

Papel de la mitocondria en el proceso de envejecimiento

F. Cardellach y O. Miró

Laboratorio de Funcionalismo Mitocondrial. Grupo de Investigación Muscular. IDIBAPS. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

El envejecimiento constituye un proceso biológico de causa multifactorial que se caracteriza por un deterioro general de las funciones fisiológicas y bioquímicas que comporta una disminución de la capacidad de respuesta frente a diversos estímulos, con el consiguiente aumento de la morbilidad y, finalmente, el inevitable fallecimiento del individuo¹⁻³.

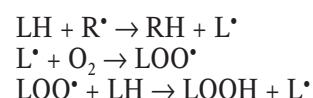
En 1956, Harman⁴ sugirió por primera vez que los radicales libres del oxígeno (RLO) podrían desempeñar un papel destacado en el proceso del envejecimiento. Esta teoría se fundamentaba en que la acumulación de dichos radicales daría lugar a una lesión de las macromoléculas que, en definitiva, conduciría a los cambios propios de la edad. En el ser humano, la mitocondria es el principal productor de RLO y, al mismo tiempo, constituye el proveedor de energía necesaria para todos los procesos celulares; por dicha razón, esta estructura subcelular se apuntó como el órgano diana de los RLO por excelencia. Su lesión sería la clave para entender el proceso del envejecimiento, así como el desarrollo de aquellas enfermedades degenerativas que lo acompañan: cáncer, enfermedades cardiovasculares, deterioro del sistema inmunológico, trastornos neurológicos, diabetes mellitus, arteriosclerosis y cataratas, entre otros.

En la presente revisión se tratan los aspectos etiológicos y patogénicos que atañen a la relación entre la mitocondria y el proceso del envejecimiento.

Radicales libres del oxígeno

Un radical libre, o simplemente un radical, es todo átomo, molécula o compuesto que contiene

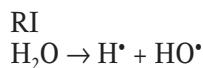
un electrón desapareado⁵. Los radicales más conocidos son el átomo de hidrógeno, la mayoría de metales de transición y el oxígeno⁶. La molécula de oxígeno es un doble radical, puesto que sus 2 electrones se localizan en órbitas distintas y, por consiguiente, son independientes el uno del otro. Los radicales libres pueden originarse por: *a)* destrucción de enlaces covalentes; *b)* adición de un electrón a un átomo neutro, o *c)* pérdida de un electrón de un átomo neutro. Estos radicales, especialmente si son de bajo peso molecular, generalmente tienen una gran capacidad reactiva; por consiguiente, su vida media es muy corta. Puesto que tienen un solo electrón, son altamente "electrofílicos" y atacan moléculas con una alta densidad electrónica, como las que contienen átomos de nitrógeno (por ejemplo, proteínas, aminoácidos, ADN y ARN) y dobles enlaces del tipo carbono-carbono (por ejemplo, fosfolípidos y ácidos grasos poliinsaturados [LH]). Los fosfolípidos y los ácidos grasos poliinsaturados son muy susceptibles a la acción substractora de electrones por parte de los radicales libres (R[•]). Esta reacción se conoce con el nombre de autooxidación y conduce a la formación de un hidroxiperoxido del lípido (LOOH) y a la generación de un nuevo radical libre; como resultado de ello, se produce una reacción autocatalítica que se denomina peroxidación lipídica:



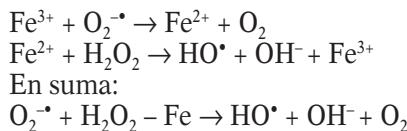
A menudo se ha dicho del oxígeno que es una "espada de doble filo". Ello se debe a que, por un lado, si bien es vital para el mantenimiento de la vida, existe un gran número de reacciones celulares en las que la utilización del oxígeno resulta en la formación de radicales libres. De hecho, el tratamiento prolongado con oxígeno conlleva un gran riesgo de toxicidad por éste.

