



# ***Variantes Genéticas e Desempenho Físico***

**CLÉBER RENE ALVES**

**Doutorando pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

*Laboratório de Bioquímica da Atividade Motora e Biologia Molecular / EEFE-USP*

# Exercícios Físicos Aeróbicos

- **Atividades Aeróbicas** – é atividade realizada por grandes grupos musculares em movimentos cíclicos, por longo período.



- Andar/correr
- Pedalar
- Dançar
- Nadar
- Ginástica Aeróbia
- “Step”
- Etc

# Efeitos do treinamento físico aeróbico

## Células

- ↑ dos estoques de glicogênio hepático e muscular;
- ↑ da capacidade metabólica, ↑ de 50% do tamanho das mitocôndrias; ↑ da ativ. enzimática e hormônios reguladores.

## Coração

- ↑ da cavidade cardíaca interna;
- Hipertrofia das paredes ;
- ↑ no volume sistólico;
- Economia de trabalho;
- ↑ do débito cardíaco.

## Sangue

- ↑ do volume sanguíneo de 5 para 6 litros;
- ↑ do número absoluto de hemácias ( $O_2$ );
- Otimização da capacidade de tamponamento, menor fadiga.

## Vasos

- ↑ no número de capilares;
- ↑ da superfície de trocas metabólica;
- Otimização da distribuição de sangue;
- Melhor oxigenação e maior remoção de metabólitos tóxicos.

**Exercício regular**

```
graph TD; A[Exercício regular] --> B[lipídios]; A --> C[obesidade]; A --> D[hipertensão]; A --> E[diabetes mellitus]; F[Respostas variáveis] --> G[Mediadas por variações genéticas];
```

**lipídios**

**obesidade**

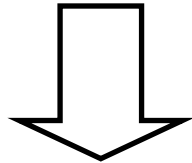
**hipertensão**

**diabetes mellitus**

**Respostas variáveis**

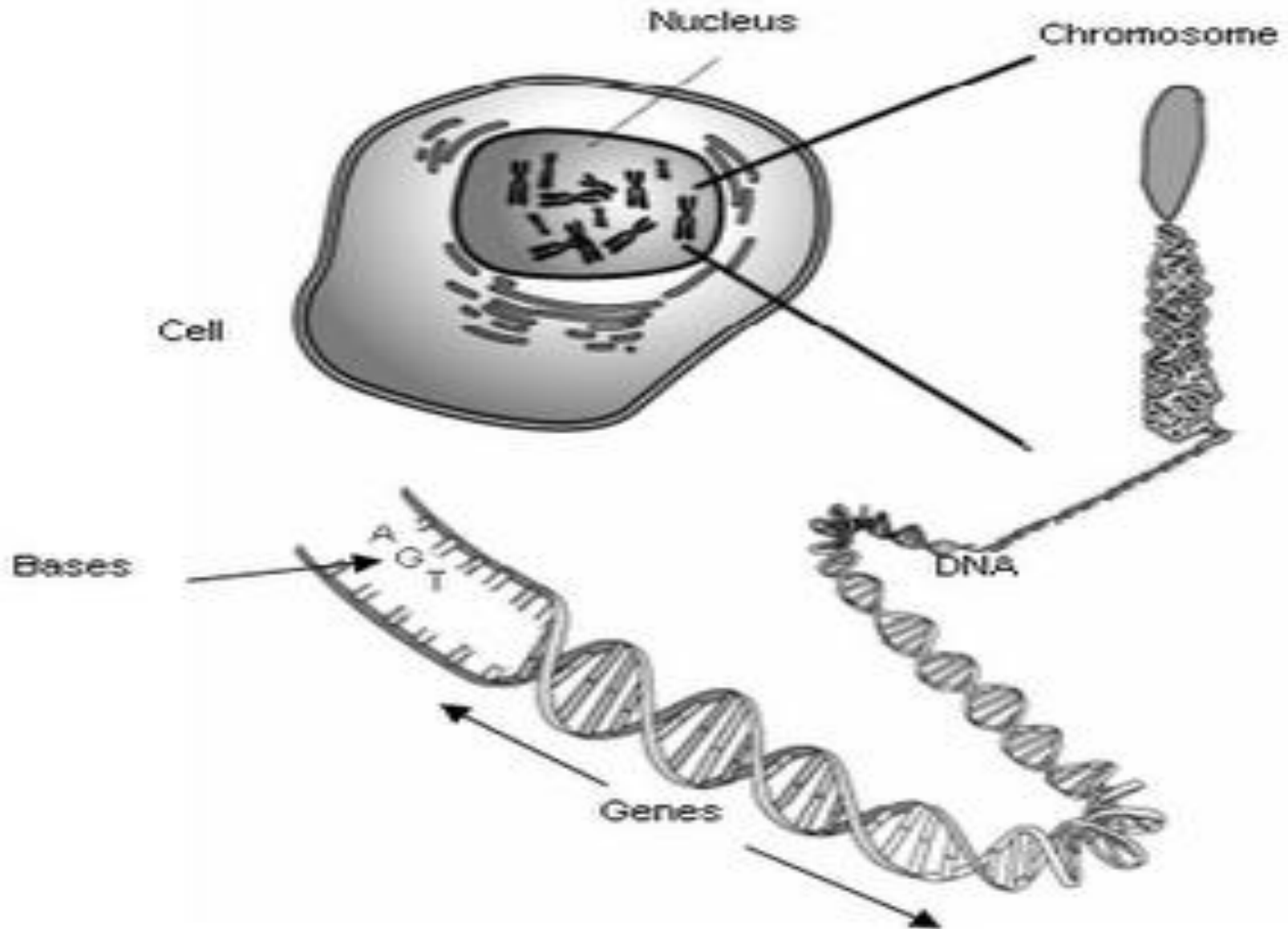
**Mediadas por variações genéticas**

## **Pesquisas com exercício X Genes : Hoje**



- Investigações de genes candidatos que podem ser influenciados diretamente pelo exercício**  
**Ex.: massa muscular, consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), densidade óssea, etc**

## *Divisões e sub-divisões na estrutura celular*



# Conceitos

**Genótipo:** material hereditário herdado dos progenitores. Conjunto dos cromossomos (genes) que se situam no núcleo das células;

**Fenótipo** : resultado da interação entre genes e fatores ambientais;

**Mutação:** mudanças na sequência nucleotídica de um organismo, que se apresenta em menos de 1% da população.

**Polimorfismos:** acúmulos de mutações ao longo de milhares de gerações, podendo ser grandes ou não, trazer consequências ou não para o indivíduo, apresentada-se em mais de 1% numa determinada população.

