



## ESTRATEGIAS NUTRICIONALES PARA MEJORAR EL CONTENIDO Y FUNCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS MUSCULARES

Graham P. Holloway, PhD | Ciencias de la Salud y Nutrición Humanas | Universidad de Guelph | Ontario | Canadá

### PUNTOS CLAVE

- Los incrementos del contenido mitocondrial inducidos por el entrenamiento mejoran la tolerancia al ejercicio al atenuar los incrementos en la concentración del adenosin difosfato (ADP) libre en citosol.
- Las estrategias nutricionales para mejorar la biogénesis de mitocondrias inducida por el ejercicio son limitadas, parcialmente debido a la falta de entendimiento de las señales moleculares iniciadoras que regulan este proceso.
- La reciente información sobre las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) derivadas de las mitocondrias, que pueden inducir biogénesis mitocondrial, puede originar nuevas estrategias de entrenamiento.
- Entrenar en un medio bajo en carbohidratos ha demostrado incrementar el contenido de mitocondrias, a pesar de que el (los) mecanismo(s) responsable(s) de esta adaptación están en discusión.
- El consumo de jugo de betabel o remolacha (nitrato) no altera la eficiencia de acoplamiento mitocondrial, pero si incrementa las tasas de emisión de ROS mitocondrial, aunque la relevancia biológica de esta observación continua siendo desconocida.
- La respuesta intrínseca de las mitocondrias al ADP es influenciada por el ejercicio agudo y crónico, así como por el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, y por lo tanto la sensibilidad de las mitocondrias al ADP se puede alterar independientemente del contenido mitocondrial.

### INTRODUCCIÓN

El ejercicio intenso puede incrementar las demandas energéticas del músculo esquelético 100 veces por encima de los requerimientos, imponiendo un enorme reto en las vías bioenergéticas para mantener las concentraciones de adenosin trifosfato (ATP), la unidad básica de energía dentro del músculo. El rendimiento en el ejercicio está influenciado por diversos factores, que incluyen el flujo sanguíneo, la difusión de sustratos metabólicos, el metabolismo dentro del músculo, y la capacidad de generar la fuerza mecánica óptima/necesaria. Mientras que el músculo esquelético está equipado con una intrincada serie de reacciones enzimáticas que resintetizan el ATP para asegurar la supervivencia de la célula durante estas condiciones, se piensa que las mitocondrias representan un organelo clave que influencia la homeostasis metabólica dentro del músculo. El transporte del adenosin difosfato (ADP) desde el citosol a la matriz mitocondrial puede influenciar indirectamente el flujo glucolítico (el ADP es un activador alostérico de las enzimas limitantes) y afectan directamente las tasas de fosforilación oxidativa. Como resultado, las mejoras en el rendimiento del ejercicio, el ahorro del glucógeno muscular, la atenuada producción de lactato, y el incremento en la dependencia sobre el metabolismo aeróbico después del entrenamiento han sido atribuidas a una mejoría en la sensibilidad mitocondrial al ADP debido al incremento en el contenido mitocondrial (Holloszy & Coyle, 1984). Históricamente, esta respuesta ha sido totalmente acreditada a la inducción de la biogénesis mitocondrial y al incremento del contenido mitocondrial (Holloszy & Coyle, 1984); sin embargo, es probable que también existe una regulación externa sobre las proteínas involucradas en el transporte mitocondrial de ADP (cambios en "eficiencia"). Este artículo del Sports Science Exchange se enfocará en discutir las estrategias potenciales para incrementar: 1) el contenido mitocondrial o 2) la eficiencia mitocondrial. La consecuencia biológica del incremento tanto del contenido

mitocondrial o de su función es una mejoría en la sensibilidad al ADP (como se discutirá más adelante), y por lo tanto, esta revisión también discutirá 3) las estrategias nutricionales y de entrenamiento para mejorar directamente la sensibilidad mitocondrial al ADP.

### BIOGÉNESIS MITOCONDRIAL

Durante casi un siglo se ha sabido que los atletas elite tienen un mayor consumo de oxígeno pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) y mayor actividad enzimática mitocondrial máxima, básicamente contribuyendo para el rendimiento elite. Mientras que originalmente se atribuía a la genética, la investigación más importante de Holloszy en 1967 demostró la extraordinaria plasticidad del músculo esquelético para incrementar el contenido mitocondrial y mejorar la capacidad durante el ejercicio (Holloszy, 1967). Este documento pionero describió la observación básica de que una sobrecarga en el entrenamiento incrementa el contenido mitocondrial, pero no altera la función intrínseca de las mitocondrias. Como resultado, las investigaciones en los últimos 50 años se han enfocado en esclarecer los mecanismos responsables de la inducción de la biogénesis mitocondrial. Esta revisión no se enfocará a detalle en la descripción del proceso resultante en la inducción de la biogénesis mitocondrial, pero se requiere de una breve descripción para aportar un marco básico para discusiones en las estrategias que buscan optimizar esta respuesta.

