

Integración de teorías del envejecimiento (parte II)

Jaime Miquel

Departamento de Biotecnología. Universidad de Alicante. Alicante. España.

RESUMEN

Numerosas hipótesis actuales proponen una relación *directa* entre el envejecimiento, los programas genéticos, la pérdida de telómeros que ocurre en cada división celular y la muerte celular apoptótica, y aunque todos estos procesos y mecanismos están probablemente implicados en las enfermedades asociadas con el envejecimiento, su papel en el envejecimiento *normal* de los organismos aún no se ha aclarado.

Los estudios del proceso de envejecimiento «fisiológico» o «normal», en modelos de metazoos tan diversos como *Drosophila* y el ratón, apoyan el concepto de que una explicación lógica de este proceso (desde los puntos de vista de la biología celular, la genética, la bioenergética y la evolución) se podría obtener integrando varias teorías clásicas con conceptos más recientes. Así, el envejecimiento estaría ligado a la aparición en la biosfera de las células somáticas diferenciadas terminalmente, entre las que se encuentran la mayoría de las neuronas. Estas células fijas posmitóticas, por su alto consumo de oxígeno, consiguiente estrés oxidativo y falta de regeneración integral a través de la mitosis, experimentan un descenso en el número de mitocondrias funcionales. La pérdida de capacidad bioenergética resultante y el descenso del rendimiento fisiológico están implicados en el envejecimiento y muerte de los miembros de cada especie, cuyos genes, alojados en una sucesión de «somos desechables», sobreviven ilimitadamente en el hábitat normal de la especie gracias a la reproducción sexual.

Palabras clave

Teorías. Teoría mitocondrial. Radicales libres. Estrés oxidativo. Genes del envejecimiento.

Integration of theories of ageing (part II)

ABSTRACT

Many current hypotheses propose a direct association between aging, senescence-causing genetic programs, the telomere loss that accompanies each cell division and apoptotic cell death. Although all these processes and mechanisms are probably involved in age-

related diseases, their precise role in normal aging has not been elucidated.

The data reviewed on the process of normal aging in two models of metazoans as different as *Drosophila* and mouse support the concept that a logical explanation of this process (from the viewpoints of cell biology, genetics, bioenergetics and evolution) could be obtained by integrating several classical theories with more recent hypotheses. Thus, aging could be linked to the appearance in the biosphere of somatic cells that have gone through the process of terminal differentiation, such as most nerve cells. Because of their high oxygen consumption, resulting oxidative stress and lack of the rejuvenating action of mitosis, the number of functional mitochondria in these fixed postmitotic cells is reduced. The resulting loss of bioenergetic competence and physiological performance is involved in the senescence and death of the individual members of the metazoan species, whose genes, housed in a series of «disposable somas», have an unlimited survival in their normal habitat due to sexual reproduction.

Key words

Theories. Mitochondrial theory. Free radicals. Oxidative stress. Genes of aging.

INTRODUCCIÓN

Entre los numerosos datos que apoyan el concepto de que, efectivamente, las mitocondrias tienen un papel clave en el envejecimiento celular figuran los resultados obtenidos recientemente en dos especies de animales transgénicos. En efecto, según Fridell et al¹, *Drosophila* adultas que expresan la proteína humana hUCP2 (causante de «*uncoupling*» mitocondrial en su sistema nervioso, con el consiguiente descenso en la producción de ROS) muestran un aumento de su longevidad con respecto a las moscas control. Por otra parte, Schriener et al² han conseguido aumentar la longevidad media y máxima de ratones transgénicos que muestran altos valores de actividad de la catalasa humana en sus mitocondrias, mientras que los efectos en la longevidad no son tan marcados cuando el aumento de catalasa tiene lugar en el núcleo o los peroxisomas.

Concepto integrador del envejecimiento a los principales niveles de organización biológica

Según Dobzhanski³: «Algunos científicos se aferran a la fe reduccionista de que la manera de saberlo todo es con-

Correspondencia: Dr. J. Miquel.
Departamento de Biotecnología. Universidad de Alicante.
Marqués de Campo, 66. 03700 Denia. Alicante. España.
Correo electrónico: kiri_miquel@yahoo.com

Recibido el 22-06-05; aceptado el 30-09-05.

