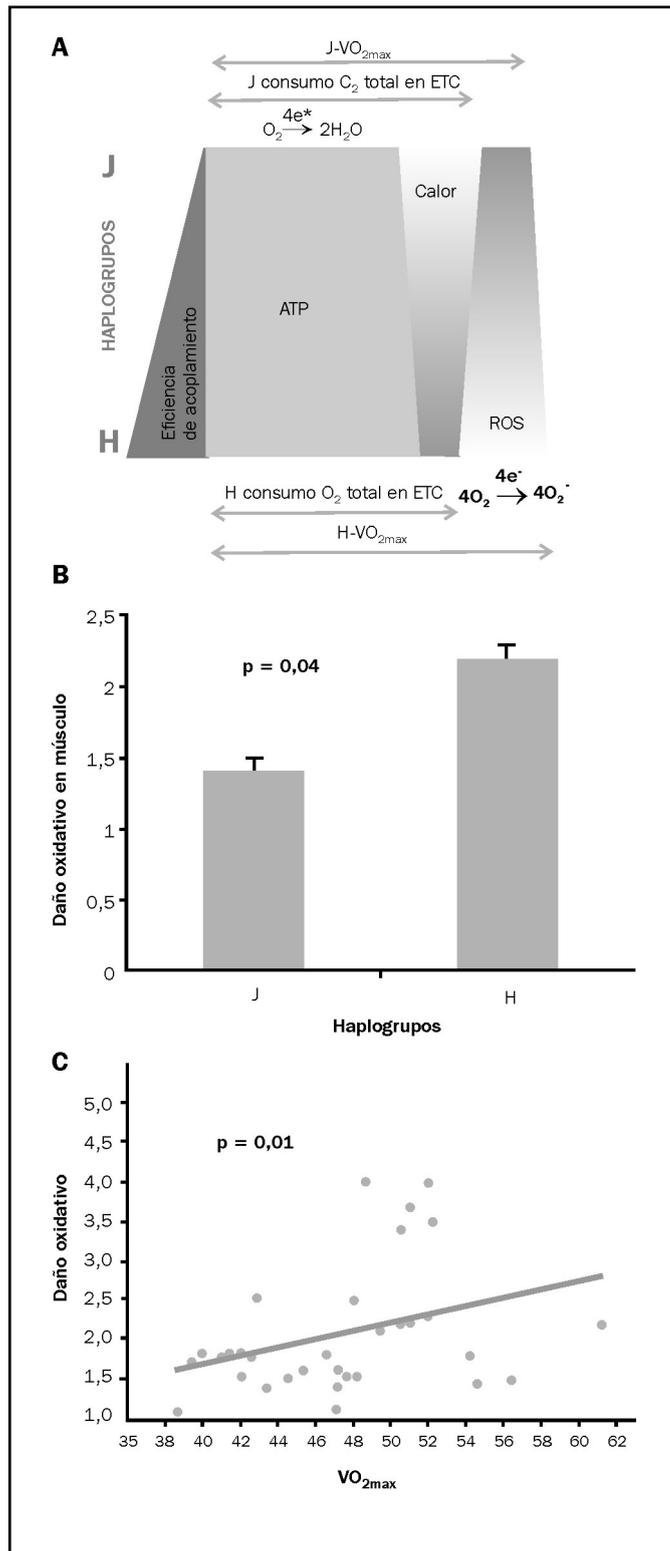
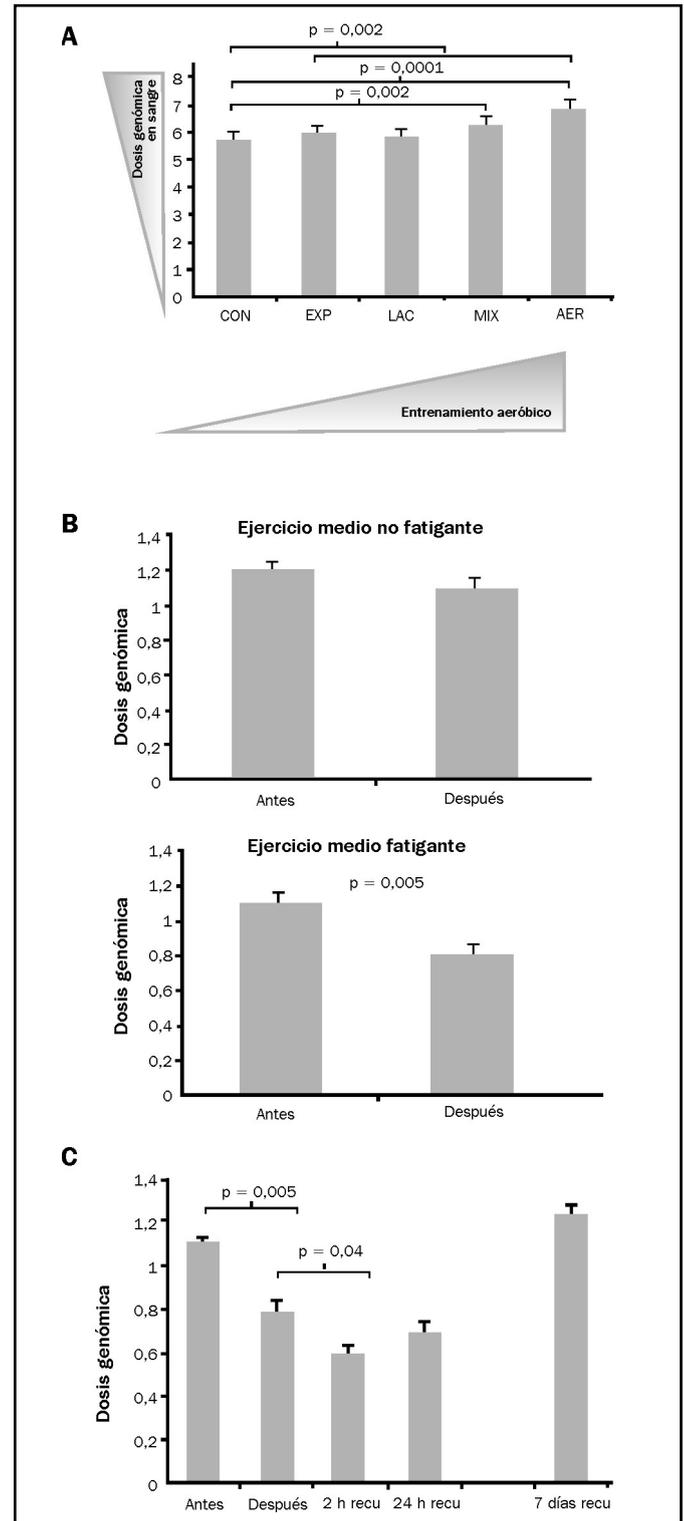