El proteoma mitocondrial consiste en ~1,600 proteínas, de las cuales la gran mayoría están codificadas dentro del núcleo, ya que el DNA mitocondrial (mtDNA) solo transcribe 13 subunidades de proteínas para la cadena de transporte de electrones y las proteínas necesarias para la traducción del RNA mitocondrial (mRNA) con este organelo (para una revisión, ver Bartlett et al., 2015). La inducción de la biogénesis mitocondrial, por lo tanto, implica una respuesta de señalización coordinada que estimule ambos genomas.

La identificación de la proteína peroxisoma proliferador con receptor activado  $\gamma$  co-activador  $1\alpha$  (PGC- $1\alpha$ ) como un co-activador transcripcional que sincroniza este proceso fue un gran avance en el entendimiento de los mecanismos moleculares que regulan el contenido mitocondrial. La activación inducida por calcio de la proteína cinasa dependiente de  $Ca^{2+}$ /calmodulina citosólica (CaMK), la activación de la cinasa de adenosin monofosfato (AMPK) por un intercambio de energía, y el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) han sido todas implicadas como mecanismos primarios en la inducción de la biogénesis mitocondrial (Bartlett et al., 2015). Sin embargo, mientras que la investigación continúa mejorando nuestra comprensión de los procesos involucrados en expandir el volumen mitocondrial, nuestro conocimiento sobre las señales que inician la biogénesis mitocondrial no está bien definido, limitando nuestra capacidad de desarrollar intervenciones de entrenamiento óptimas.

A pesar de la limitación en nuestro entendimiento molecular de la biogénesis mitocondrial, se han identificado estrategias de entrenamiento que aumentan estas respuestas. Es de particular interés la noción de entrenamiento periodizado en un medio bajo en carbohidratos, un enfoque que ha demostrado que 1) activa las vías moleculares asociadas con la biogénesis mitocondrial, 2) incrementa la capacidad oxidativa del músculo, y en algunas situaciones 3) mejora la capacidad en el ejercicio (Bartlett et al., 2015). Este trabajo pionero de Pilegaard y colaboradores fue fundamental para resaltar que la baja disponibilidad de glucógeno durante y después del ejercicio amplifica la expresión normal inducida por el ejercicio de los genes mitocondriales (Pilegaard et al., 2002; 2005). En cambio, otros han mostrado que el ejercicio agudo en la presencia de una mayor disponibilidad de carbohidratos disminuye las señales asociadas con la biogénesis mitocondrial (Bartlett et al., 2013). Es importante destacar que estos hallazgos de señales agudas transitorias en individuos no entrenados parecen transferirse a los atletas, ya que un entrenamiento periodizado en un estado de glucógeno bajo también incrementa el contenido mitocondrial en individuos altamente entrenados. Específicamente, el grupo de Hawley ha demostrado que entrenar dos veces al día cada dos días en individuos entrenados incrementa el contenido de glucógeno muscular, los marcadores del contenido mitocondrial y las tasas de oxidación de grasa, mientras que cantidades similares de trabajo separado en sesiones únicas de ejercicio en días consecutivos no lo hacen (Yeo et al., 2008). Además, limitar los carbohidratos después de una sesión nocturna de entrenamiento ha mostrado mejorar los tiempos de carrera de 10 km (Marquet et al., 2016), sugiriendo que los posibles beneficios en el rendimiento están asociados con las respuestas moleculares observadas. Las adaptaciones benéficas observadas en el entrenamiento periodizado en un medio transitorio bajo en carbohidratos han sido atribuidas a la activación de AMPK (Yeo et al., 2008), un trabajo previo destacó un sitio de unión al glucógeno en la subunidad- $\beta$  del AMPK y la activación en la presencia de un contenido bajo de glucógeno dentro del músculo (McBride et al., 2009; Wojtaszewski et al., 2003). Sin embargo, mientras que una gran cantidad de artículos se han dedicado a estudiar el papel del cambio de energía y la activación del AMPK como la señal principal para inducir la biogénesis mitocondrial (revisado en Marcinko & Steinberg, 2014), los modelos genéticos que reproducen la actividad sustancialmente alterada de la AMPK han sido confundidos por las deficiencias en el rendimiento cardiovascular durante el ejercicio, dificultando las interpretaciones. En contraste, al quitar la cinasa hepática B1 (LKB1, por sus siglas en inglés), un activador contracorriente de AMPK en el músculo de roedores, altera la capacidad del ejercicio y reduce el contenido mitocondrial en animales sedentarios, pero no afecta las respuestas al ejercicio de

