

# RÉSUMÉ D'ARTICLE SCIENTIFIQUE

3<sup>E</sup> ANNÉE BIOINFORMATIQUE ET MODÉLISATION 2019-2020

---

## The PPARGC1A gene Gly482Ser in Polish and Russian athletes

de Agnieszka Maciejewska , Marek Sawczuk , Pawel Cieszczyk , Irina A. Mozhayskaya & Ildus  
I. Ahmetov

---

*Auteur :*

Pauline LAVAINNE

*Enseignant :*

Nicolas PARISOT



23 janvier 2020

# 1 Introduction

L'entraînement à l'endurance est connu pour induire de nombreuses adaptations dans le corps, dont l'amélioration de la capacité d'oxyder les acides gras dans les muscles. La plasticité de ces adaptations est influencée, au moins en partie, par les composants génétiques. La base moléculaire de la réponse à cette adaptation à l'endurance implique des changements dans l'expression des gènes concernés. Le peroxydase récepteur activé par le proliférateur gamma coactivateur 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ , encodé par le gène PPARGC1A chez les humains) est un composant crucial dans l'adaptation musculaire induite par l'entraînement. L'entraînement à l'endurance augmente le niveau de l'ARN messager du gène PPARGC1A dans les muscles squelettiques, causant des améliorations dans la capacité d'oxydation et promouvant une transformation adaptée de la fibre musculaire. Sur ce niveau moléculaire, les changements dans le profil métabolique des muscles causé par la forte expression du gène PPARGC1A augmente non seulement la conversion des types de fibres musculaires mais aussi les voies d'utilisation du substrat énergétique tel que l'oxydation des acides gras par exemple [1].

De nombreuses études ont ensuite révélé que plusieurs sites polymorphes d'acides aminés existent dans la région de codage de PPARGC1A, incluant la substitution fréquente Gly482Ser. Ce polymorphisme nucléotide simple a été associé à des troubles humains importants. Il a été démontré que les porteurs de l'allèle 482Ser présentaient de nombreux handicaps comme par exemple un risque relatif de diabète de type II. D'un autre côté, l'allèle 482Ser est associé à la diminution de l'hypertension chez la population Danoise.

Le gène PPARGC1A a aussi été le sujet de plusieurs études cherchant des associations entre les génotypes et les performances athlétiques. Cependant, dans une étude de la population non-diabétique allemande et néerlandaise, les variantes Gly482 et 482Ser de PPARGC1A n'ont pas été associées au diabète et l'absorption maximale d'oxygène était similaire entre les groupes de génotypes PPARGC1A. De même, aucune association a été détectée entre les variantes Gly482Ser et l'absorption maximale d'oxygène dans le nord de la population chinoise [3].

Cette contradiction soulève la question de savoir si les variantes Gly482 et 482Ser de PPARGC1A sont en effet des facteurs génétiques pouvant influencer les performances physiques. Pour tester cette hypothèse, nous avons examiné la distribution du génotype Gly482Ser PPARGC1A dans deux groupes d'athlètes polonais et russes.

# 2 Expérience

Les athlètes ont été divisés en 4 groupes, du plus orienté vers l'endurance ou plus orienté vers la force, selon les qualités suivantes : contribution relative au système aérobie/anaérobie, durée de la performance sportive et intensité de l'effort dans chaque sport. Pour tester les résultats de cette recherche initiale, les mêmes analyses ont été effectuées dans une population indépendante d'athlètes russes dans une étude de réplication.

## 2.1 Population Polonaise

L'étude initiale a été entreprise avec un groupe de 302 athlètes polonais (221 hommes et 81 femmes, âgé entre 20 et 35 ans) du plus haut niveau de compétition nationale. Le premier groupe, désigné comme les athlètes d'endurance, est composé de 26 individus avec une production aérobie prédominante. Le deuxième groupe, désigné comme les athlètes de force-endurance, comprend 66 athlètes dont les sports utilisent une production mixte aérobie et anaérobie. Le troisième groupe, les athlètes de force et rapidité, comprend 110 athlètes avec une production d'énergie mixte, mais comparé au second groupe, l'équilibre entre la production aérobie et anaérobie est déplacé vers le système anaérobie. Le quatrième groupe, les athlètes de force, est constitué de 100 individus avec une prédominance pour la production anaérobie. Tous les athlètes polonais recrutés pour cette étude sont classés dans le top 10 national de leur discipline sportive. La population étudiée comporte 63 athlètes classés en « top-élite » (médaillé or aux championnats d'Europe et du Monde, à la Coupe de Monde ou aux Jeux Olympiques) et 149 athlètes classés comme « élite » (médaillé d'argent ou de bronze aux championnats d'Europe et du Monde, à la Coupe de Monde ou aux Jeux Olympiques). Les 90 autres sont classés comme « sous-élite » (participants aux concours internationaux).