Figura 5. Modificación de la dosis genómica mitocondrial. 5A. Efecto de los distintos tipos de entrenamiento sobre la dosis genómica mitocondrial en sangre. 5B. Efecto del ejercicio de intensidad media no fatigante y fatigante sobre la dosis genómica mitocondrial en músculo. 5C. Tiempo de recuperación de la dosis genómica mitocondrial en músculo.



La dosis genómica mitocondrial, entrenamiento, ejercicio y recuperación

El segundo objetivo que se perseguía con este estudio era analizar el efecto del ejercicio físico sobre la dosis genómica mitocondrial, es decir, sobre la cantidad de mtDNA/célula. Con esta finalidad se dividió esta parte del trabajo en dos apartados: a) analizar el efecto del entrenamiento, en general, y, en particular, de los diferentes tipos de entrenamiento, sobre la dosis genómica y b) estudiar el impacto que una tanda de ejercicios puntual podía tener sobre la dosis genómica mitocondrial, así como cuantificar el tiempo de recuperación requerido.

En el primer análisis, se comparó la dosis genómica mitocondrial en la sangre de individuos control y deportistas, encontrándose un aumento significativo ($p=0,002$) en deportistas (Figura 5A). Lamentablemente no pudo realizarse el estudio en músculo ya que no había suficiente número de controles dispuestos a hacerse biopsias musculares. Al separar el grupo de deportistas por subgrupos según el entrenamiento deportivo, quedó claro que el entrenamiento aeróbico era responsable del mayor incremento de dosis genómica (Aer y Mix vs el resto de deportistas y controles mostraban $p<0,05$) (Figura 5A).