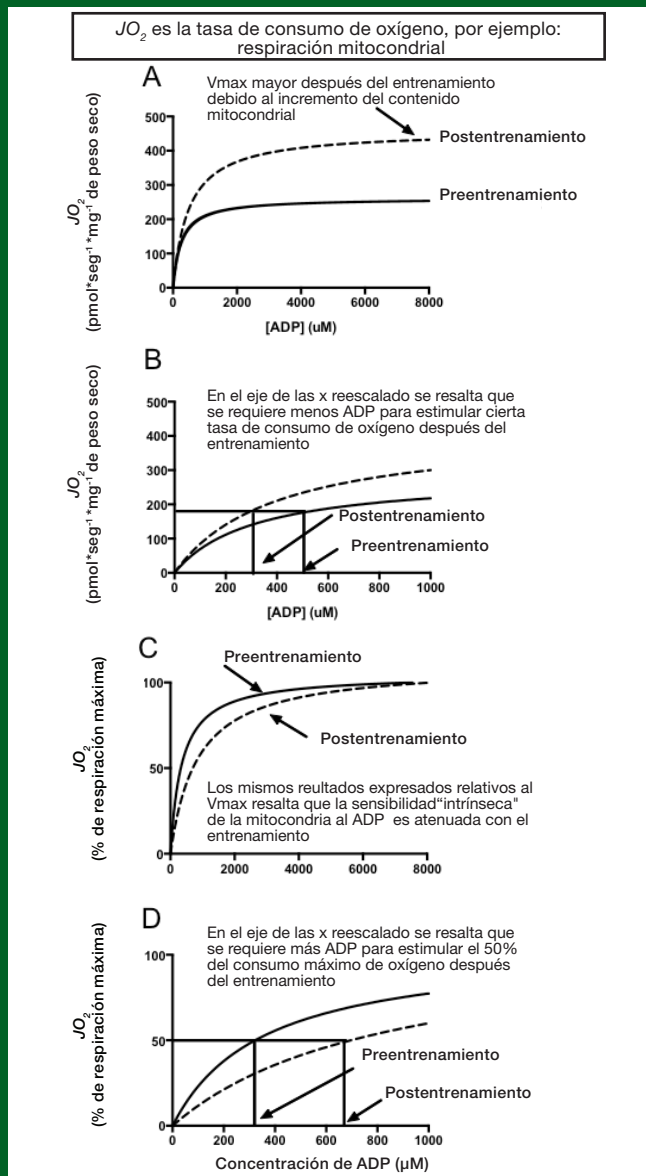
entrenamiento (Tanner et al., 2013). Esto sugiere que no se requiere la activación de la AMPK para la inducción de la biogénesis mitocondrial. Por lo tanto, mientras que el entrenamiento en un ambiente bajo en carbohidratos parece que incrementa el contenido mitocondrial, los mecanismos moleculares continúan siendo debatibles.

Las ROS han sido también consideradas como una señal para inducir la biogénesis mitocondrial, pero no se ha establecido previamente evidencia clara para el papel mecánico de las ROS. Sin embargo, un argumento teórico se ha basado en observaciones de que el ejercicio incrementa el daño oxidativo del músculo (Davies et al., 1982). No obstante, diversas líneas de evidencia se han establecido recientemente para implicar las ROS, y especialmente las ROS derivadas de mitocondrias, en la inducción de la biogénesis mitocondrial. Específicamente, el consumo de una dieta alta en grasas ha demostrado que incrementa el contenido mitocondrial (Jain et al., 2014), las emisiones de ROS mitocondrial, alteraciones de óxido-reducción (redox) en el canal de liberación de calcio de los receptores de ryanodina (RyR, por sus siglas en inglés), y activación de la señalización del calcio (CaMKII) (Jain et al., 2014). Estas respuestas se evitaron por completo con el consumo de un antioxidante dirigido a mitocondrias (SkQ) (Jain et al., 2014). Además, se ha demostrado que una sola serie de entrenamiento de intervalos de alta intensidad incrementa las ROS mediadas por fragmentación de la RyR en asociación con la inducción de la biogénesis mitocondrial (Place et al., 2015). Estas respuestas fueron atenuadas después del entrenamiento crónico, lo que podría explicar un menor rendimiento del entrenamiento con respecto a la expansión continua del volumen mitocondrial (Place et al., 2015). En conjunto, estos resultados sugieren que las ROS derivadas de mitocondrias son un señalizador molecular clave para la inducción de la biogénesis mitocondrial, un proceso que puede requerir modificaciones redox de la señalización mediada por RyR y calcio. Esta información ayuda a explicar la falta de biogénesis mitocondrial observada en humanos que consumen altas cantidades de ciertos antioxidantes mientras entrenan (Paulsen et al., 2014). De esta manera, el incrementar el estrés redox durante el entrenamiento/recuperación puede incrementar la biogénesis mitocondrial. Si bien es especulativo, entrenar en un medio bajo en carbohidratos puede promover la señalización redox, ya que los ácidos grasos tienen una mayor propensión a producir ROS derivadas de mitocondrias. Claramente, se requieren futuras investigaciones para delinear totalmente el papel de la señalización redox en la inducción de la biogénesis mitocondrial, y establecer nuevos paradigmas de entrenamiento que maximicen estos procesos en atletas.