Correspondencia: Dr. F. Cardellach.
Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: fcardell@clinic.ub.es

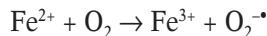
La importancia biológica de los radicales libres en los seres vivos no se ha considerado hasta hace relativamente poco tiempo. Probablemente, su reconocimiento arranca de la observación de la disociación homolítica del agua por radiaciones ionizantes (RI):



Por consiguiente, se descubrió que, en condiciones normales, los RLO se hallaban en los organismos vivos como consecuencia de diversas reacciones, como la adición de un electrón al oxígeno molecular para producir anión superóxido (O_2^\bullet). En particular, esta reacción tiene lugar en las cadenas de transporte de electrones del retículo endoplásmico y de mitocondrias. El radical superóxido también se forma a partir de varias reacciones enzimáticas catalizadas por flavinoxidasas, xantina-oxidasa y monoaminoxidasa. Además, el O_2^\bullet también se produce por la oxidación no catalítica de la oxihemoglobina, de la que un 3% se transforma en metahemoglobina cada día. Por otro lado, el O_2^\bullet se forma en las células fagocíticas durante la denominada "explosión respiratoria". Finalmente, la reacción de Haber-Weiss, descrita en 1930⁷, convierte el O_2^\bullet en el potente radical hidroxilo (HO^\bullet), en presencia de metales divalentes como Fe y Cu, según las reacciones siguientes:



Además, en presencia del oxígeno, iones de metales de transición en su forma reducida, como el Fe^{2+} y el Cu^{1+} , entre otros, pueden generar también O_2^\bullet :



Hoy día se conocen otros importantes radicales libres en los sistemas biológicos y que contienen carbono, como los radicales peroxilo (ROO^\bullet), alkoxylo (RO^\bullet) y tiilo (RS^\bullet), así como el óxido nítrico (NO^\bullet) y el peroxinitrilo (ONOO^\bullet).

Mitocondrias y radicales libres del oxígeno

La mitocondria como fuente de radicales libres del oxígeno

Los mecanismos enzimáticos fisiológicos de las células de los seres vivos son responsables de la

producción de una cierta cantidad de RLO^{8,9}, frente a la cual la célula dispone de mecanismos de protección. Cuando esta producción se vuelve excesiva (por una situación metabólica específica, presencia de compuestos xenobióticos o liberación de catalizadores no enzimáticos como metales) o disminuye la capacidad defensiva de la célula (depleción de antioxidantes fisiológicos), se produce una situación de estrés oxidativo. Las fuentes celulares de RLO, además de los sistemas enzimáticos específicos involucrados en la fagocitosis, metabolismo de eicosanoides y producción de óxido nítrico, son: sistemas citoplasmáticos como la xantina-oxidasa, oxigenasas P450 microsómicas y quinonas-reductasas, y la cadena respiratoria mitocondrial¹⁰.

El sistema de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) se halla ubicado en la membrana interna de la mitocondria y se compone de 5 complejos enzimáticos lipoproteicos (fig. 1). Dichos complejos (I, II, III, IV y V) (tabla 1) están formados por distintas subunidades que son codificadas en su mayor parte por el ADN nuclear (ADNn) y en menor proporción por el ADN mitocondrial (ADNmit). En el correcto ensamblaje de estos complejos de la CRM parece intervenir muy activamente un grupo de proteínas que reciben el nombre de prohibitinas (PHB) y que se hallan ancladas en forma de complejo en la membrana interna mitocondrial¹¹.

Los cofactores reducidos (NADH y FADH_2) que se liberan durante la serie de reacciones que tienen lugar en el ciclo de Krebs proporcionan, cada uno, un par de electrones a la CRM, que se halla especializada en el transporte de electrones. Éstos pasan de un componente al siguiente de esta cadena hasta llegar al final de la misma, donde se combinan con el oxígeno y protones para formar H_2O . Este requerimiento de oxígeno es lo que conlleva la denominación de cadena respiratoria y representa la mayor parte de oxígeno consumido por el organismo. A medida que los electrones pasan de un componente al otro, pierden la mayor parte de su energía, la cual puede ser capturada y almacenada en forma de ATP a partir del ADP y de fosfato inorgánico (Pi). Este proceso se denomina fosforilación oxidativa (fig. 1). El resto de energía se pierde en forma de calor.