Por último, se estudió el efecto de las tandas de ejercicio sobre la dosis genómica mitocondrial en músculo, antes y después de cada ejercicio, en los mismos sujetos. Se diseñaron varios experimentos: a) se comparó la dosis genómica mitocondrial antes y después de 2 horas de descanso ($p=0,2$, gráfica no mostrada); b) antes y después de 2 horas de ejercicio prolongado de baja intensidad (25% del VO_{2max}) ($p=0,9$; gráfica no mostrada); c) antes y después de unas 2 horas de ejercicio de intensidad moderada (60% del VO_{2max}) no fatigante ($p>0,05$) y d) antes y después de unas 2 horas de ejercicio de intensidad moderada (60% del VO_{2max}), pero fatigante (condiciones: 35°C de temperatura ambiente, 40-50% de humedad relativa y sin reposición de líquidos). Como puede verse en la Figura 5B, sólo en este último caso, la dosis genómica disminuyó significativamente ($p=0,005$), lo que podría justificar el intenso agotamiento de los sujetos.

Una vez concluido el ejercicio moderado y fatigante se extrajeron biopsias a las 2 horas, a las 24 y una semana después. El análisis de la dosis genómica mitocondrial mostró que incluso después de acabado el ejercicio la dosis genómica seguía disminuyendo (2 horas), lo que podría explicarse porque continuaba el daño oxidativo inducido por las ROS generadas durante el ejercicio. La biopsia recogida a las 24 horas, mostraba una tímida recuperación, mientras que en la de 1 semana después se observó que la dosis genómica previa se había recuperado. Observando la gráfica, parece inferirse que la recuperación podría conseguirse entre las 48 y las 72h (Figura 5C). No se hicieron biopsias entre las 24 horas y una semana después en atención a los sujetos participantes.

Conclusiones

Las variantes caucásicas del genoma mitocondrial (haplogrupos) determinan diferente VO_{2max} debido no sólo al consumo de oxígeno en la cadena respiratoria, sino también a la producción de radicales libres en la matriz mitocondrial. En particular, el haplogrupo H y el J parecen ser el mayor y menor consumidor de oxígeno, respectivamente, así como el mayor y menor generador de daño oxidativo.

El haplogrupo H se acumula en la población de deportistas anaeróbicos, en particular, en los corredores de 400m (70% son H). Este resultado se justificaría por la mayor eficiencia de la cadena respiratoria lo que disminuiría el aporte de ATP glucolítico induciendo menor nivel de lactato. El incremento en la producción de ROS provocado por esta variante mitocondrial podría determinar disminución de la dosis genómica mitocondrial con posterioridad a la prueba, aumentando el tiempo de recuperación, pero durante la prueba deportiva los individuos H podrían verse favorecidos.

Para fondo y medio fondo, sin embargo, quizá sean más adecuados los haplogrupos noH que, aunque sean menos eficientes en la producción de ATP, generan menos ROS y, por tanto, menos daño oxidativo durante la realización de las pruebas.

El entrenamiento, en general, y, en particular, el entrenamiento aeróbico, favorecen un incremento de la dosis genómica mitocondrial y, por ello, cabría esperar mayor rendimiento energético.

Las tandas de ejercicio muy intenso provocan una gran disminución de la dosis genómica mitocondrial, induciendo el cansancio del deportista. El tiempo de recuperación tras la finalización de un ejercicio de gran intensidad puede estimarse entre 48-72h.