## SENSIBILIDAD MITOCONDRIAL AL ADP

La inducción de la biogénesis mitocondrial, y la mejoría posterior en la sensibilidad mitocondrial al ADP se han convertido en sinónimo de adaptaciones al entrenamiento. Mientras que diversos procesos pueden influenciar las concentraciones de ADP libre in vivo, las mediciones directas de la respiración mitocondrial utilizando fibras musculares permeabilizadas han mostrado consistentemente 1) una mejoría en la respiración a una concentración submáxima de ADP después del entrenamiento (ver Ludzki et al., 2015 por ejemplo), o 2) al contrario, una reducción en la cantidad de ADP requerido para mantener cierto flujo aeróbico. Estos hallazgos sugieren que los cambios mitocondriales contribuyen a mejorar la sensibilidad al ADP después del entrenamiento (Fig. 1A, B). Este modelo clásico de trabajo está bajo la premisa de que la "función" mitocondrial se mantiene sin alteración después de la intervención del entrenamiento crónico. Sin embargo, se está acumulando evidencia que sugiere que el transporte mitocondrial de ADP es un proceso regulado, elevando la posibilidad de

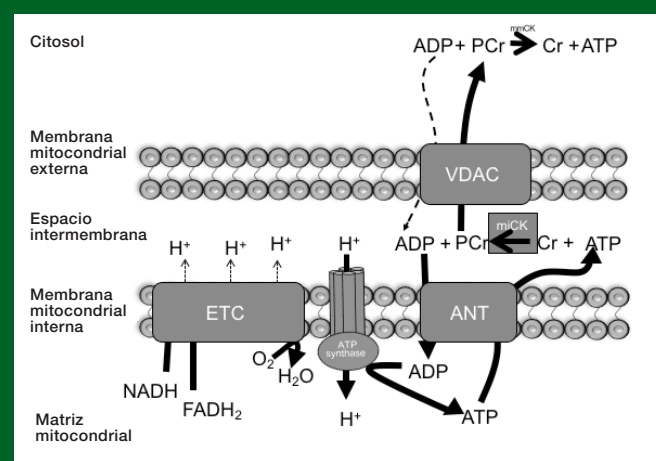
que las intervenciones del estilo de vida puedan influir en la sensibilidad mitocondrial al ADP en la ausencia de un mayor contenido mitocondrial.



**Figura 1.** Estas figuras esquemáticas ilustran la respuesta del adenosin difosfato (ADP) a la cinética respiratoria en las fibras musculares permeabilizadas antes y después del entrenamiento. En estos experimentos se saturó de piruvato (+malato), y subsecuentemente el ADP es titulado en un sistema sellado para medir el estímulo respiratorio. Si estos valores se expresan en valores absolutos (normalizados para peso seco como en A y B) el incremento en la respiración máxima refleja la biogénesis mitocondrial y un incremento en el contenido mitocondrial. Como resultado, la cantidad de ADP requerido para alcanzar una tasa de consumo máximo de oxígeno específica fue menor después del entrenamiento (B). Sin embargo, si el contenido mitocondrial es negativo al expresar la respiración como porcentaje del consumo máximo de oxígeno (C y D) es aparente una observación diferente. Específicamente, después de entrenar se requiere una mayor concentración de ADP para alcanzar el 50% de la respiración máxima (llamado el aparente ADP Km). Estos últimos análisis sugieren que la sensibilidad intrínseca de la mitocondria estaba ya disminuida con el entrenamiento.  $JO_2$ , tasa de consumo de oxígeno o de respiración;  $V_{max}$ , tasa de actividad máxima.

De hecho, paradójicamente la concentración de ADP necesaria para provocar la respiración media-máxima ( $K_m$ ), denominado ADP  $K_m$  aparente, se reduce después del entrenamiento (Fig. 1C, D), sugiriendo que la sensibilidad intrínseca de ciertas mitocondrias al ADP es atenuada con el entrenamiento. Mientras que esta definición bioquímica no tiene una relevancia biológica directa, demuestra que la sensibilidad al ADP se puede regular externamente, y un mayor entendimiento de la regulación de este proceso puede aportar un entendimiento hacia nuevos programas de entrenamiento.