**Alelos:** é cada uma das várias formas alternativas do mesmo gene (meiose).

Ex. pode ser: para o gene da ECA: Homozigoto: DD

Heterozigoto: DI

Homozigoto: II



## ***Variantes Genéticas***



## ***Desempenho Físico***



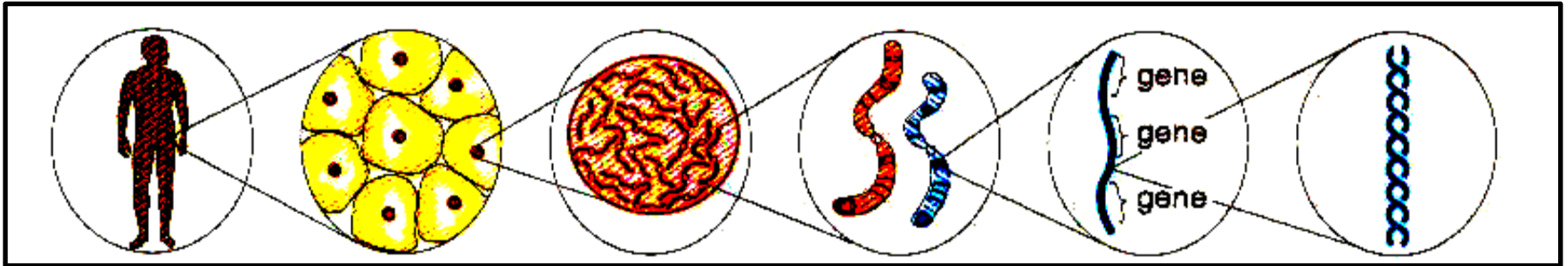


# Pesquisas ao Longo do Genoma

Massa muscular

Metabolismo energético

VO2max



**Conjunto do Genoma:**  
-Famílias  
-Amostras randomizadas

**Mapeado Região Genômica**

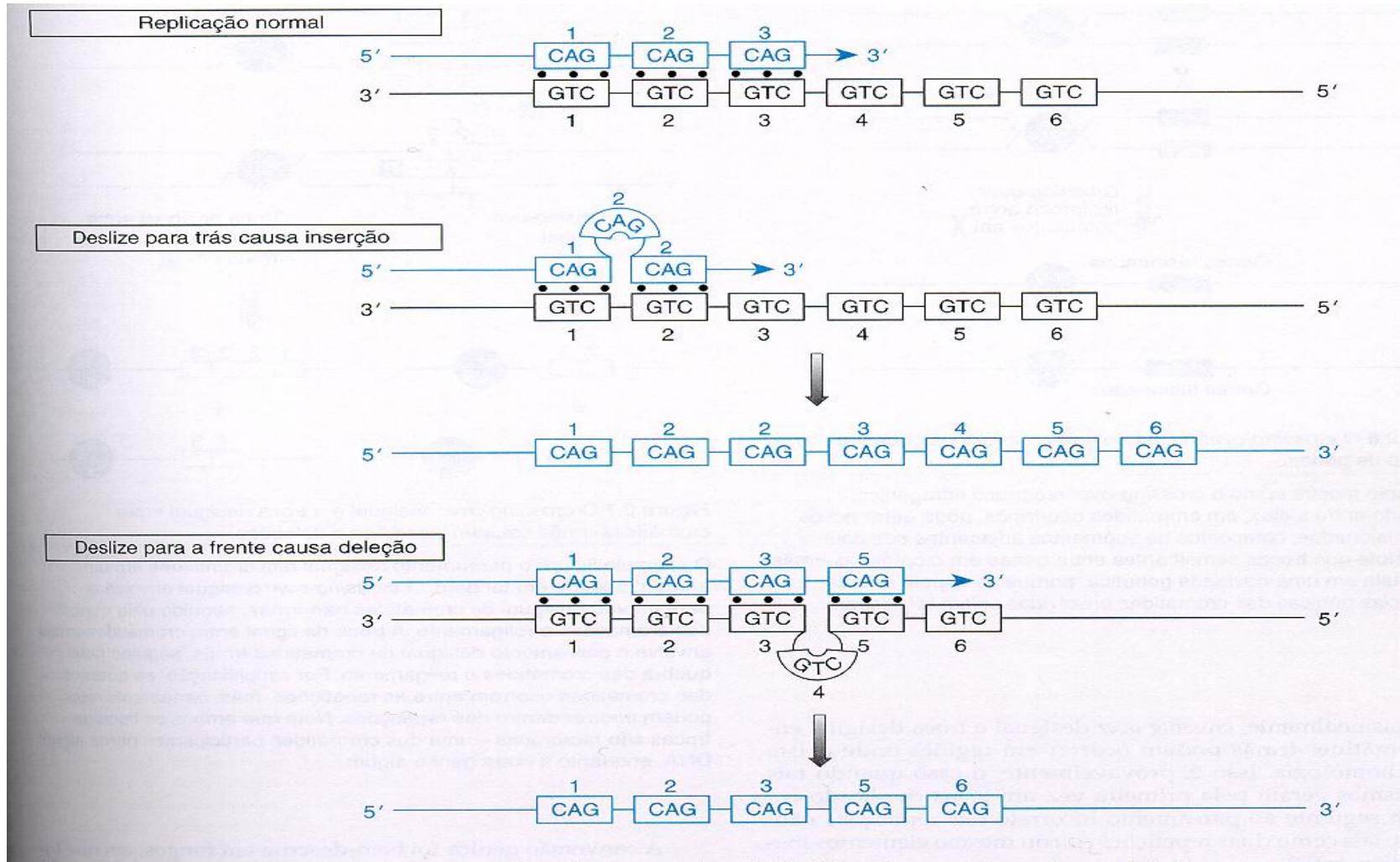
-uma doença  
-traço genético

**Marcadores de mutações/polimorfismos no DNA**

# Pesquisas ao Longo do Genoma

## Tipos de polimorfismos no DNA:

-Seqüências altamente repetitivas no DNA - 2,3,4 ou mais nucleotídeos = são marcadores de possíveis polimorfismos.

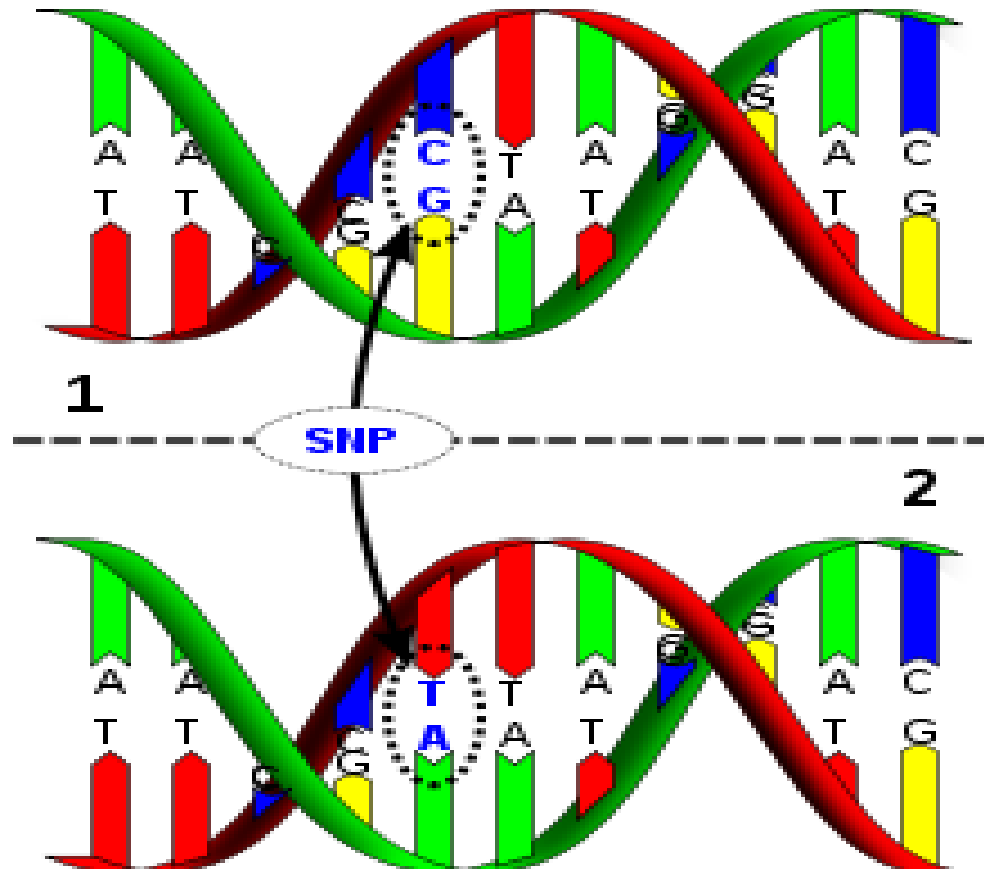


**Fig.1 Pareamento incorreto por deslize das fitas durante a replicação do DNA**

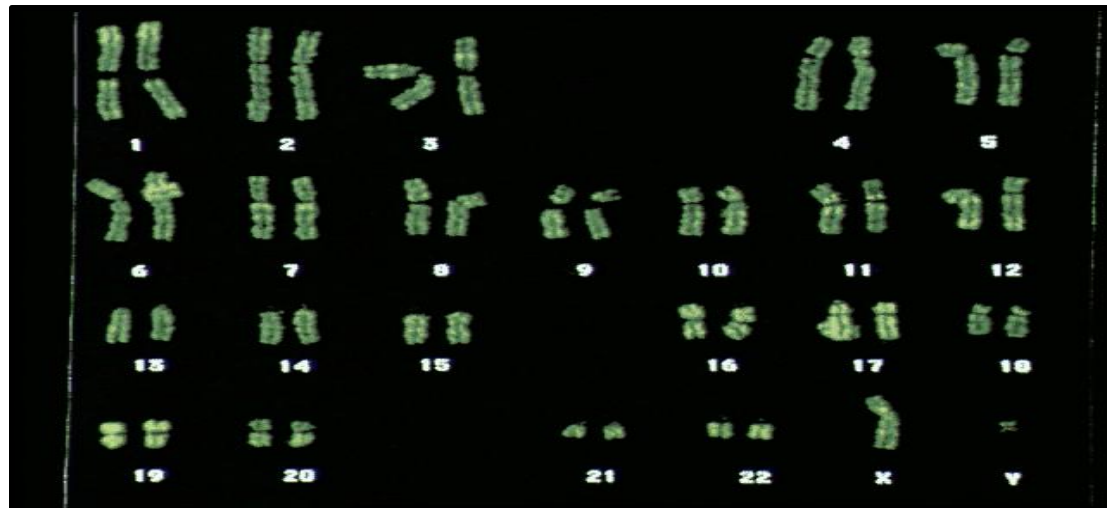
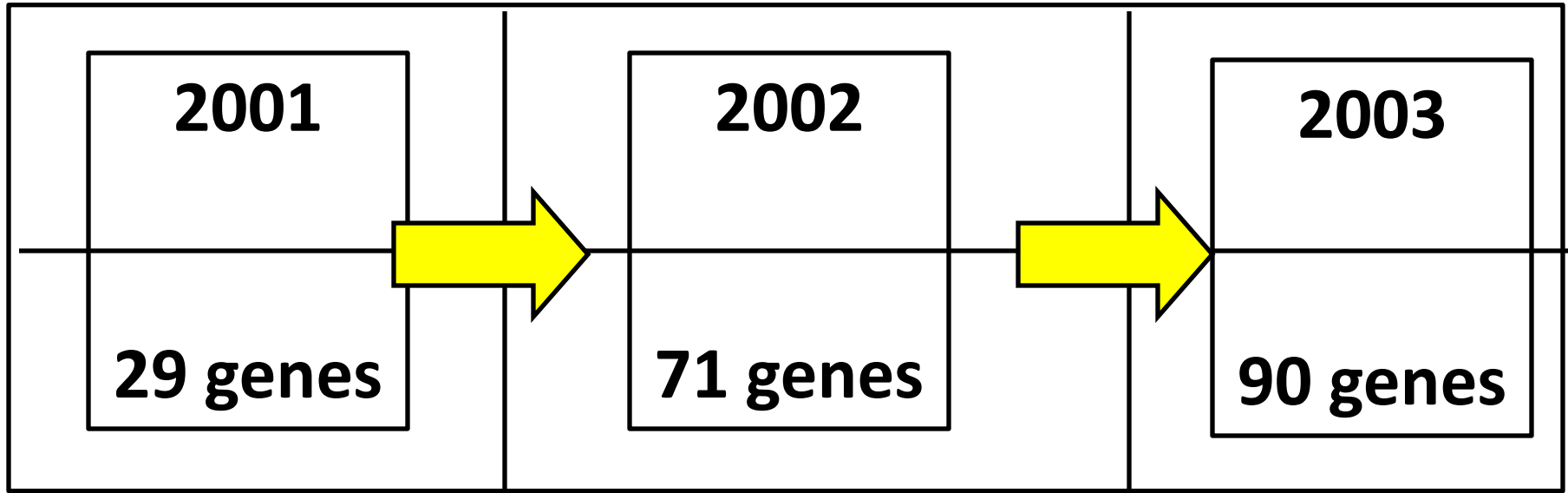
# Pesquisas ao Longo do Genoma