Bibliografía

1. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of Mitochondria. *Ann Rev Cell Biol.* 1988;4:289-333.
2. Cantatore P, Saccone C. Organization, Structure, and Evolution of Mammalian Mitochondrial Genes. *Int Rev Cyt.* 1987;108:149-208.
3. Clayton DA. Replication and Transcription of Vertebrate mitochondrial DNA. *Annu Rev Cell Biol.* 1991;7:453-78.
4. Tzagoloff A, Myers AM. Genetics of Mitochondrial Biogenesis. *Ann Rev Biochem.* 1986;55:249-85.
5. Barrell BG, Bankier AT, Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. *Nature.* 1979;282:189-94.
6. Fahn HJ, Wang LS, Huang MH. Smoking-associated mitochondrial DNA mutations and lipid peroxidation in human lung tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19: 901-9.
7. Brown WM, George JM, Wilson AC. Rapid evolution of animal mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76(4):1967-71.
8. Gray MW. The evolutionary origins of organelles. *TIG.* 1989;5(9):294-9.
9. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77(11):6715-9.
10. Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature.* 1999;402(6760):371-2.
11. Margulis L. *Symbiosis in cell evolution and its environment on the early earth.* Freeman. 1981.
12. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981;290(5806):457-65.
13. Moraes CT, Shanske S, Tritschler HJ, Aprille JR, Andreetta F, Bonilla E, et al. mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet.* 1991;48(3):492-501.
14. Poulton J, Morten K, Freeman-Emmerson C, Potter C, Sewry C, Dubowitz V, et al. Deficiency of the human mitochondrial transcription factor h-mtTFA in infantile mitochondrial myopathy is associated with mtDNA depletion. *Hum Mol Genet.* 1994;3(10):1763-9.
15. Poulton J, Sewry C, Potter CG, Bougeron T, Chretien D, Wijburg FA, et al. Variation in mitochondrial DNA levels in muscle from normal controls. Is depletion of mtDNA in patients with mitochondrial myopathy a distinct clinical syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(1): 4-20.
16. Macmillan CJ, Shoubridge EA. Mitochondrial DNA depletion: prevalence in a pediatric population referred for neurologic evaluation. *Pediatr Neurol.* 1996;14(3):203-10.
17. Ruiz-Pesini E, Lapena AC, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet.* 2000;67(3):682-96.

18. Díez-Sánchez C, Ruiz-Pesini E, Lapeña AC, Montoya J, Perez-Martos A, Enriquez JA, et al. Mitochondrial DNA content of human spermatozoa. *Biol Reprod.* 2003;68(1):180-5.
19. Díez Sánchez C, Lapeña Royo AC. *Genética y deporte*. Parte II. Haplogrupos mitocondriales, daño oxidativo y ejercicio físico. En: *Genética y deporte*, E. Lizalde, Editor. Madrid: Consejo superior de deportes. Subdirección General de Deporte y Salud, 2011;141.
20. Dionne FT, Turcotte L, Thibault MC, Boulay MR, Skinner JS, Bouchard C. Mitochondrial DNA sequence polymorphism, VO₂max, and response to endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(2):177-85.
21. Marcuello A, Martínez-Redondo D, Dahmani Y, Casajus JA, Ruiz-Pesini E, Montoya J, et al. Human mitochondrial variants influence on oxygen consumption. *Mitochondrion.* 2009;9(1):27-30.
22. Marcuello A, Martínez-Redondo D, Dahmani Y, Terreros JL, Aragonés T, Casajus JA, et al. Steady exercise removes VO₂max difference between mitochondrial genomic variants. *Mitochondrion.* 2009;9(5):326-30.
23. Ruiz-Pesini E, Mishmar D, Brandon M, Procaccio V, Wallace DC. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science.* 2004;303(5655):223-6.
24. Martínez-Redondo D, Marcuello A, Casajus JA, Ara I, Dahmani Y, Montoya J, et al. Human mitochondrial haplogroup H: the highest VO₂max consumer—is it a paradox? *Mitochondrion.* 2010;10(2):102-7.
25. Hood DA. Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;90(3):1137-57.
26. Hood DA, Zak R, Pette D. Chronic stimulation of rat skeletal muscle induces coordinate increases in mitochondrial and nuclear mRNAs of cytochrome-c-oxidase subunits. *Eur J Biochem.* 1989;179(2):275-80.
27. Connor MK, Irrcher I, Hood DA. Contractile activity-induced transcriptional activation of cytochrome C involves Sp1 and is proportional to mitochondrial ATP synthesis in C2C12 muscle cells. *J Biol Chem.* 2001;276(19):15898-904.
28. Gordon JW, Rungi AA, Inagaki H, Hood DA. Effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;90(1):389-96.