Mientras que la translocasa de nucleótido de adenina (ANT, por sus siglas en inglés) es necesaria para el intercambio de ADP/ATP (Fig. 2), se cree que la creatin cinasa mitocondrial (mi-CK, por sus siglas en inglés) concentra el ADP dentro del espacio intermembrana para optimizar la difusión del ADP dentro de la mitocondria, mientras que la fosfocreatina (PCr, por sus siglas en inglés)/Creatina (Cr) se estima que se difunde ~2,000 veces más rápido a través de la membrana mitocondrial externa/a través del citosol (Wallimann et al., 2011). Por lo tanto, se cree que la transferencia de fosfatos a través de las reacciones de creatin cinasa contribuyen sustancialmente a la homeostasis metabólica, particularmente durante la contracción muscular donde los requerimientos de ATP pueden incrementar ~100 veces (Saks et al., 1985). Sin embargo, la ANT se requiere tanto para el transporte dependiente de Cr como independiente del ADP/ATP a través de la membrana mitocondrial interna, y existe una regulación externa de la ANT, ya que se ha demostrado que un periodo agudo de ejercicio de intervalos de alta intensidad mejora en gran medida la sensibilidad al ADP mitocondrial (Ydfors et al., 2016), mientras que en el ejercicio estable (~60%  $VO_{2pico}$  por 2 horas) atenúa la sensibilidad mitocondrial al ADP en la ausencia de Cr (Perry et al., 2012). Estos resultados sugieren que la regulación de la ANT es altamente compleja y que es dependiente de la intensidad del ejercicio (Fig. 2). Mientras que nuestro entendimiento sobre la regulación de la sensibilidad mitocondrial al ADP es incompleto, se sabe que el ácido graso palmitoil-CoA interactúa con la ANT para inhibir el intercambio de ADP/ATP, un proceso atenuado por el entrenamiento crónico (Ludzki et al., 2015), lo cual en teoría puede contribuir al "amortiguar los incrementos de ADP libre en el citosol" durante el ejercicio después del entrenamiento.



**Figura 2.** Diagrama esquemático de la producción de energía en la mitocondria y la transferencia de energía a través de las membranas mitocondriales. PCr, fosfocreatina; Cr, creatina; ATP, adenosin trifosfato; ADP, adenosin difosfato; NADH, nicotin adenin dinucleótido reducido;  $FADH_2$ , Flavin adenin dinucleótido reducido; ETC, cadena de transporte de electrones; ANT, translocasa de adenin nucleótido; VDAC, canales de aniones dependientes de voltaje; miCK, creatin cinasa mitocondrial; mCK, creatin cinasa citosólica.

Claramente, la evidencia está aumentando para sugerir que la sensibilidad mitocondrial al ADP está regulada ampliamente durante el ejercicio agudo y es influenciada por el entrenamiento crónico (Fig. 2). Combinados, estos resultados resaltan la posibilidad de alterar la sensibilidad mitocondrial al ADP en la ausencia de biogénesis mitocondrial, retando el dogma largamente aceptado de que se requieren incrementos en el contenido mitocondrial para producir cambios de sustrato energético y mejoras en el rendimiento.

## ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL

Dada la relativa novedad de identificar el transporte mitocondrial del ADP como un proceso regulado, se ha generado muy poca evidencia con respecto a las aproximaciones nutricionales para aumentar este proceso. Sin embargo, la suplementación con ácido eicosapentanoico (EPA, por sus siglas en inglés) y ácido docosahexanoico (DHA, por sus siglas en inglés) ha mostrado que altera la composición de lípidos en las membranas mitocondriales en asociación con un incremento en la sensibilidad mitocondrial al ADP (Herbst et al., 2014). Específicamente, una suplementación diaria durante 12 semanas con 2 g de EPA y 1 g de DHA en individuos sanos (edad promedio de 22 años) mejoró la sensibilidad de las mitocondrias en las fibras musculares permeabilizadas al ADP en ~30% en la ausencia de cambios en el contenido mitocondrial (Herbst et al., 2014). Curiosamente, la alimentación con EPA/DHA también incrementó la tasa de emisión de ROS mitocondriales (Herbst et al., 2014), y aunque esto no produjo una inducción de biogénesis mitocondrial en individuos sedentarios, eleva el potencial de este enfoque nutricional para mejorar la biogénesis mitocondrial inducida por el ejercicio. Sin embargo, desde que se ha relacionado la suplementación de EPA/DHA con mejoras en la síntesis de proteínas, rendimiento cognitivo, función inmune, integridad ósea, función cardiovascular y expresión de los genes asociada con la oxidación de lípidos en diversos tejidos (revisado en Jeromson et al., 2015), es tentador especular que la suplementación con EPA/DHA puede mejorar el rendimiento en el ejercicio. Sin embargo, existe una escasez de publicaciones entorno a la capacidad de que EPA/DHA mejoren las respuestas metabólicas durante el ejercicio en el músculo esquelético humano.