Los componentes de la cadena de transporte de electrones, en las sucesivas reacciones que se han explicitado, permiten la extrusión de protones (H^+) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembranoso. Dichos protones pueden, a su vez, en base a la diferencia de gradiente electroquímico que se crea, penetrar de nuevo al interior de la matriz mi-

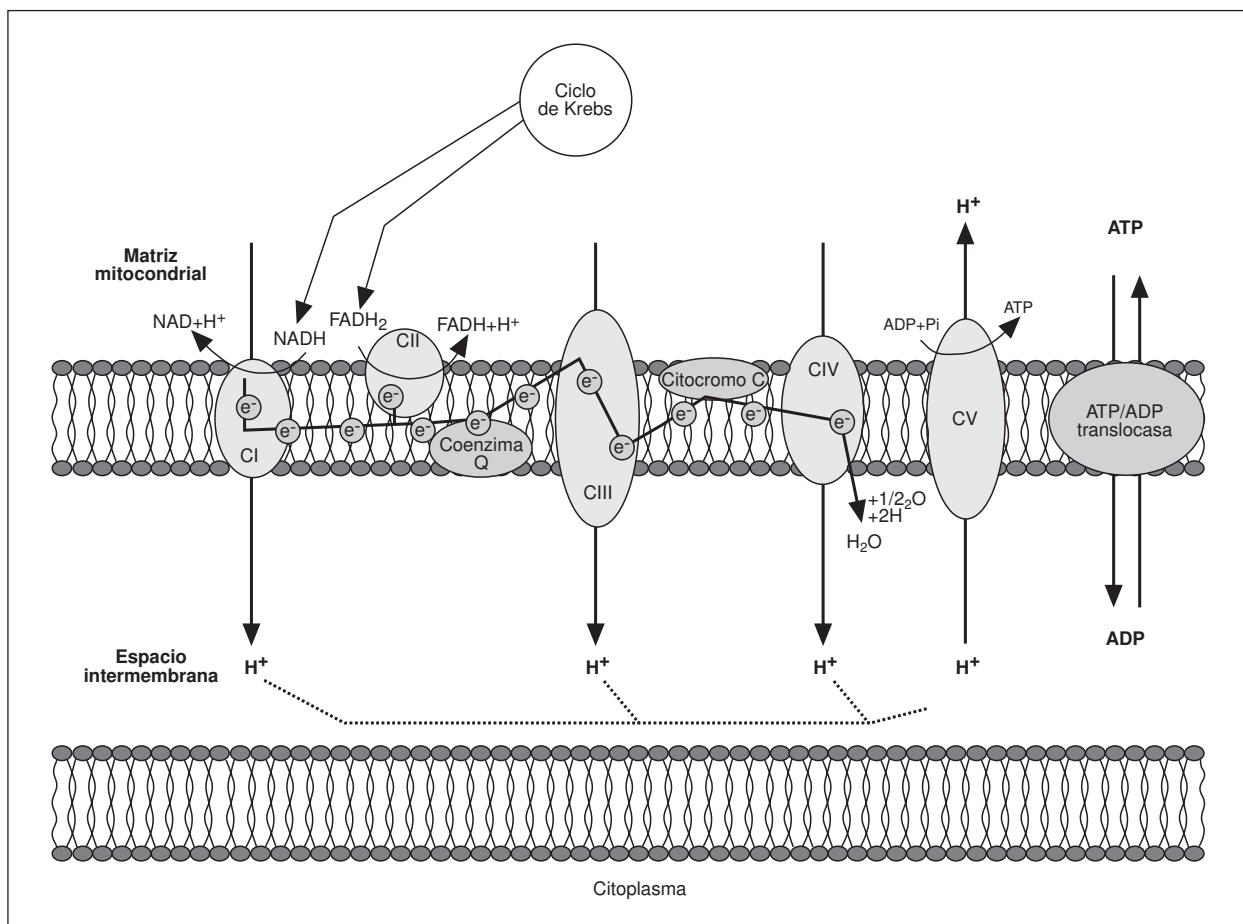


Figura 1. Esquema de la cadena respiratoria mitocondrial y de la fosforilación oxidativa. Las coenzimas reducidas, NADH y FADH₂, que se forman en el ciclo de Krebs, pasan sus electrones a los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), quedando oxidados para ser reducidos de nuevo en el ciclo de Krebs. El NADH deposita sus electrones en el complejo I (primera molécula del sistema) y el FADH₂ en el complejo II. A continuación, los electrones pasan sucesivamente primero por el coenzima Q o ubiquinona y después por los citocromos b y c₁ del complejo III, citocromo c y citocromos a+a₃ del complejo IV. El citocromo a₃, que contiene átomos de cobre, es el único que puede reaccionar directamente con el oxígeno molecular, con lo que, junto a los protones libres, se producirá la reducción del oxígeno para formar H₂O. Al mismo tiempo que los electrones pasan de un complejo al siguiente, se produce una extrusión de hidrogeniones hacia el espacio intermembranoso, con lo que se establece un gradiente electroquímico. Este