TABLA 1. Efectos del envejecimiento a varios niveles de organización biológica

Nivel	Desorganización
ADN	Pérdida, mutación o inactivación del genoma de las mitocondrias a causa de la reacción con los radicales libres de oxígeno que se forman en la cadena respiratoria de la membrana mitocondrial interna, con el resultante fallo de regeneración organular
Orgánulos subcelulares	Alteraciones de los otros orgánulos como efecto secundario de las lesiones oxidativas de las mitocondrias y consiguiente descenso de la síntesis de ATP y del ciclo metabólico de proteínas
Células	Alteraciones atróficas en las células fijas posmitóticas y otros cambios degenerativos en las células diferenciadas
Sistemas fisiológicos	Descenso del rendimiento funcional
Organismos	Disminución de la resistencia al estrés y capacidad de supervivencia incluso en un hábitat óptimo
Poblaciones	Aumento de las diferencias interindividuales

Modificada de Miquel¹⁸.

centrarse en la investigación del nivel (de organización) más bajo, al que consecuentemente se llama el nivel fundamental. Una estrategia más juiciosa y acertada de investigación científica es llegar a comprender los fenómenos (...) a todos los niveles de organización». Así, como ya hemos indicado, la aplicación de la metodología del análisis de sistemas^{4,5} puede ser útil para estudiar las relaciones de causa/efecto en los cambios que tienen lugar al envejecer en los diversos niveles de organización biológica (tabla 1), y así ayudar a integrar varias teorías complementarias que incluyen las más recientes, así como las mencionadas en la tabla 1 de la parte I de esta revisión. En la figura 1 se expone los dos conceptos clave de nuestra teoría integradora, es decir, el agente agresor es el estrés oxidativo intramitocondrial y la principal diana de la agresión es el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, con la consiguiente pérdida de mitocondrias funcionales y rendimiento bioenergético y fisiológico a los niveles celular y fisiológico.

De acuerdo con lo anterior, los datos de numerosos estudios experimentales apoyan la teoría del *rate-of-living* de Pearl⁶, que define el proceso de envejecimiento como «desgaste» causado por el trabajo fisiológico, así como las teorías de Harman⁷ y Gerschman⁸, que asocian el envejecimiento con la acción de los radicales libres formados en el metabolismo y con la «toxicidad residual del oxígeno», respectivamente. Otras piezas clave, a nivel celular, de nuestra integración son el concepto de Weissmann⁹, que explica la pérdida de la supervivencia ilimitada de los metazoos como el resultado de la división del trabajo entre las células «inmortales» de los epitelios germinales y las células somáticas destinadas a envejecer, así como la afirmación de Minot¹⁰ de que el envejecimiento es «el precio pagado por la diferenciación celular». Estos conceptos también son compatibles con la teoría del soma desechable de Kirkwood y Holliday¹¹, según la cual la longevidad de las distintas especies animales depende de un equilibrio entre su capacidad reproductora y la eficacia de sus mecanismos de mantenimiento y reparación de las células diferenciadas del soma, destinadas a «desecharse» una vez se ha asegurado la supervivencia

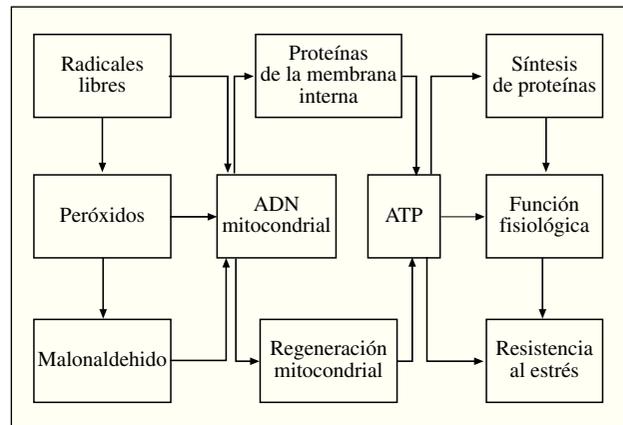


Figura 1. Este esquema propuesto por nuestro laboratorio (que incluye diversos mecanismos de senescencia ligados en una cadena de causas y efectos) es compatible con las teorías de los radicales libres, diferenciación celular, «desgaste» y «rate-of-living», así como con nuestra «teoría mitocondrial del envejecimiento de las células diferenciadas» y la teoría del «soma desechable». Modificado de Miquel y Fleming¹⁷. ADN: ácido desoxirribonucleico; ATP: adenosintrifosfato.

de la especie mediante la reproducción (Kirkwood¹²). Y a los niveles subcelular y genético, la teoría mitocondrial del laboratorio del presente autor (Miquel et al¹³) puede contribuir a una integración más completa de las teorías del envejecimiento y señalar la importancia del genoma mitocondrial de las células diferenciadas como el probable «talón de Aquiles» del organismo multicelular.