## NITRATO Y BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL

Los dogmas tradicionales establecen que la función mitocondrial no está regulada externamente más allá de la provisión de sustratos requeridos para la fosforilación oxidativa. Esta creencia se extiende desde las observaciones originales de Holloszy de que las mediciones *in vitro* de la estequiometría mitocondrial (índice P/O: ADP consumido por átomo de oxígeno) se mantiene constante después del entrenamiento crónico (Holloszy, 1967). Sin embargo, los hallazgos trascendentales de Larsen y sus colaboradores mostraron que con tres días de consumo de nitrato de sodio de la dieta (consumo diario de ~7 mmol de nitrato de sodio) mejoró la eficiencia de acoplamiento mitocondrial, las tasas máximas de producción de ATP, y redujo el consumo de oxígeno corporal total en humanos (Larsen et al., 2011) indicando que esta idea requiere ser reconsiderada. Curiosamente, el consumo oral de jugo de betabel o remolacha también reduce el costo de oxígeno del ejercicio submáximo en humanos, sugiriendo que las fuentes de nitrato orales universalmente mejoran la eficiencia respiratoria mitocondrial. Sin embargo, en contraste con el nitrato de sodio, consumir una gran cantidad de nitrato oral en forma de jugo de betabel (~26 mmol de nitrato diarios) durante siete días, no altera de forma aislada las tasas de acoplamiento mitocondrial, la fuga de respiración, el potencial de la membrana mitocondrial o la sensibilidad mitocondrial al ADP en fibras musculares permeabilizadas (Whitfield et al., 2015), indicando que el jugo de betabel no altera la eficiencia en el acoplamiento mitocondrial. Estas observaciones “*in vitro*” están sustentadas por el hallazgo de que la tasa

de resíntesis de PCr *in vivo*, una estimación del metabolismo oxidativo mitocondrial, no fueron alteradas después de seis días de consumo de jugo de betabel, pero en su lugar, se redujeron las tasas de hidrólisis de ATP (Bailey et al., 2010). Estos resultados combinados sugieren que el mecanismo de acción del jugo de betabel no involucra una mejoría en las tasas de eficiencia mitocondrial, sino una mejoría en la eficiencia mecánica. Además, la provisión de nitrato de sodio redujo el contenido de proteína ANT (Larsen et al., 2011), y mientras esto pueda mejorar las tasas de acoplamiento mitocondrial, se esperaría que se reduzca la sensibilidad mitocondrial al ADP, lo cual sería contraproducente para las respuestas al entrenamiento (Fig. 2).

Si bien el jugo de betabel parece no influir en el metabolismo oxidativo mitocondrial, se ha demostrado que incrementa las tasas de emisión de ROS mitocondriales (Whitfield et al., 2015), lo que podría contribuir a la mejoría aparente en la eficiencia del ejercicio después del consumo de jugo de betabel. Aunque queda por determinarse una relación directa de causa y efecto entre las ROS mitocondriales y una mejoría en la eficiencia mecánica del músculo, los mecanismos concernientes a las modificaciones redox dentro de las sarcómeras (por ejemplo, troponina I) y el transporte del calcio (por ejemplo, la RyR y la  $Ca^{2+}$ -ATPasa de retículo sarco/endoplásmico (SERCA, por sus siglas en inglés) se mantienen como objetivos probables (Hernández et al., 2012). La necesidad de ROS mitocondriales en la mediación de las mejorías en el rendimiento en el ejercicio con el jugo de betabel es un modelo atractivo, dada la reducción conocida de las ROS mitocondriales después del entrenamiento (Place et al., 2015), y la aparente resistencia/atenuación de la respuesta al jugo de betabel en los atletas elite de resistencia (Boorsma et al., 2014). También es tentador especular que el consumo de jugo de betabel durante un programa de entrenamiento crónico pueda incrementar la biogénesis mitocondrial como resultado de un incremento en la transcripción de del gen mediado por ROS mitocondriales; sin embargo, esta posibilidad espera un sustento científico directo. Parece que el jugo de betabel no altera la eficiencia de acoplamiento mitocondrial (Bailey et al., 2010; Whitfield et al., 2015). El hallazgo trascendental de que el nitrato de sodio mejora la eficiencia de acoplamiento mitocondrial eleva el potencial para que se identifiquen futuros objetivos nutricionales con efectos biológicos similares (Larsen et al., 2011).

## RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

Mejorar el contenido mitocondrial y/o la función será ventajoso para el rendimiento en el ejercicio y, por lo tanto, se requiere un entendimiento básico de la regulación de las mitocondrias para esclarecer nuevas aproximaciones para alterar este organelo dinámico. La nueva relación mecánica entre la emisión de ROS mitocondriales y la biogénesis mitocondrial incrementa el potencial para probar numerosos acercamientos nutricionales en conjunto con un programa de entrenamiento en atletas. En particular, el consumo de EPA/DHA y el jugo de betabel han mostrado que incrementan las tasas de emisión de ROS mitocondrial. La relevancia biológica de esta observación permanece desconocida, pero puede contribuir a la mejoría conocida en la eficiencia mecánica y la reducción en el consumo de oxígeno observado con la suplementación con jugo de betabel. Existe una clara evidencia de que entrenar con una reserva baja de carbohidratos incrementa el contenido mitocondrial, y podría ser interesante determinar si el consumo de jugo de betabel puede aumentar esta respuesta. Un gran beneficio del jugo de betabel es la naturaleza rápida de este suplemento (por ejemplo, horas y días), mientras que, en contraste, una limitación de EPA/DHA es el requerimiento de un consumo crónico de estos lípidos (por ejemplo, semanas y meses), que también han demostrado que reducen las señales asociadas con la síntesis de proteínas.