**SNPs-** (Polimorfismo de um único nucleotídeo) é uma variação da seqüência de DNA que ocorre quando um único nucleotídeo - A, T, C ou G no genoma difere entre os indivíduos de uma mesma espécie biológica;

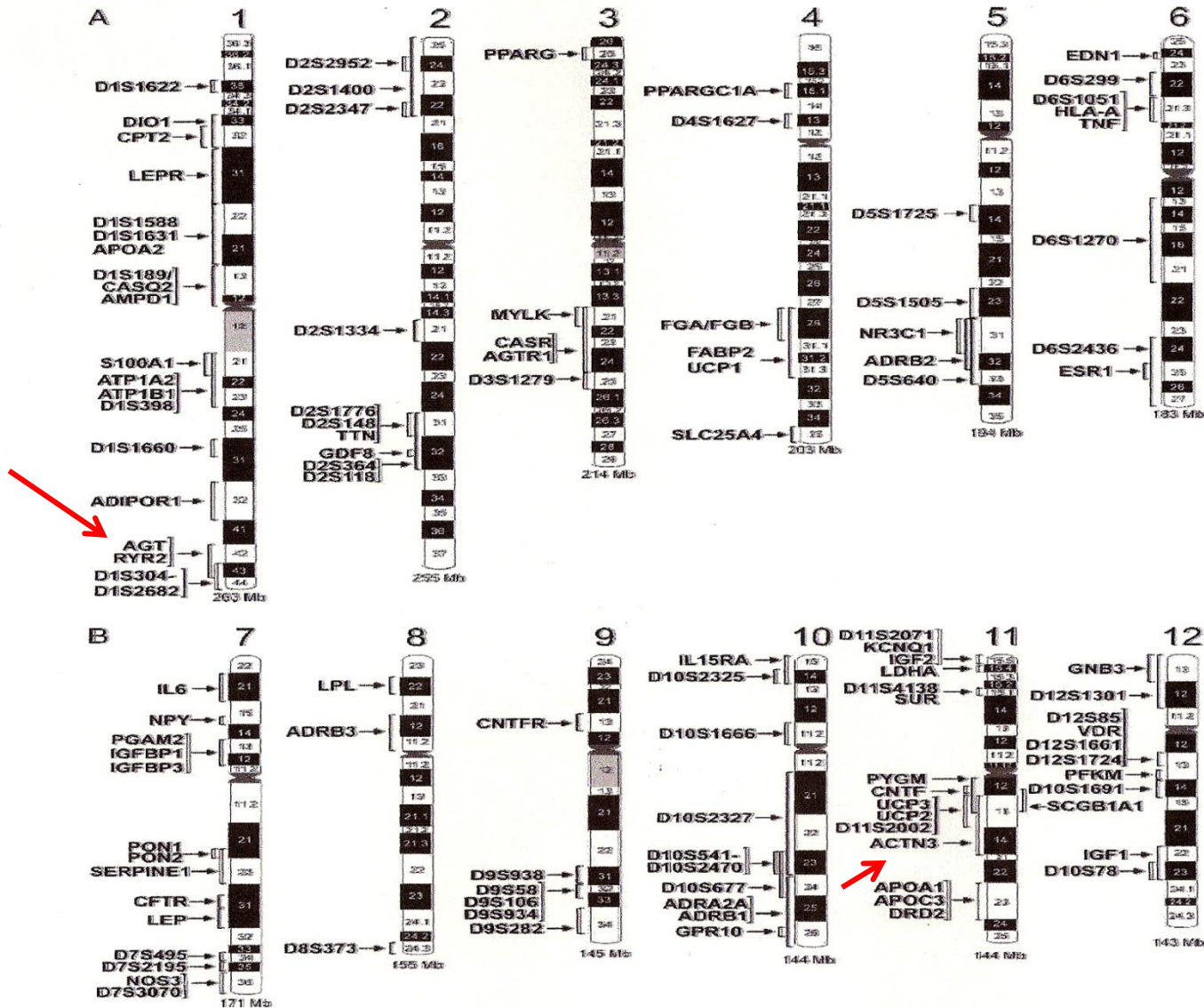
-Mudanças de 1 nucleotídeo na seqüência do DNA = são marcadores polimórficos de 1 nucleotídeo (SNPs).



# The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes



# Mapa genético humano associados à saúde e performance física



**FIGURE 1**—The 2005 human performance and health-related fitness gene map. The map includes all gene entries and QTL that have shown associations or linkages with exercise-related phenotypes summarized in the article. The chromosomes and their regions are from the Gene Map of the Human Genome Web site hosted by the National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, Bethesda, MD (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). The chromosome number and the size of each chromosome in megabases (Mb) are given at the top and bottom of the chromosomes, respectively. Loci abbreviations and full names are given in Table 1.

# Mapa genético humano associados à saúde e performance física

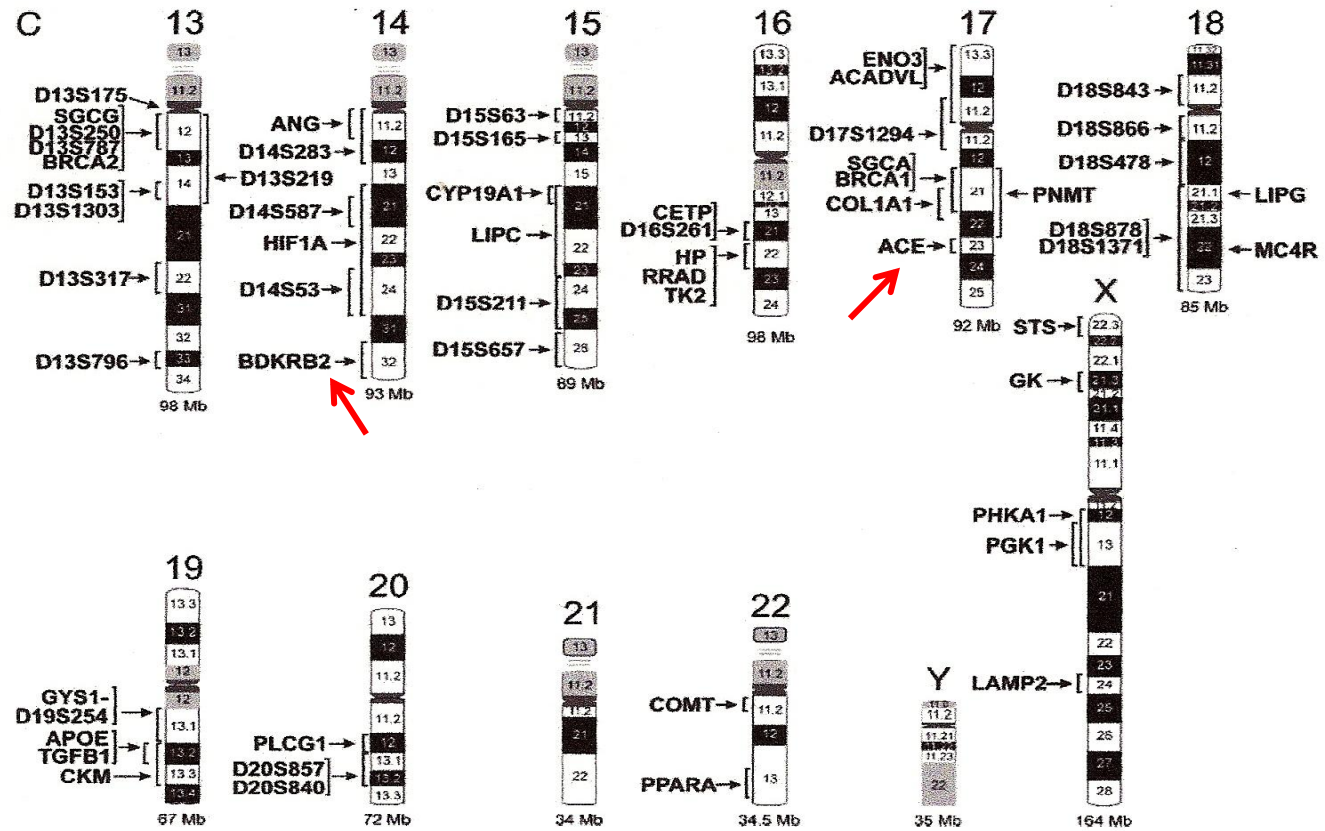


FIGURE 1—(continued).