gradiente impulsa el paso de dichos hidrogeniones de nuevo hacia la matriz mitocondrial a través del complejo V, con lo que se produce la fosforilación del ADP a ATP (fosforilación oxidativa). Este ATP es intercambiado por ADP citosólico merced a la acción de una translocasa ADP/ATP.

tocondrial a través de un canal que contiene la molécula de ATP-sintetasa; en consecuencia, ello resulta en la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i (fosforilación oxidativa).

La CRM es una fuente muy importante de RLO, en especial de radical superóxido y, por tanto, también de peróxido de hidrógeno, ya sea como resultado de la superóxido-dismutasa¹⁰ o bien de forma espontánea. Se calcula que entre el 1 y el 4% del oxígeno que se utiliza en la CRM sufre una reducción incompleta y deriva en RLO¹². Un hecho similar sucede cuando existe una disminución de la actividad del complejo IV (citocromo c oxidasa),

Tabla 1. Denominación de los distintos complejos de la cadena respiratoria mitocondrial

Complejo I	NADH-coenzima Q oxidoreductasa o NADH deshidrogenasa
Complejo II	Succinato:ubiquinona oxidoreductasa o succinato deshidrogenasa
Complejo III	Ubiquinol:citocromo c oxidoreductasa
Complejo IV	Ferrocitocromo c:oxígeno oxidoreductasa o citocromo c oxidasa
Complejo V	ATPsintasa o ATPasa

puesto que se produce una acumulación de oxígeno y aumenta la donación a la CRM de un solo electrón en vez de los dos habituales. Los lugares