El efecto biológico de incrementar el contenido mitocondrial es una mejoría en la sensibilidad mitocondrial al ADP. Curiosamente, se ha demostrado que el ejercicio intermitente de alta intensidad mejora de forma aguda la sensibilidad mitocondrial al ADP, elevando la posibilidad de que series breves de ejercicio de alta intensidad en un periodo de “calentamiento” pueda mejorar el control metabólico en una sesión de ejercicio posterior. Esto puede ser particularmente benéfico para los atletas, ya que el entrenamiento reduce la sensibilidad mitocondrial intrínseca al ADP (ver Figuras 1C, D). Sin embargo, es necesario determinar el tiempo y la intensidad mínimos para lograr una mejoría en la sensibilidad al ADP para asegurar que no ocurran deplecciones del glucógeno muscular inmediatamente antes de la competencia, ya que esto puede ser contraproducente. Los recientes avances en nuestro entendimiento de la regulación del transporte mitocondrial de ADP han aclarado las lagunas en nuestros modelos de trabajo que necesitan ser dirigidas. Sin embargo, la identificación de estas lagunas en el conocimiento crean la posibilidad de diseñar aproximaciones experimentales únicas con el objetivo de mejorar el rendimiento del ejercicio en el futuro.

## REFERENCIAS

- Bailey, S.J., J. Fulford, A. Vanhatalo, P.G. Winyard, J.R. Blackwell, F.J. DiMenna, D.P. Wilkerson, N. Benjamin, and A.M. Jones (2010). Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 109:135-148.
- Bartlett, J.D., J.A. Hawley, and J.P. Morton (2015). Carbohydrate availability and exercise training adaptation: too much of a good thing? *Eur. J. Sport Sci.* 15:3-12.
- Bartlett, J.D., J. Louhelainen, Z. Iqbal, A.J. Cochran, M.J. Gibala, W. Gregson, G.L. Close, B. Drust, and J. P. Morton (2013). Reduced carbohydrate availability enhances exercise-induced p53 signaling in human skeletal muscle: implications for mitochondrial biogenesis. *Am. J. Physiol.* 304, R450-R458.
- Boorsma, R.K., J. Whitfield, and L.L. Spriet (2014). Beetroot juice supplementation does not improve running performance in 1500 m runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46:2326-2334.
- Davies, K.J., A.T. Quintanilha, G. A Brooks, and L. Packer (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107:1198-1205.
- Herbst, E.A., S. Pagliarlunga, C. Gerling, J. Whitfield, K. Mukai, A. Chabowski, G.J. Heigenhauser, L.L. Spriet, and G.P. Holloway (2014). Omega-3 supplementation alters mitochondrial membrane composition and respiration kinetics in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 592:1341-1352.
- Hernandez, A., T.A. Schiffer, N. Ivarsson, A.J. Cheng, J.D. Bruton, J.O. Lundberg, E. Weitzberg, and H. Westerblad (2012). Dietary nitrate increases tetanic [Ca<sup>2+</sup>] and contractile force in mouse fast-twitch muscle. *J. Physiol.* 590:3575-3583.
- Holloszy, J.O. (1967). Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 242:2278-2282.
- Holloszy, J.O., and E.F. Coyle (1984). Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 56:831-838.
- Jain, S.S., S. Pagliarlunga, C. Vigna, A. Ludzki, E.A. Herbst, J.S. Lally, P. Schrauwen, J. Hoeks, A.R. Tupling, A. Bonen, and G.P. Holloway (2014). High-fat diet-induced mitochondrial biogenesis is regulated by mitochondrial-derived reactive oxygen species activation of CaMKII. *Diabetes* 63:1907-1913.
- Jeromson, S., I.J. Gallagher, S.D. Galloway, and D.L. Hamilton (2015). Omega-3 fatty acids and skeletal muscle health. *Mar. Drugs* 13:6977-7004.
- Larsen, F.J., T.A. Schiffer, S. Borniquel, K. Sahlin, B. Ekblom, L.O. Lundberg, and E. Weitzberg (2011). Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metab.* 13:149-159.
- Ludzki, A., S. Pagliarlunga, B.K. Smith, E.A. Herbst, M.K. Allison, G.J. Heigenhauser, P.D. Neuffer, and G.P. Holloway (2015). Rapid repression of ADP transport by palmitoyl-CoA is attenuated by exercise training in humans: A potential mechanism to decrease oxidative stress and improve skeletal muscle insulin signaling. *Diabetes* 64:2769-2779.