# Polimorfismo do gene da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA)

scientific correspondence



Prof. Hugh Montgomery - UK

## Human gene for physical performance

A specific genetic factor that strongly influences human physical performance has not so far been reported, but here we show that a polymorphism in the gene encoding angiotensin-converting enzyme does just that. An 'insertion' allele of the gene is associated with elite endurance performance among high-altitude mountaineers. Also, after physical training, repetitive weight-lifting is improved eleven-fold in individuals homozygous for the 'insertion' allele compared with those homozygous for the 'deletion' allele.

The endocrine renin-angiotensin system is important in controlling the circulatory system. Angiotensin-converting enzyme (ACE, or kininase II) degrades vasodilator kinins, and converts angiotensin I (ATI) to the vasoconstrictor angiotensin II (ATII). In addition, local renin-angiotensin systems may influence tissue growth<sup>1</sup>. A

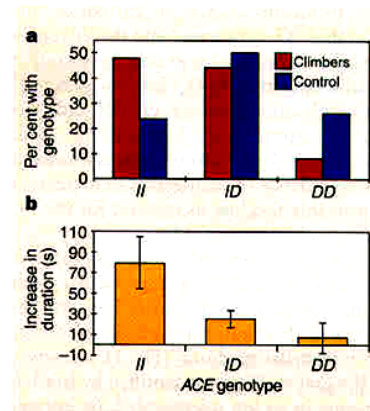


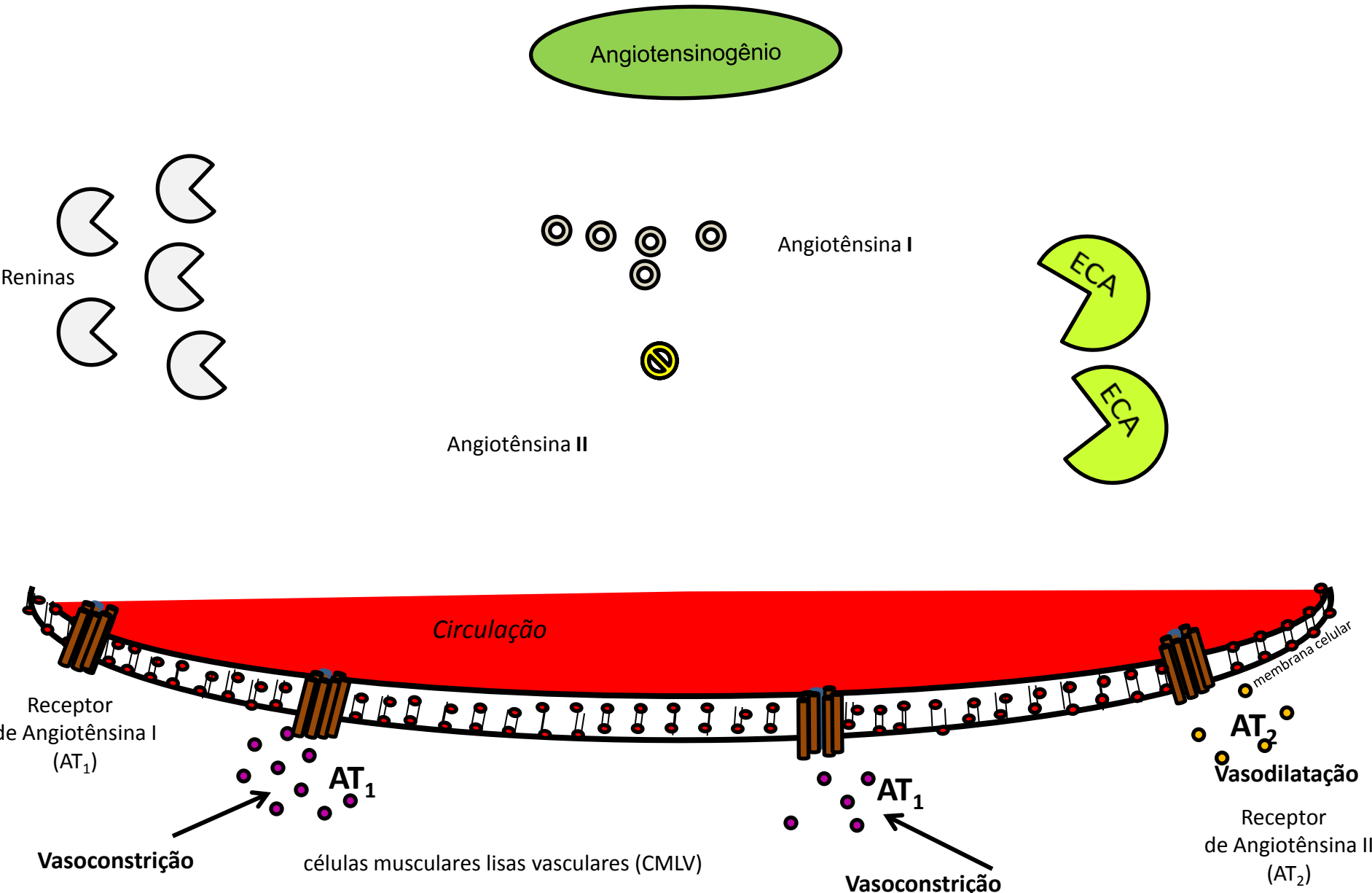
Figure 1 Association of ACE alleles with performance. **a**, Distribution of ACE I/D genotypes in 25 elite British mountaineers and 1,906 healthy British men. **b**, Mean ( $\pm$  s.e.m.) of individual improvement

type ( $79.4 \pm 25.2$  and  $24.7 \pm 8.8$  s;  $P$  was 0.005 and 0.007 respectively) but not for the 12 of DD genotype ( $7.1 \pm 14.9$  s;  $P = 0.642$ ) (Fig 1b). Improvement was thus eleven-fold greater ( $P = 0.001$ ) for those of II than for those of DD genotype.

Genotype-dependent improvements were unlikely to be due to changes in individual muscle fibre size and strength (which need more than three months of specific strength-training to occur) or altered co-ordination, neural firing pattern or recruitment of fast motor units (given the lack of specific training for the test task)<sup>6-8</sup>. Increased performance is therefore most likely to be due to an improvement in the endurance characteristics of the tested muscles.

The association of the I allele with improved endurance might derive from variable increases in substrate delivery due to

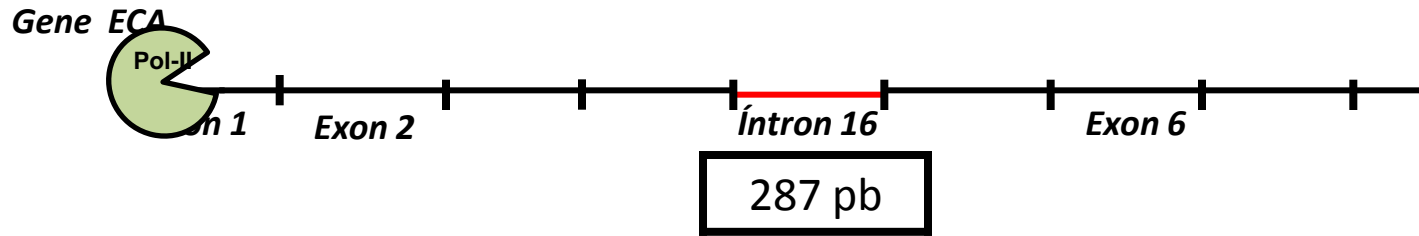
# Sistema Renina Angiotênina



Montgomery, H.E., Human gene for physical performance. *Nature* 393:221-2, 1998.

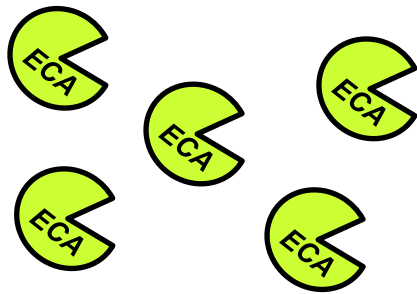


# Polimorfismo do gene da ECA



A. Genótipo (inserção) - II

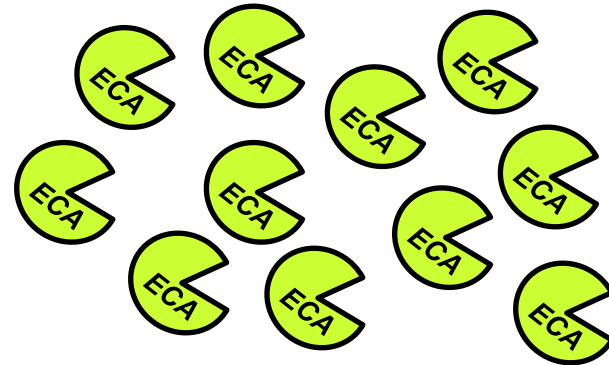
5'AGGAGGGGTGGGGACGGTGGTGACGGTGGGGACATCAGGCTGCC 3'



↓ ECA circulante

B. Genótipo (Deleção) - DD

5'AGGAGGGGTGGGGACGGTGGGGACATCAGGCTGCC 3'