Evolución biológica y origen del envejecimiento

En cuanto a la cuestión gerontológica clave, o sea las causas de la aparición del proceso de envejecimiento en la biosfera, este proceso probablemente deriva de una línea de evolución biológica que llevó a un predominio de la síntesis de adenosintrifosfato (ATP) mediante la vía aerobia, a expensas del más primitivo (y menos eficiente) metabolismo anaerobio. En una primera etapa de la evolución, en la que había abundante materia orgánica en la

Tierra y la atmósfera contenía poco oxígeno, la glucólisis anaerobia bastaba para mantener la vida primitiva de las procariotas. Sin embargo, posteriormente los organismos tuvieron que hacer frente a una disminución en las fuentes orgánicas de energía y a un aumento simultáneo del contenido atmosférico de oxígeno. Esto condujo a la aparición del metabolismo aerobio y de células dotadas de mitocondrias, con un gran aumento en la producción de ATP. Sin embargo, un alto consumo de oxígeno es incompatible con una mitosis normal y por ello los organismos multicelulares deben mantener su respiración mitocondrial en valores relativamente bajos en sus líneas germinales. Así se preserva su capacidad mitótica y disminuye el riesgo de alteraciones en la información genética, cuya integridad es esencial para la reproducción de la especie. Por el contrario, las altas cuotas de síntesis de ATP (y respiración mitocondrial) que requieren las células somáticas para realizar su trabajo fisiológico especializado las lleva a su desorganización y envejecimiento a causa del estrés oxidativo mitocondrial. Según ya se ha comentado (Miquel¹⁴), el envejecimiento mitocondrial no supone un fallo de la evolución biológica. Ciertamente, la evolución podría haber suministrado mecanismos antioxidantes capaces de proteger al 100% contra la desorganización, que es el «efecto secundario» de los altos valores de síntesis de ATP y correspondiente consumo de oxígeno que requieren las células diferenciadas. En teoría, estas células podrían regenerar sus poblaciones mitocondriales mediante una mayor replicación de las mitocondrias supervivientes para compensar la pérdida de mitocondrias funcionales causadas por las ROS. Pero conviene recordar que las células diferenciadas tienen que distribuir la limitada cantidad de ATP que obtienen en las mitocondrias entre el mantenimiento de las propias células (incluidas sus mitocondrias) y las funciones que estas células realizan en apoyo del organismo del que forman parte. Por ello, para que una célula diferenciada, como la neurona, pudiera desviar más energía para reparar y mantener intacta su dotación de mitocondrias, tendría que sustraer parte del ATP que se destina al apoyo de las funciones especializadas que son esenciales para mantener al organismo en un estado de máxima capacidad funcional. Esto llevaría a una menor resistencia del organismo contra el estrés del hábitat (incluido el estrés oxidativo) y a un descenso de la capacidad reproductora, e incluso podría ser

incompatible con la supervivencia de la especie. El gran número de especies de metazoos que existe prueba que la estrategia evolucionista que lleva al envejecimiento es adecuada, pues el desgaste de los tejidos especializados, aunque incompatible con la supervivencia del «soma desechable»^{15,16}, suele ocurrir cuando la supervivencia de la especie se ha asegurado mediante la reproducción sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fridell YW, Sánchez-Blanco A, Silvia BA, Helfand SL. Targeted expression of the human uncoupling protein 2 (hUCP2) to adult neurons extends life span in the fly. *Cell Metabolism*. 2005;1:45-152.
2. Schriener SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, et al. Extension of murine lifespan by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science*. 2005;308:1909-11.
3. Dobzhanski T. Introduction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1964;51:907-11.
4. Miquel J, Economos AC, Johnson JE Jr. A systems analysis-thermodynamic view of cellular and organismic aging. En: Johnson JE Jr, editor. *Aging and cell structure*. Vol 2. New York: Plenum Press; 1984. p. 247-80.
5. Miller JG. *Living systems*. New York: Mc Graw-Hill; 1978.
6. Pearl R. *The rate of living*. London: University of London Press; 1928. p. 50.
7. Harman D. A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11:298-300.
8. Gerschman R. Man's dependence on the earthly atmosphere. En: Schaeffer KS, editor. *Proc 1st Symp Submarine and Space Medicine*. MacMillan: New York; 1962. p. 475.
9. Weissman A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. London-New York: Oxford University Press-Clarendon; 1891.
10. Minot CS. The problem of age, growth and age. *Pop Sci Monthly*. 1907;71:509-27.
11. Kirkwood TBL, Holliday R. The evolution of aging and longevity. *Proc R Soc London*. 1979;(Ser B)205:531-46.
12. Kirkwood TBL. Editorial: asymmetry and the origins of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:533-4.
13. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*. 1980;15:575-91.
14. Miquel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr*. 1991;12:99-117.
15. Meites J, Goya R, Takahashi S. Why the endocrine system is important in aging processes. *Exp Gerontol*. 1987;22:1-15.
16. Trimmer EJ. *Rejuvenecimiento*. Barcelona: Plaza&Janés, S.A.; 1972. p. 129-53.
17. Miquel J, Fleming JE. Theoretical and experimental support for an oxygen radical-mitochondrial damage hypothesis of cell aging. En: Johnson JE Jr, Harman D, Walford R, Miquel J, editores. *Free radicals, aging and degenerative diseases*. New York: Alan R Liss; 1986. p. 51-74.
18. Miquel J. Envejecimiento celular y molecular: teorías del envejecimiento. En: Guillén Lera F, Ruipérez Cantera I, editores. *Manual de geriatría*. 3.ª ed. Barcelona: Salvat Editores; 2002. p. 29-42.