- Marcinko, K., and G.R. Steinberg (2014). The role of AMPK in controlling metabolism and mitochondrial biogenesis during exercise. *Exp. Physiol.* 99:1581-1585.
- Marquet, L.A., J. Brisswalter, J. Louis, E. Tiollier, L.M. Burke, J.A. Hawley, and C. Hausswirth (2016). Enhanced endurance performance by periodization of carbohydrate intake: "Sleep low" strategy. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48:663-672.
- McBride, A., S. Ghilagaber, A. Nikolaev, and D.G. Hardie (2009). The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab.* 9:23-34.
- Paulsen, G., K.T. Cumming, G. Holden, J. Hallen, B.R. Ronnestad, O. Sveen, A. Skaug, I. Paur, N.E. Bastani, H.N. Ostgaard, C. Buer, M. Midttun, F. Freuchen, H. Wiig, E.T. Ulseth, I. Garthe, R. Blomhoff, H.B. Benestad, and T. Raastad (2014). Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial. *J. Physiol.* 592:1887-1901.
- Perry, C.G., D.A. Kane, E.A. Herbst, K. Mukai, D.S. Lark, D.C. Wright, G.J. Heigenhauser, P.D. Neuffer, L.L. Spriet, and G.P. Holloway (2012). Mitochondrial creatine kinase activity and phosphate shuttling are acutely regulated by exercise in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 590:5475-5486.
- Pilegaard, H., C. Keller, A. Steensberg, J.W. Helge, B.K. Pedersen, B. Saltin, and P.D. Neuffer (2002). Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J. Physiol.* 541:261-271.
- Pilegaard, H., T. Osada, L.T. Andersen, J.W. Helge, B. Saltin, and P.D. Neuffer (2005). Substrate availability and transcriptional regulation of metabolic genes in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Metabolism* 54:1048-1055.
- Place, N., N. Ivarsson, T. Venckunas, D. Neyroud, M. Brazaitis, A.J. Cheng, J. Ochala, S. Kamandulis, S. Girard, G. Volungevicius, H. Pauzas, A. Mekideche, B. Kayser, V. Martinez-Redondo, J.L. Ruas, J. Bruton, A. Truffert, J.T. Lanner, A. Skurvydas, and H. Westerblad (2015). Ryanodine receptor fragmentation and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak after one session of high-intensity interval exercise. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112:15492-15497.
- Saks, V.A., A.V. Kuznetsov, V.V. Kupriyanov, M.V. Miceli, and W.E. Jacobus (1985). Creatine kinase of rat heart mitochondria. The demonstration of functional coupling to oxidative phosphorylation in an inner membrane-matrix preparation. *J. Biol. Chem.* 260:7757-7764.
- Tanner, C.B., S.R. Madsen, D.M. Hallowell, D.M. Goring, T.M. Moore, S.E. Hardman, M.R. Heninger, D.R. Atwood, and D.M. Thomson (2013). Mitochondrial and performance adaptations to exercise training in mice lacking skeletal muscle LKB1. *Am. J. Physiol.* 305:E1018-E1029.
- Wallimann, T., M. Tokarska-Schlattner, and U. Schlattner (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 40:1271-1296.
- Whitfield, J., A. Ludzki, G.J. Heigenhauser, J.M. Senden, L.B. Verdijk, L.J. van Loon, L.L. Spriet, and G.P. Holloway (2015). Beetroot juice supplementation reduces whole body oxygen consumption but does not improve indices of mitochondrial efficiency in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 64:1419-1425.
- Wojtaszewski, J.F., C. MacDonald, J.N. Nielsen, Y. Hellsten, D.G. Hardie, B.E. Kemp, B. Kiens, and E.A. Richter (2003). Regulation of 5'AMP-activated protein kinase activity and substrate utilization in exercising human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 284:E813-822.
- Ydfors, M., M.C. Hughes, R. Laham, U. Schlattner, J. Norrbom, and C.G. Perry (2016). Modelling in vivo creatine/phosphocreatine in vitro reveal divergent adaptations in human muscle mitochondrial respiratory control by ADP after acute and chronic exercise. *J. Physiol.* 594:3127-3140.
- Yeo, W.K., C.D. Paton, A.P. Garnham, L.M. Burke, A.L. Carey, and J.A. Hawley (2008). Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens. *J. Appl. Physiol.* 105:1462-1470.

## TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Holloway, GP. (2017). Nutritional Strategies to Improve Muscle Mitochondrial Content and Function Sports Science Exchange 173, Vol. 28, No. 173, 1-5, por el Dr. Samuel Alberto García Castrejón.