↑ ECA circulante

# Polimorfismo do gene da ECA

***O genótipo II da ECA está relacionado:***

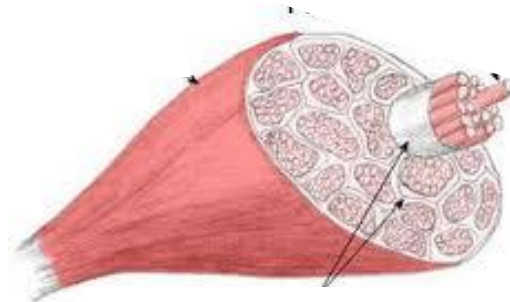
- a. Maior capacidade aeróbia (*endurance*) e escaladores;**
- b. Elevação da eficiência mecânica muscular esquelética;**
- c. Melhor performance aeróbia e resistência a fadiga em atletas;**
- d. Maior porcentagem no perfil de fibras vermelhas oxidativas.**



Perfil das fibras vermelhas

# Polimorfismo do gene da ECA

**O genótipo DD da ECA está relacionado:**

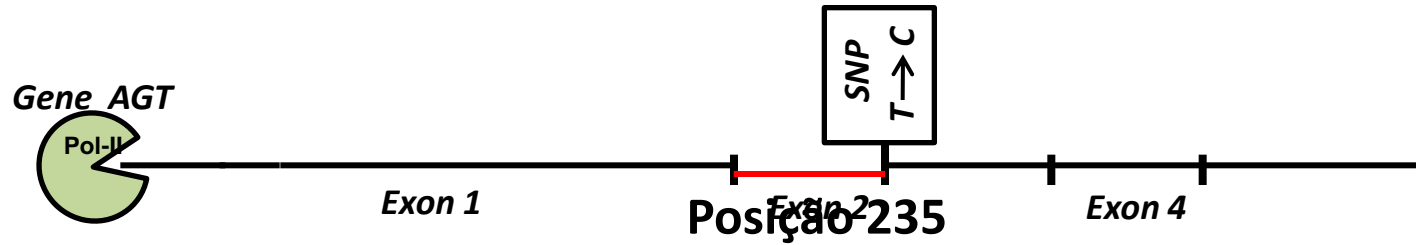


Perfil das fibras brancas – glicolíticas.

- a. **Maior capacidade de força (*hipertrofia*) e fisiculturistas;**
- b. **Maior hipertrofia cardíaca;**
- c. **Melhor performance explosiva em corredores de curta distância;**
- d. **Perfil de fibras mais glicolíticas.**



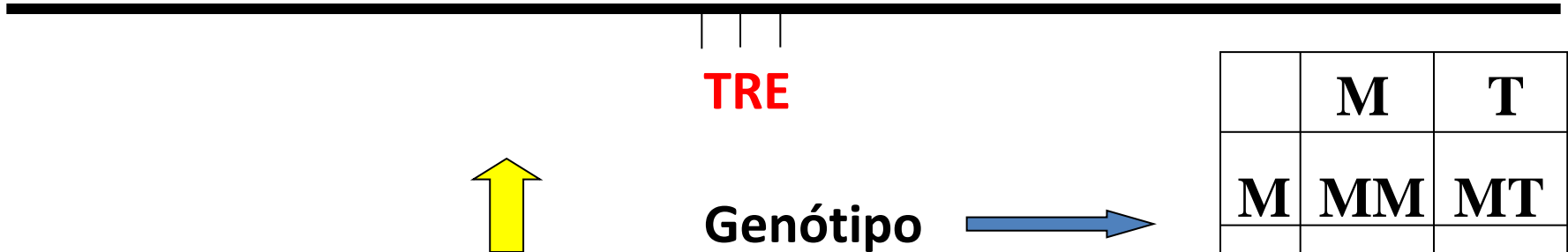
# POLIMORFISMO DO ANGIOTENSINOGENO



Angiotensinogênio



Angiotensinogênio

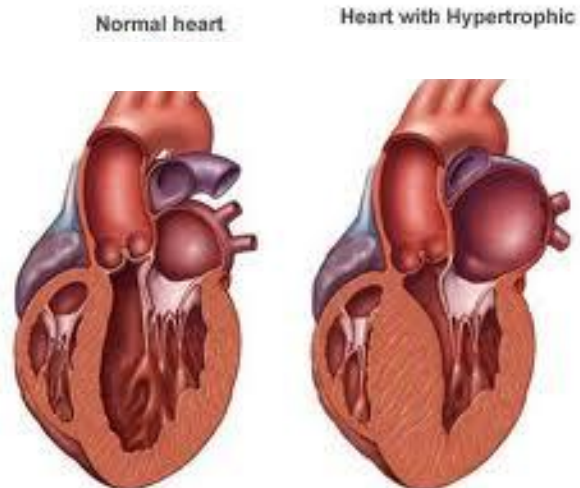


	M	T
M	MM	MT
T	MT	TT

# *Polimorfismo do gene do angiotensinogênio*

***O genótipo MM da AGT está relacionado:***

- a. Maior porcentagem no perfil de fibras vermelhas oxidativas.**
- b. Menor hipertrofia cardíaca entre atletas;**
- c. Melhor performance aeróbia em atletas;**



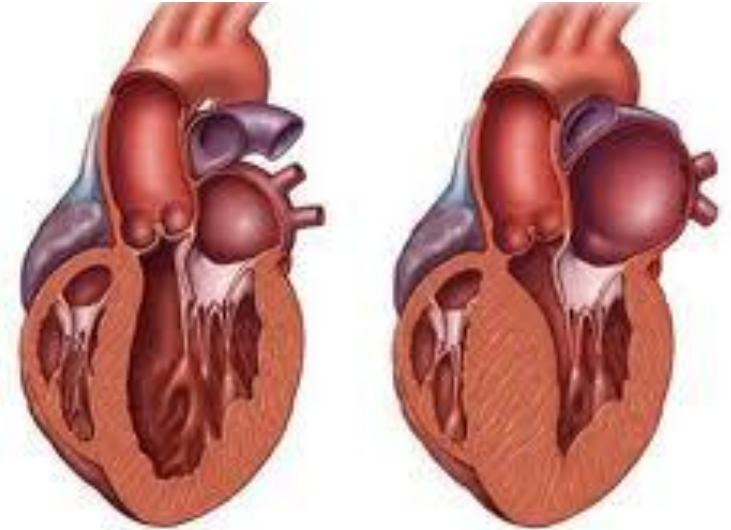
# Polimorfismo do gene do angiotensinogênio

**O genótipo TT da AGT está relacionado:**

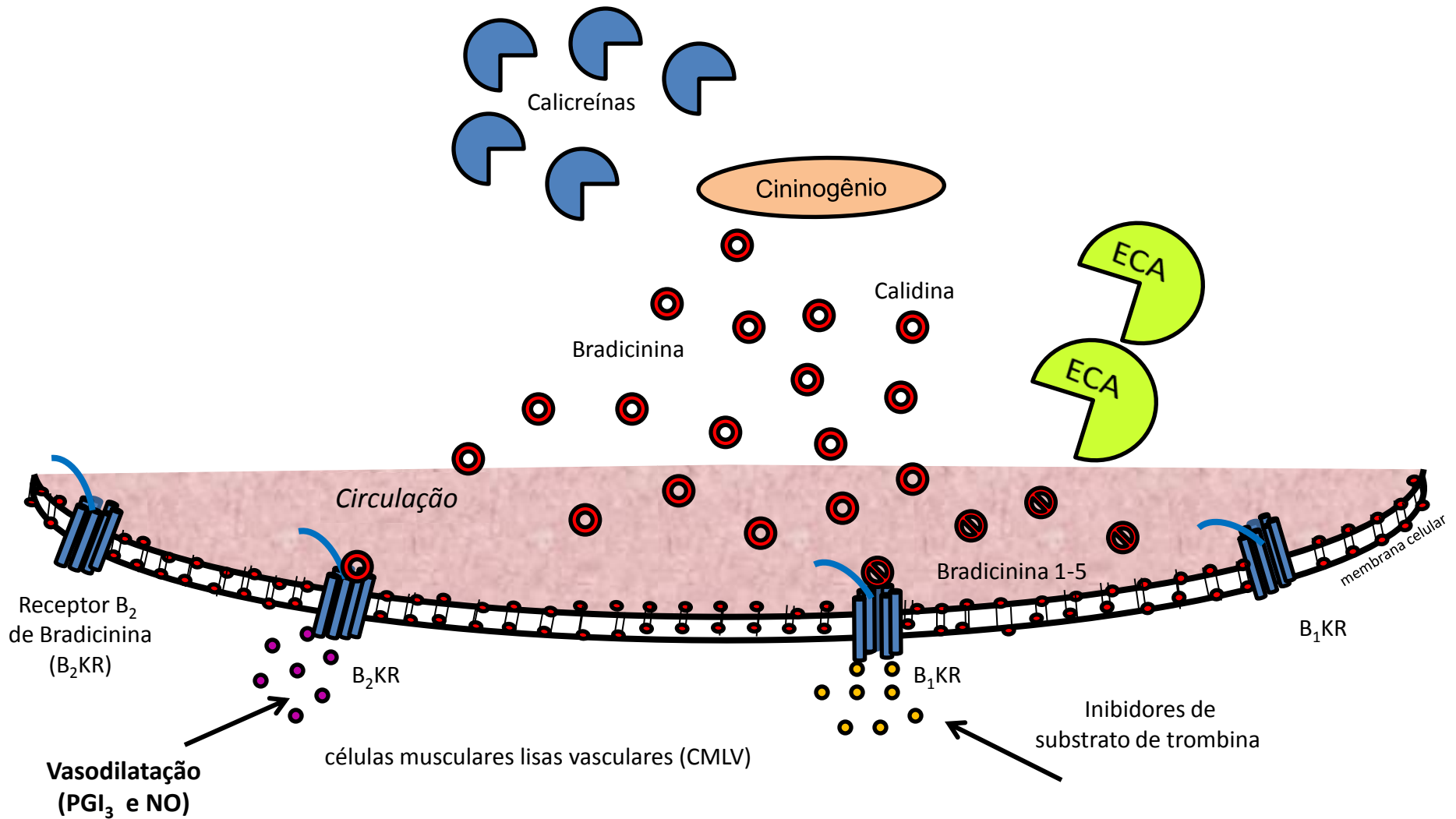
- a. Maior massa cardíaca em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.**
- b. Maior hipertrofia cardíaca entre atletas de endurance;**