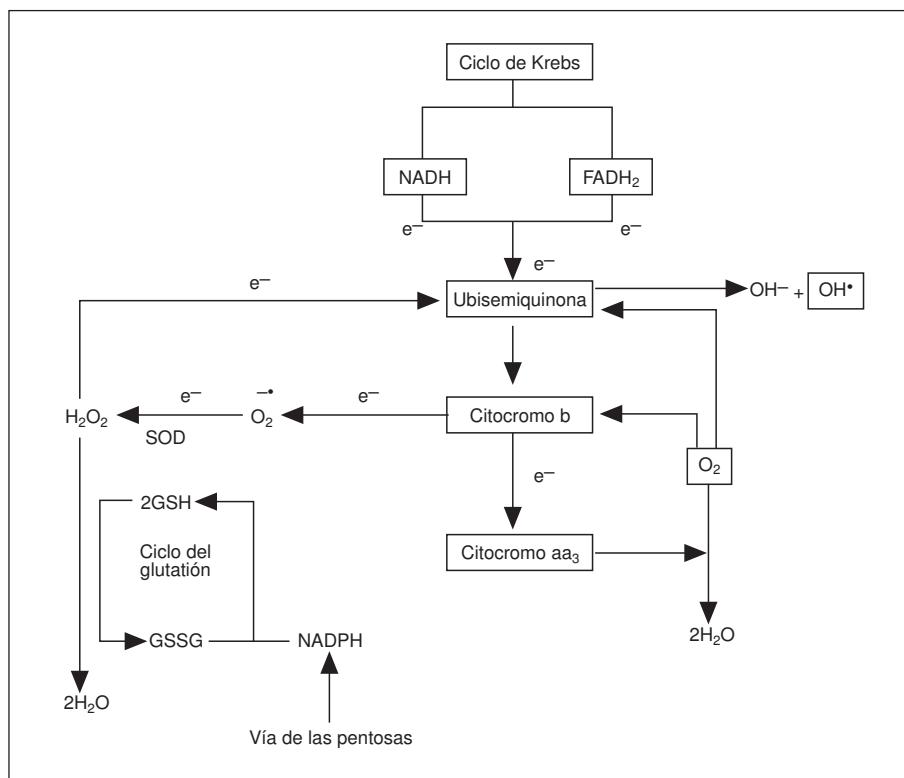


Figura 2. Generación de radicales libres del oxígeno en la mitocondria. La producción de H_2O_2 puede originarse a partir de la superóxido-dismutasa (SOD). Los radicales superóxido e hidroxilo pueden formarse como resultado de reacciones redox en la ubiquinona y en el complejo III (citocromo b) mitocondriales.

donde principalmente ocurre la producción de RLO es en el complejo I (NADH-coenzima Q reductasa) y en el complejo III (ubiquinona-citocromo c reductasa). En condiciones normales, el complejo III constituye el principal productor de RLO¹³. El talón de Aquiles de este sofisticado sistema de la CRM estriba en la producción del radical libre semiquinona (Q^\bullet), producto intermedio durante la regeneración del coenzima Q (fig. 2). Una vez formado, la Q^\bullet es capaz de entregar electrones al oxígeno, con la consiguiente generación de radical superóxido (O_2^\bullet)¹⁴.

La mitocondria contiene mecanismos de defensa especiales contra los RLO¹⁵. En primer lugar, los que van dirigidos a protegerla una vez ya se han formado dichos radicales, sean de tipo hidrosoluble (glutatión, ascorbato) o liposoluble (vitamina E y la coenzima Q reducida) y enzimas antioxidantes como superóxido-dismutasa más catalasa y glutatión-peroxidasa. En segundo lugar, dispone de mecanismos dirigidos a prevenir la formación de RLO, como sistemas de desacoplamiento, cortocircuito de la CRM por parte de los electrones, inhibición del aporte de electrones por parte del ciclo de Krebs, apertura de los poros de permeabilidad transicional y liberación del factor proapoptótico.

La mitocondria como diana de los radicales libres del oxígeno

Aun siendo grandes productoras de RLO y disponiendo de los sistemas de defensa apropiados, las mitocondrias están expuestas a altas concentraciones de RLO y pueden ser muy susceptibles a su ataque. El daño debido al estrés oxidativo puede ser en forma de peroxidación de los lípidos de las membranas, oxidación de proteínas y mutaciones del ADNmit (fig. 3). La peroxidación lipídica puede ser especialmente grave en la mitocondria, puesto que su membrana interna contiene principalmente cardiolipina (necesaria para el normal funcionamiento de la citocromo c oxidasa y de otras proteínas mitocondriales), y este lípido es más sensible que otros al estrés oxidativo, probablemente por su elevado nivel de insaturación. La oxidación de proteínas puede ocurrir por un efecto directo o bien a través de la peroxidación lipídica; afecta las enzimas de la CRM, la ATPasa, el translocador de nucleótidos de adenina y determina la apertura del poro de permeabilidad transicional. El complejo I es particularmente sensible al daño oxidativo, y la disminución de su actividad en la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, podría deberse a un aumento en la producción de RLO^{16,17}.