Les groupes de contrôle ont été recrutés parmi 684 volontaires sédentaires non liés (étudiants de l'université de Szczecin, âgés de 19 à 23 ans). Tous les athlètes et les contrôles sont caucasiens pour limiter la possibilité d'un faussement dû aux gènes raciaux et pour surmonter tout problème dû à la stratification de la population.

## 2.2 Population Russe

L'étude de réplication a été conduite avec 1303 athlètes Russes (888 hommes et 415 femmes, âgés entre 24 et 25 ans) compétitifs nationaux et régionaux standard. Le groupe des athlètes endurants est composé de 352 athlètes. 227 athlètes sont dans le groupe force-endurance. Le groupe des athlètes rapidité-force est formé de 311 sportifs. Le groupe des athlètes de force quant à lui est constitué de 413 athlètes. En tout, 235 des athlètes Russes étaient classés « élite » (classés dans le top 10 national), dont 58 étaient « top-élite » (médaillé or aux championnats d'Europe et du Monde, à la Coupe de Monde ou aux Jeux Olympiques). 404 autres athlètes étaient classés comme « sous-élite » (participants aux concours internationaux). Les 664 autres étaient classés comme « non-élite », tous concurrents régionaux avec pas moins que 4 ans d'expérience en tant que participants dans leur sport.

## 2.3 Résultat en comparaison avec les "contrôles"

Les contrôles Russes sont 1132 citoyens non liés de St Pétersbourg, Moscou, Naberezhniye Chelny et Surgut (537 hommes et 595 femmes, âgés de 17 à 18 ans), sans aucune expérience en sport de compétition. Les athlètes et le groupe de contrôle sont tous caucasiens.

Les résultats de la répartition des variantes 482Ser et Gly482 PPARGC1A dans les athlètes Russes par rapport aux contrôles sont présentés dans le tableau 1.

TABLE 1 – La distribution du génotype PPARGC1A et les fréquences de l'allèle 482Ser chez les athlètes Russes

Sport	n	Allèle 482Ser (%)
Athlètes d'endurance	352	30.0
Athlètes de force-endurance	227	24.7
Athlètes de force et rapidité	311	32.5
Athlètes de force	413	32.2
Tous les athlètes Russes	1303	30.3
Contrôles Russes	1132	34.5

Rappel du calcul de pourcentage :  $\boxed{\text{pourcentage} = 100 \frac{n_i}{n}}$  avec  $n_i$  la valeur partielle et  $n$  la valeur totale.

L'étude initiale conduite avec les athlètes Polonais montre que la fréquence de l'allèle mineur 482Ser était significativement plus faible chez les athlètes que chez les contrôles (24.7% vs 36.1%). Ensuite, considérant la fréquence de l'allèle 482Ser dans les 4 groupes d'athlètes séparés, des différences statistiquement significatives ont été observé chez les athlètes endurants (19.2%), les athlètes force-endurances (25.7%) et les rapidités-force (20.4%). Des différences statistiquement significatives dans la répartition du génotype ont été observé chez tous les athlètes combinés (Gly482/Gly482 56.3%, Gly482/482Ser 38.1%, and 482Ser/482Ser 5.6%) aussi bien que dans le groupes des athlètes endurants (Gly482/Gly482 65.4%, Gly482/482Ser 30.8%, and 482Ser/482Ser 3.8%) et le groupe des athlètes rapidité-forces (Gly482/Gly482 62.7%, Gly482/482Ser 33.6%, and 482Ser/482Ser 3.7%) comparé aux contrôles (Gly482/ Gly482 40.9%, Gly482/482Ser 45.9%, and 482Ser/ 482Ser 13.2%). Les fréquences de l'allèle Gly482 du gène PPARGC1A ont aussi été analysé dans les 4 groupes des athlètes Polonais stratifié par le statut d'élite. La plus faible fréquence de l'allèle Gly482 était toujours observée chez les athlètes de la classe « sous-élite », indépendamment du groupe analysé.