Normal heart

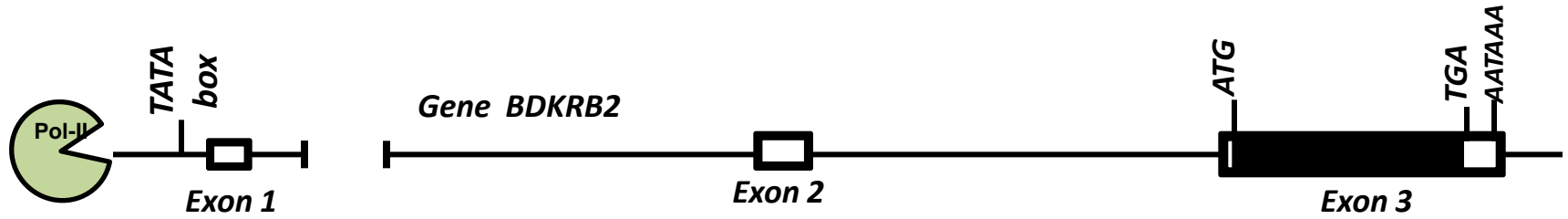
Heart with Hypertrophic



# Sistema Caliceína Cinina

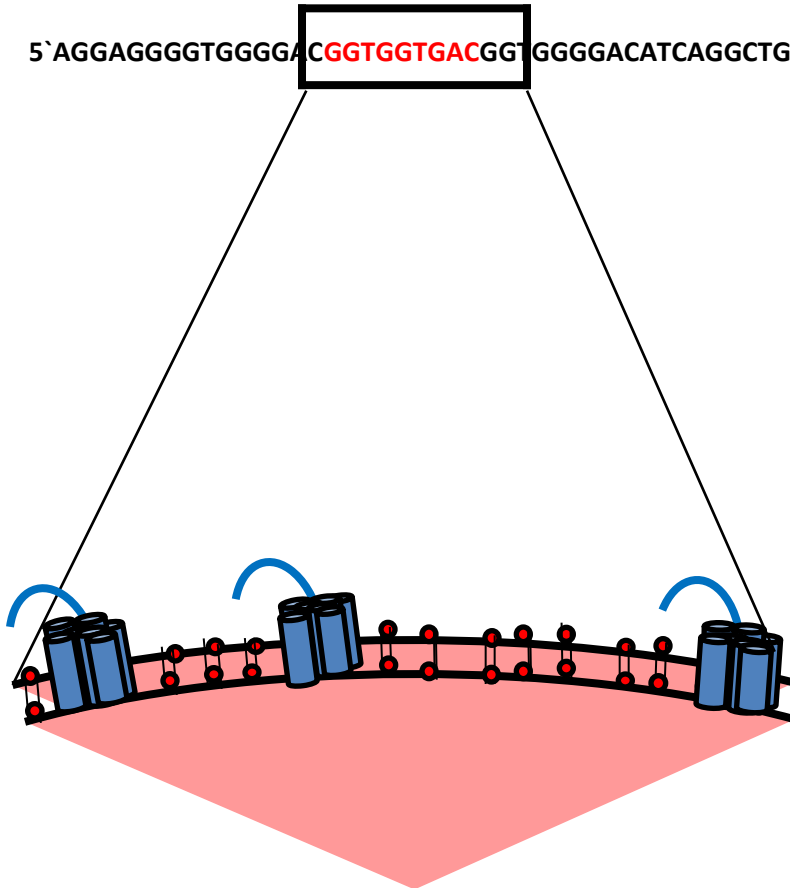


# Polimorfismo do gene do receptor $B_2$ de bradicinina



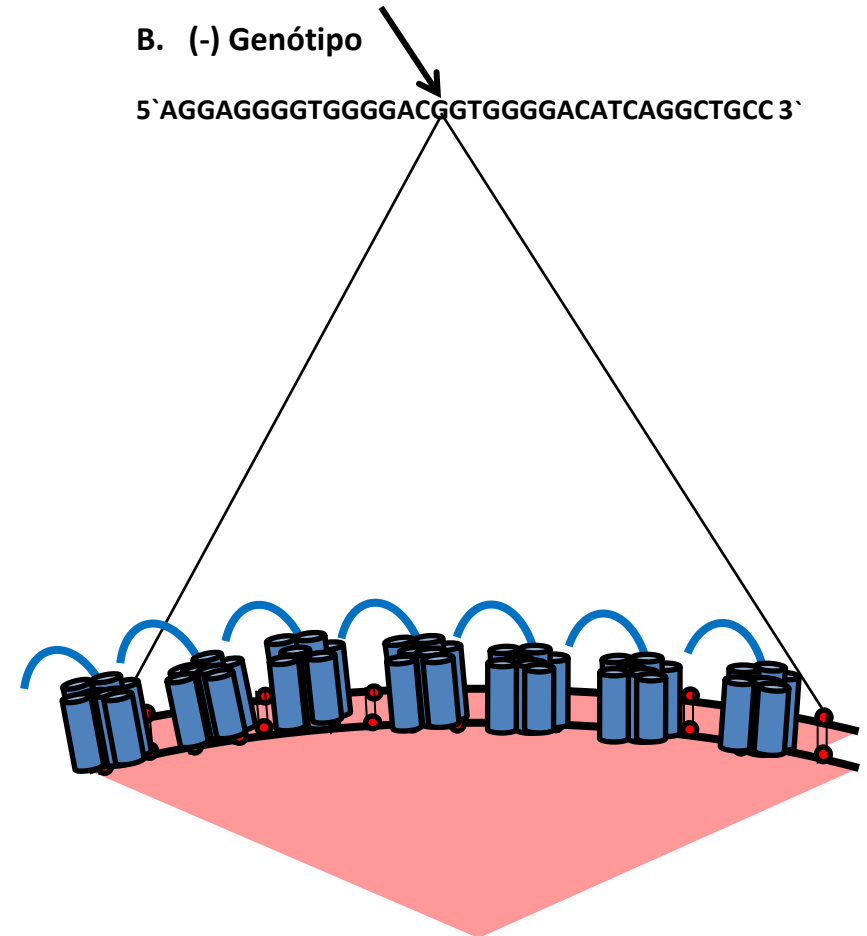
## A. (+) Genótipo

5'AGGAGGGGTGGGGACGGTGGTGACGGTGGGGACATCAGGCTGCC3'



## B. (-) Genótipo

5'AGGAGGGGTGGGGACGGTGGGGACATCAGGCTGCC3'

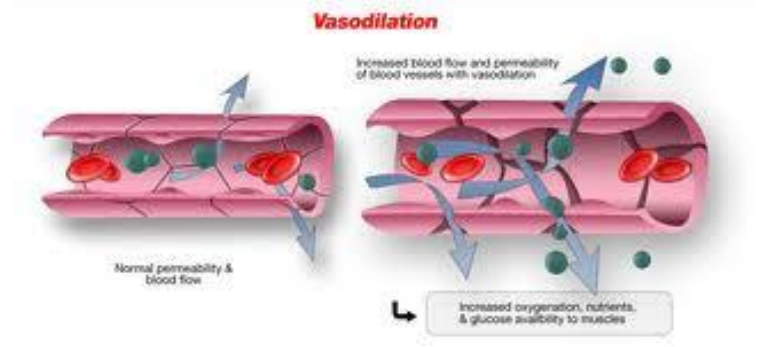




# Polimorfismo do receptor $B_2$ de bradicinina

O genótipo -9/-9 da  $BDKRB_2$  está relacionado:

- Aumento na capacidade de endurance, em corredores de longa distância;
- Menor hipertrofia cardíaca;
- Melhor eficiência na contração muscular em atletas de fundo;
- Perfil de fibras vermelhas oxidativas;
- Aumento na vasodilatação periférica, e diminuição na pressão arterial.