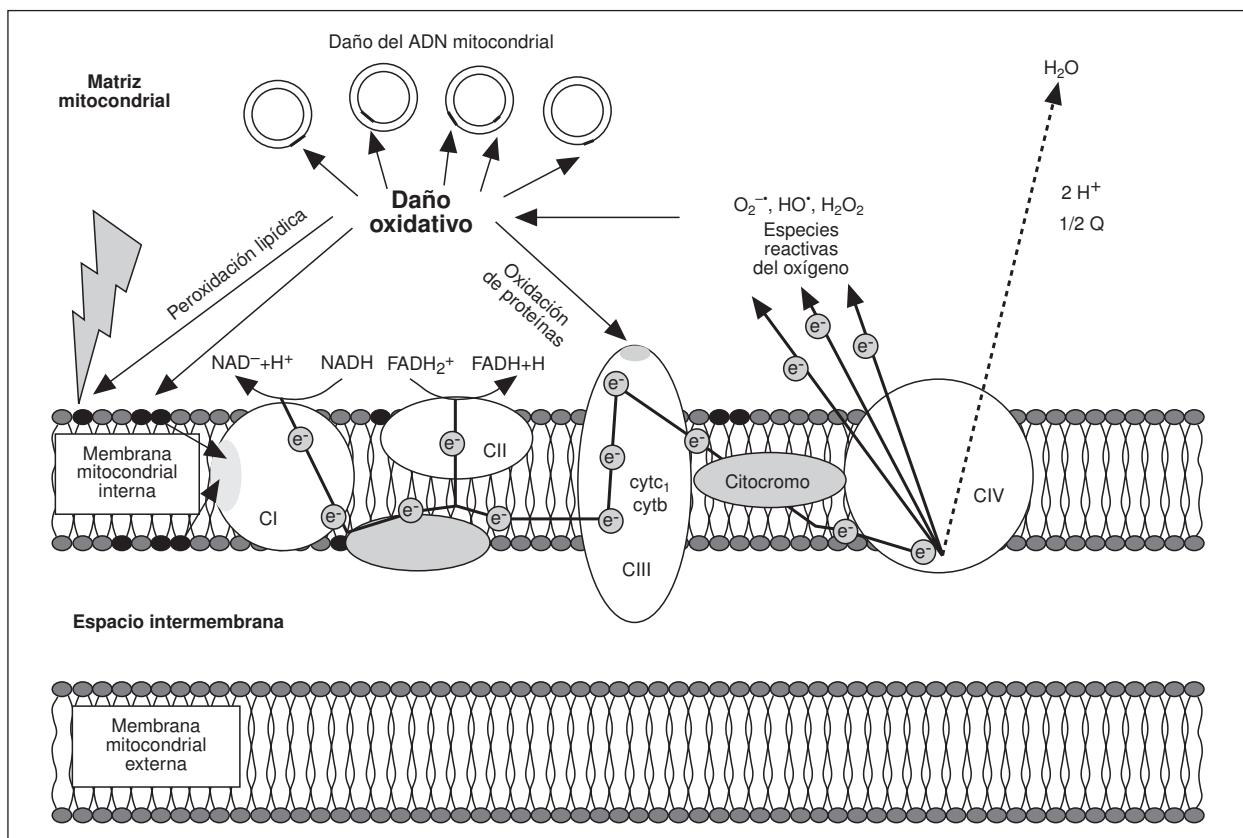


Figura 3. Estructuras susceptibles de ser lesionadas por los radicales libres del oxígeno (RLO). El oxígeno puede sufrir una reducción monovalente (incompleta) por los electrones que difunden a través de la CRM, dando lugar a los llamados RLO (radical superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno, entre otros). Los RLO así originados lesionarán proteínas mitocondriales (complejos de la CRM, DNAmít) y nucleares (ADNn), así como los lípidos de la membrana (peroxidación lipídica).