Dans l'étude répété (tableau 1), les différences dans la fréquence de l'allèle 482Ser entre tous les athlètes Russes combiné et les contrôles est resté signifiant (30.3% vs 34.5%). Les différences sont aussi restées signifiantes dans les groupes des athlètes d'endurance et ceux de force et endurance, dans lesquels les fréquences alléliques pour le variant 482Ser étaient de 30% et 24.7% respectivement. Comme dans l'étude initiale, l'analyse de la fréquence de l'allèle Gly482 du gène PPARGC1A dans les 4 groupes des athlètes Russes stratifié par le statut d'élite révèle des fréquences plus basses de l'allèle Gly482 chez les athlètes sous élites et chez les non élites (figure 1). Des 4 groupes d'athlètes, la fréquence de l'allèle 482Ser et du génotype de distribution Gly482Ser de PPARGC1A seulement n'a pas atteint la signification statistique chez les athlètes de force.

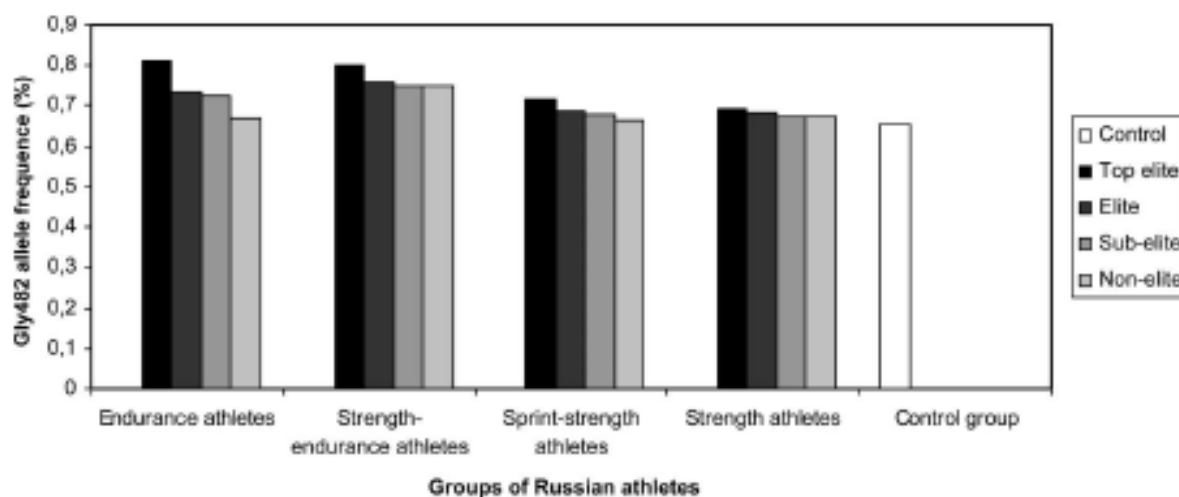


FIGURE 1 – Les fréquences de l'allèle Gly482 du gène PPARGC1A dans les 4 groupes d'athlètes Russes et dans le groupe de contrôle

### 3 Discussion

En résumé, nous avons trouvé que le polymorphisme Gly482Ser PPARGC1A est associé avec le statut d'athlète élite [2]. Nous avons observé une fréquence nettement inférieure de l'allèle 482Ser chez les athlètes orientés vers l'endurance (les groupes d'endurance et de force-endurance dans cette étude) comparé aux contrôles. Nos résultats soutiennent l'hypothèse que l'allèle 482Ser PPARGC1A peut nuire à la capacité aérobie ; ainsi, l'allèle Gly482 pourrait être considéré comme bénéfique à la performance d'endurance. A ce jour, quelques indices sur le mécanisme moléculaire soulignant cette association ont été fournies par des études fonctionnelles utilisant des mutants de Gly482Ser de PPARGC1A ; cependant, à la lumière de leurs résultats controversés, des enquêtes supplémentaires devraient être menées. En outre, d'autres études des haplotypes de PPARGC1A sont nécessaires pour déterminer si les variantes de Gly482Ser agissent seules ou en combinaison avec d'autres polymorphismes dans le gène PPARGC1A pour influencer la capacité d'un athlète à faire des efforts prolongés.

### Références

- [1] Handschin C. & Spiegelman B. M Lin, J. Metabolic control through the pgc-1 family of transcription coactivators. *Cell Metabolism*, 1 :361–370, 2005.
- [2] Del Guerra S. Lupi R. Ronn T. Granhall C. Luthman H. et al. Ling, C. Epigenetic regulation of ppargc1a in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia*, 51 :615–622, 2008.
- [3] Félix Barroso Inês Rabadán Manuel Bandrés Fernando San Juan Alejandro F. Chicharro José L. Ekelund Ulf Brage Soren Earnest Conrad P. Wareham Nicholas J. Franks Paul W. Lucia, Alejandro Gómez-Gallego. Ppargc1a genotype (gly482ser) predicts exceptional endurance capacity in european men. *Journal of Applied Physiology*, 1 :344–348, 2005.