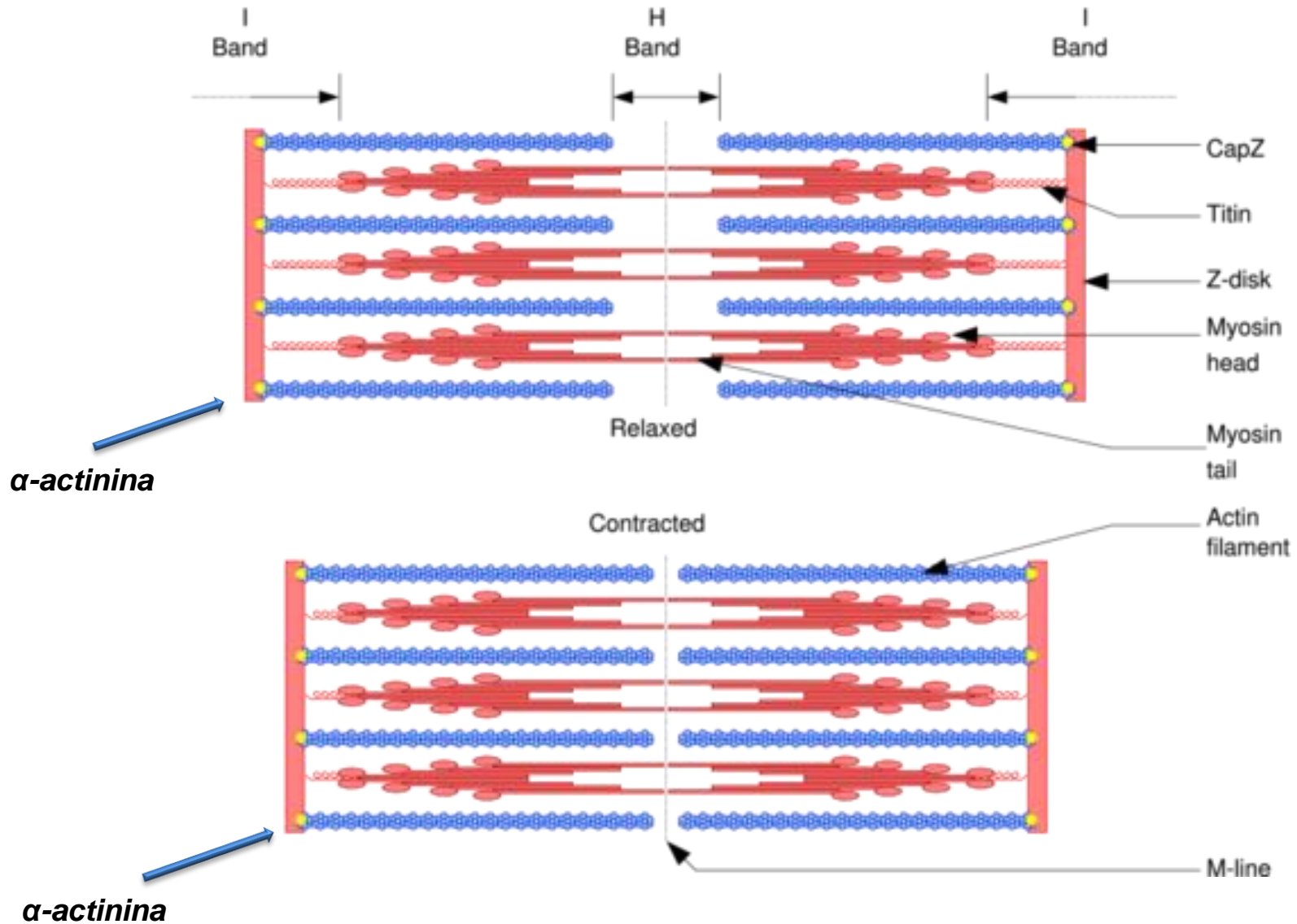
## *Polimorfismo do receptor $B_2$ de bradicinina*

***O genótipo +9/+9 da  $BDKRB_2$  está relacionado:***

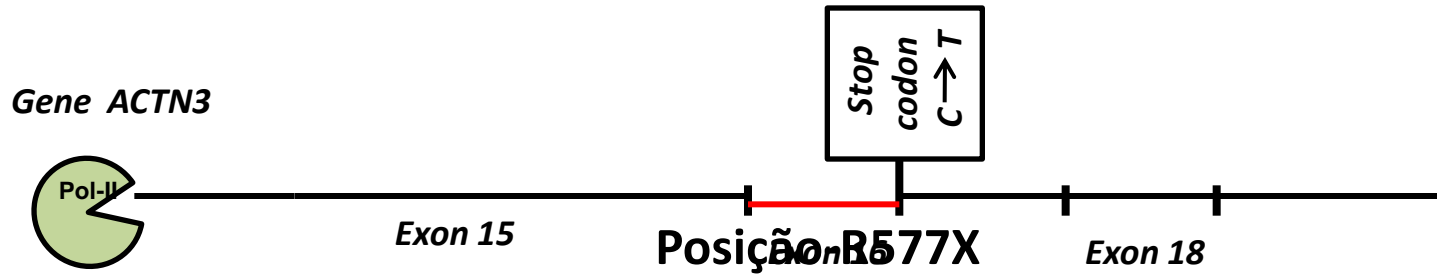
- a. Maior risco coronariano atribuído à (hipertensão);**
- b. Maior crescimento ventricular em resposta ao exercício.**
- c. Aumento da resistência vascular periférica;**
- d. Perfil de fibras do tipo IIB (glicolítica rápida).**



# Polimorfismo do gene da $\alpha$ -actinina (ACTN3)



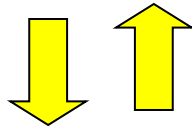
# Polimorfismo do gene da $\alpha$ -actinina (ACTN3)



$\alpha$ -Actinina -3



ARG (RR)



$\alpha$ -Actinina -3



Stop-codon (XX)

Genótipo



	R	X
R	RR	RX
X	RX	XX

## *Polimorfismo do gene do ACTN3*

***O genótipo RR do ACTN3 está relacionado:***

- a. Alta frequência desse genótipo em velocistas e atletas de força;**
- b. Melhor performance explosiva em atletas de força;**
- c. Perfil de fibras brancas glicolíticas.**



## *Polimorfismo do gene do ACTN3*

***O genótipo XX do ACTN3 está relacionado:***

- a. Curiosamente indivíduos homozigoto para esse genótipo não expressão ACTN3, sugere-se que a isoforma ACTN2 supra a falta:**
- b. Maior capacidade de endurance;**
- c. Maior frequência desse genótipo em atletas fundistas;**
- d. Perfil de fibras vermelhas oxidativas.**



# Miostatina

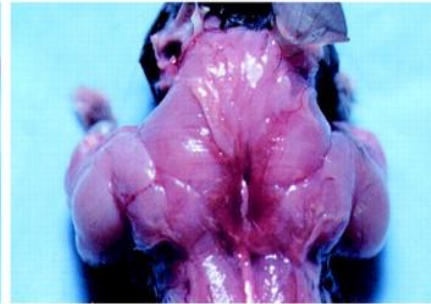
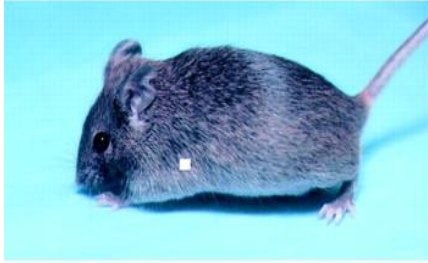
**Miostatina - é uma proteína secretada que atua como um regulador negativo da massa muscular esquelética. Durante a vida adulta, a proteína miostatina é produzida pelo músculo esquelético, circula no sangue e age para limitar o crescimento da fibra muscular.**



**CONTROL**

**DOMINANT NEGATIVE  
ACTRIIB**

**FOLLISTATIN**



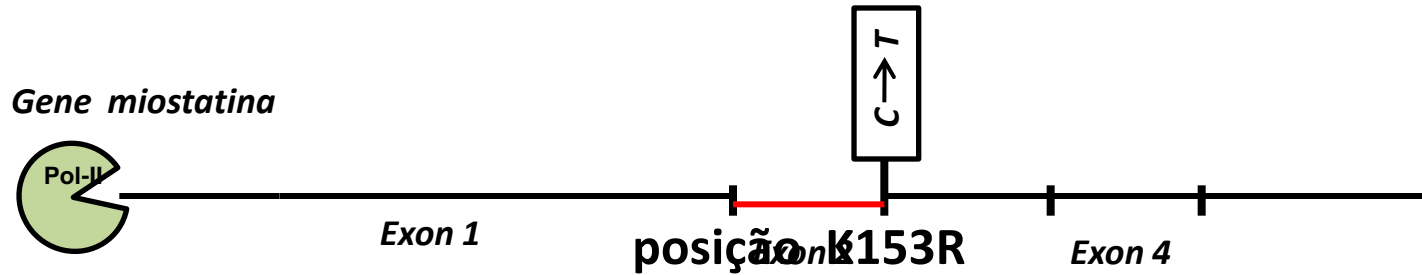
Animal controle

Animal tratado com Ativina

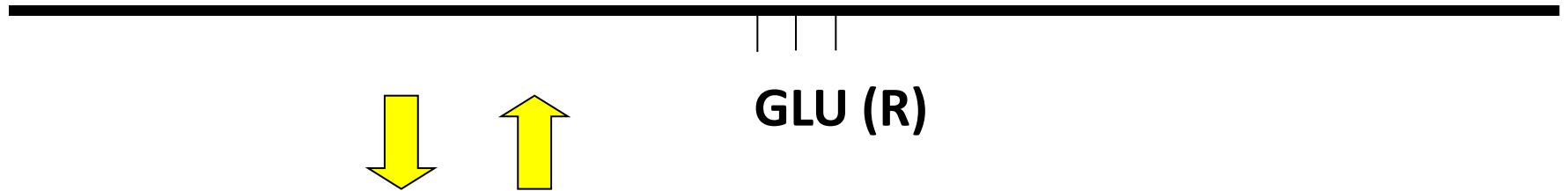
Animal tratado com folistatina



# Polimorfismo do gene da Miostatina



## Miostatina



## Miostatina

Stop-codon (K)