El daño sobre el ADNmit es de especial interés, puesto que se trata de una molécula de pequeño tamaño extremadamente susceptible al daño oxidativo. Su falta de intrones, histonas y otras proteínas asociadas al ADN lo hacen muy vulnerable. Los RLO inducen fragmentación y delecciones del ADNmit. En personas de edad avanzada y en aquellas con ciertos procesos asociados a la edad se ha objetivado un aumento en el contenido de 8-hidroxi-D-guanosina del ADNmit, un marcador de lesión del ADN. Dado que el ADNmit sólo codifica proteínas que integran los complejos I, III, IV y V de la CRM, el daño oxidativo del primero redundará en una mayor disfunción de estos últimos.

Teoría mitocondrial del envejecimiento

Se han descrito mutaciones del ADNmit en un gran número de enfermedades, aunque en muchas de ellas el origen no se halla en la propia mitocondria, sino en mutaciones de los genes nucleares que codifican para proteínas mitocondriales. La

presencia de múltiples copias de ADNmit en una misma célula y la posibilidad de que una mutación específica se exprese en diversos grados en cada una de aquéllas (heteroplasmia) constituye la base de 2 hechos fundamentales: por un lado, un efecto umbral en el desarrollo de la enfermedad, cuya expresión fenotípica sólo aparecerá cuando exista más de un 80% de ADNmit mutado en una célula; por otro lado, la denominada segregación mitótica, por la cual la proporción de genomas mutados puede variar en las células hijas durante la división celular. Este proceso no parece suceder de forma aleatoria, por lo que diferentes genotipos se segregan en diferente proporción en diferentes tejidos durante la embriogénesis, hecho que puede tener una gran relevancia en el proceso de envejecimiento¹⁰.

En las personas sanas se produce una acumulación de mutaciones en el ADNmit con la edad¹⁸. Las personas de edad avanzada (pero no los sujetos jóvenes) típicamente tienen un número variable,