Genótipo



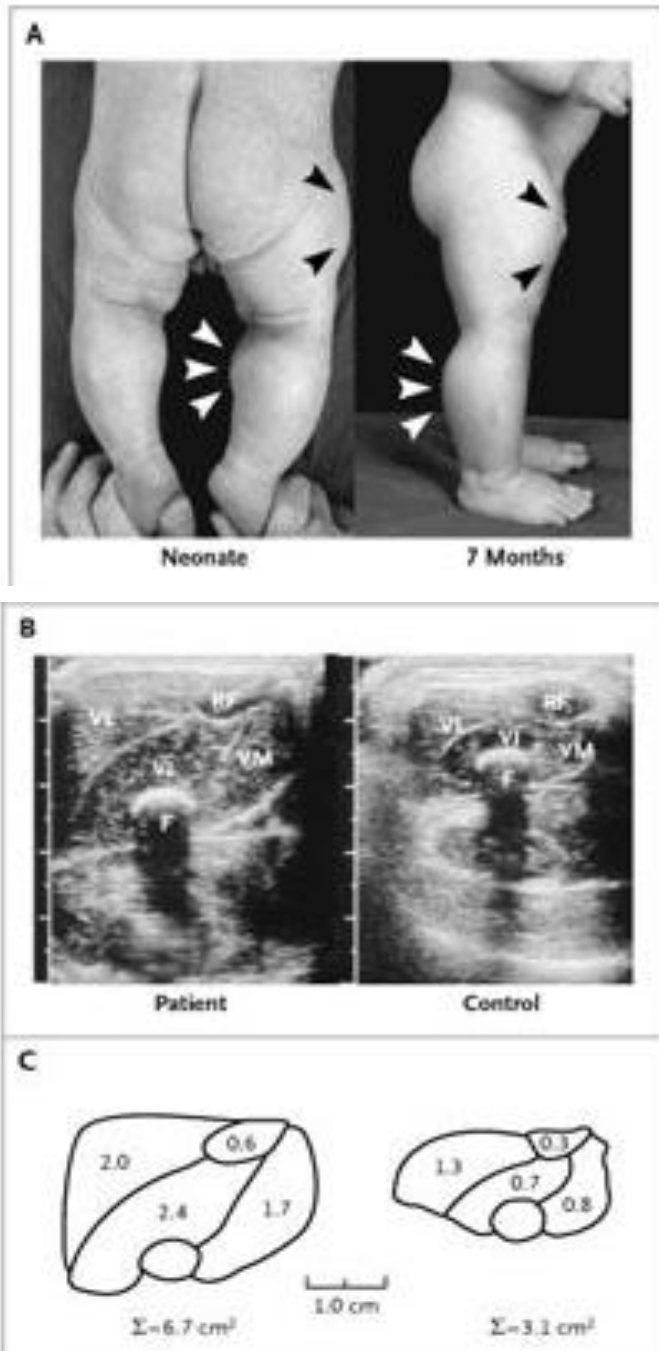
	R	K
R	RR	RK
K	RK	KK

# Miostatina

- Miostatina atua nos músculos esqueléticos, tanto antes como depois do nascimento. Esta proteína normalmente impede o crescimento muscular, garantindo que os músculos não cresçam muito.

- Níveis de miostatina são efetivamente diminuídos com a suplementação de creatina.

Effects of oral creatine and resistance training on serum myostatin and GASP-1. Molecular and Cellular Endocrinology, vol 317, Issues 1-2. 2010, p 25-30.



## *Polimorfismo do gene da miostatina*

***O genótipo RR da miostatina está relacionado:***

- a. Maior atividade da proteína;**
- b. Menor desenvolvimento muscular;**
- c. Perda de massa muscular ;**
- d. Maior fadiga e dores musculares.**



# *Polimorfismo do gene da Miostatina*

***O genótipo KK da miostatina está relacionado:***

- a. Menor atividade da proteína;**
- b. Maiores aumentos musculares;**
- c. Menor fadiga muscular e dores em resposta ao exercício físico;**
- d. Maior aptidão física e ausência de mialgias.**



## MUTANT POWERS

If you've got one of these gene variants you could be a natural born...



### Sprinter - *ACTN3*

Sprinters and power athletes are three times as likely to have this gene as other sportspeople, suggesting that *alpha-actinin 3* is essential for fast-muscle-fibre function



### Mountaineer - *ACE*

Two common variants exist. The II variant seems to predominate in endurance athletes and mountaineers, while the DD variant may predominate in sprint athletes



### Marathon runner - *PPAR-delta*

Mice engineered to produce more *PPAR-delta* grow more slow-muscle fibres - used for endurance exercise - and can run almost twice as far as normal mice



### Cyclist - *CKMM*

Different variants may affect an individual's ability to improve their  $VO_2$ max - the rate at which they convert oxygen into energy - in response to training



### Weightlifter - *myostatin*

A mutation in the gene which stops functional myostatin from being produced results in individuals with extremely large muscles

## *Variáveis Genéticas e Desempenho Físico*

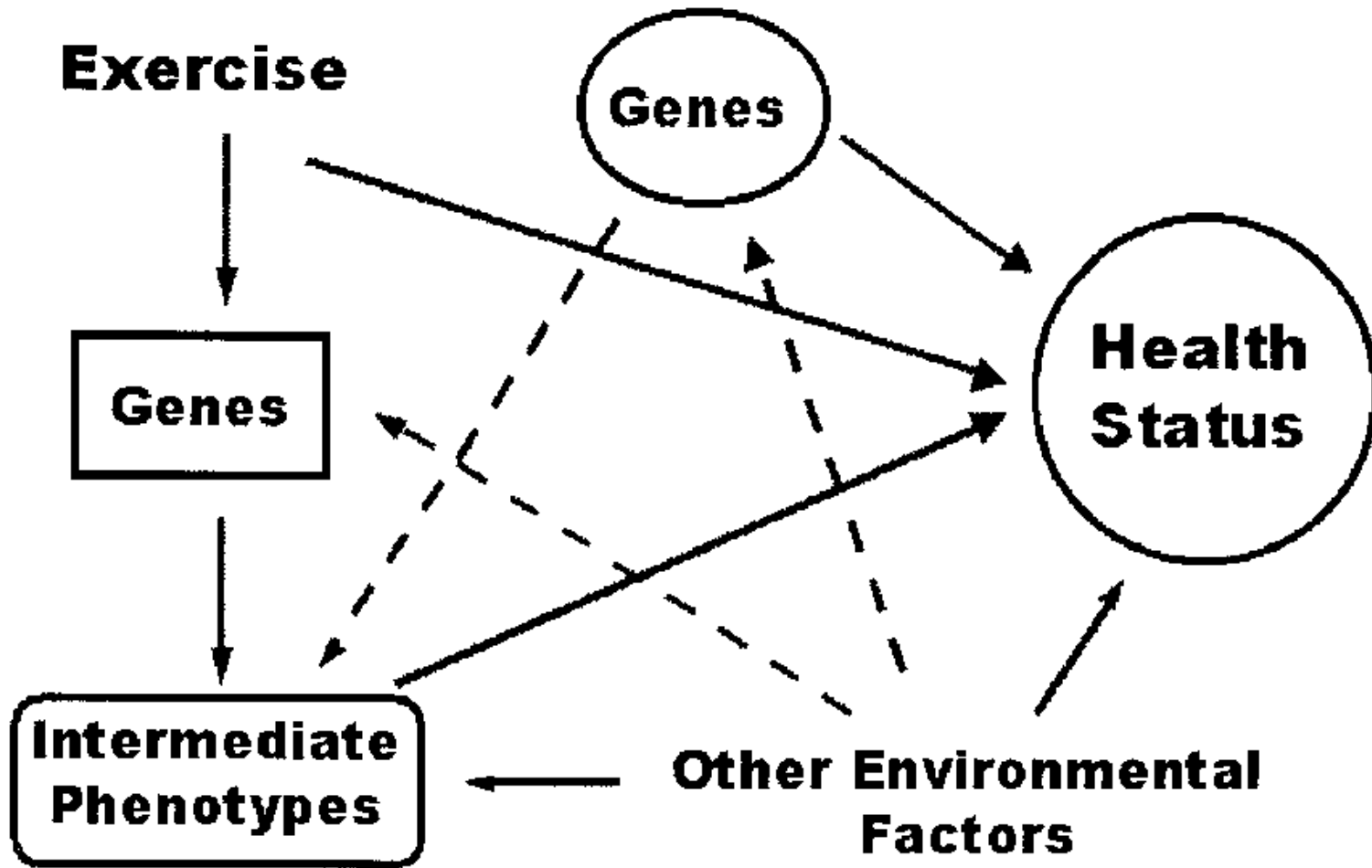


Fig. 1. Model of gene-exercise interaction illustrates the complex interaction among exercise, genes, and other environmental factors in overall determination of health status.

Senhor!  
Descobriram o  
código do genoma  
humano!

Malditos  
hackers!!!  
Vou ter de  
mudar a  
password!



Daniel  
PAZ