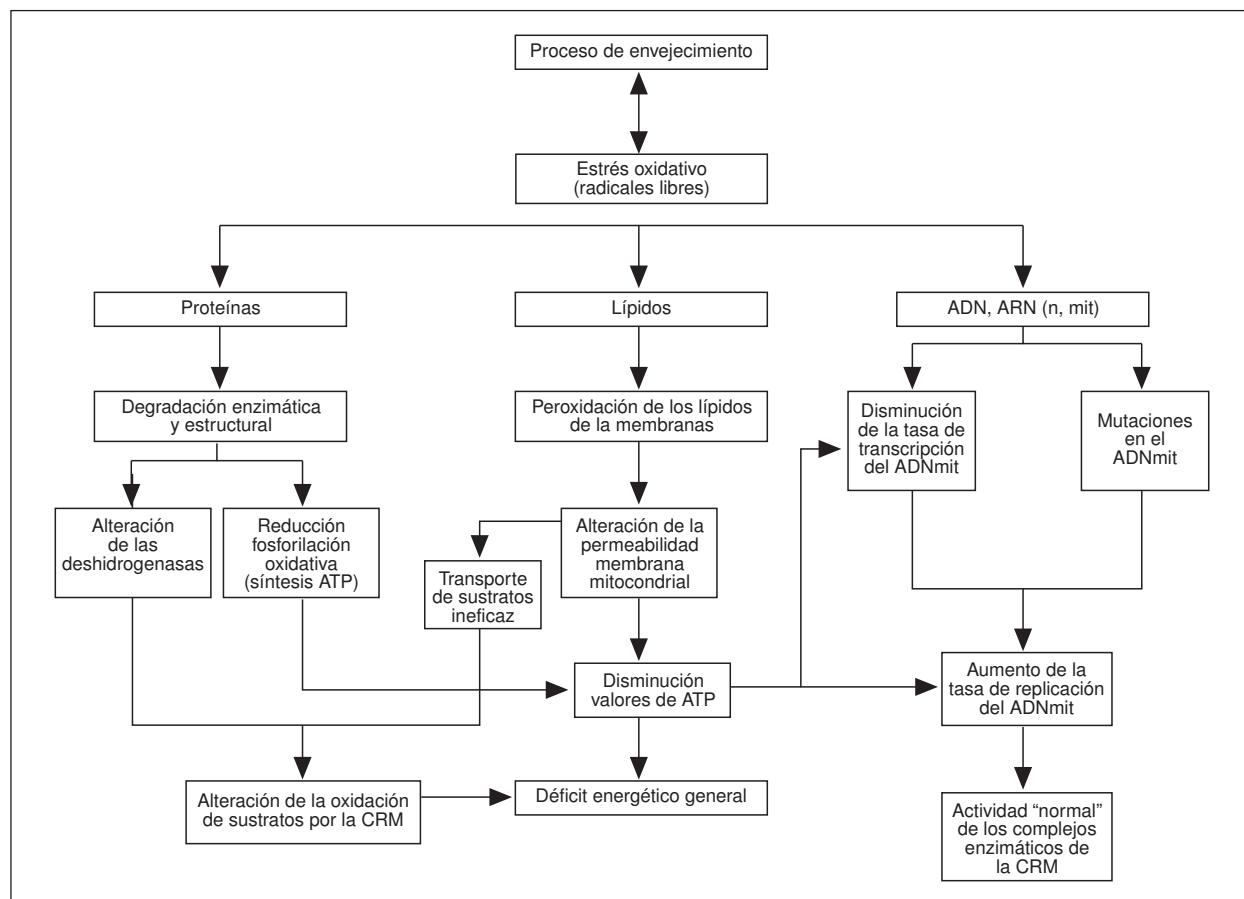


Figura 4. Esquema general de la teoría mitocondrial del envejecimiento.

pero numeroso, de distintas delecciones del ADNmit en los tejidos posmitóticos, donde existe un metabolismo oxidativo muy acentuado (como el cerebro) o están sujetos a bruscos cambios en el mismo, como el musculoesquelético y el miocardio. Gran parte de estas alteraciones moleculares estarían inducidas por el efecto tóxico del aumento de los RLO y se añadirían a la peroxidación de los lípidos de membrana (fig. 4).

En general se acepta que cuando la proporción de ADNmit mutado alcanza una determinada cantidad por encima de un umbral crítico, se puede producir un defecto en el funcionamiento de la CRM. El complejo que se afecta más a menudo es el complejo IV (citocromo c oxidasa, COX) y, en músculo, mediante tinciones histoquímicas puede ponerse de manifiesto la presencia de células COX negativas. Este mecanismo de acumulación de células COX negativas, según alguna hipótesis¹⁸, se produciría de forma muy lenta en el envejecimiento y lo compartirían también otros procesos, aun-

que a una velocidad diferente, como el cáncer y las enfermedades genuinamente mitocondriales.

El ADNmit codifica para 13 subunidades de la CRM. Una lesión en un gen estructural determinado, como es el caso de una mutación puntual, oca- sionaría una alteración en la función de la subunidad de la CRM para la cual codifica dicho gen. La acumulación de mutaciones somáticas en el ADNmit, producidas por una acción continuada de los RLO, conduciría a una serie de errores en la síntesis de los polipéptidos de la CRM; estos errores se- rían transmitidos a las células hijas durante la divi- sión mitocondrial y celular (Wickens AP, 2001)¹⁹. La consecuencia final será el desarrollo de un de- fecto en el proceso de la fosforilación oxidativa y el resultado una disminución en la síntesis de ATP. Por otro lado, el funcionamiento defectuoso de la CRM resultante de estos errores, a su vez, condicione- ría un aumento en la producción de RLO, estableciéndose un ciclo vicioso de mutaciones del ADNmit y estrés oxidativo. Además, el estrés oxida-

tivo es una causa bien establecida de muerte celular por apoptosis²⁰ y parece muy probable que las señales que regulan el envejecimiento puedan influir en la apoptosis, al mismo tiempo que el grado de ésta influiría en aquel proceso²¹. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar de forma inequívoca esta relación en los mamíferos.

En el proceso de envejecimiento se ha descrito una función mitocondrial deficiente, cuyo mecanismo se ha intentado explicar por la teoría de los RLO especificada más arriba. Según este modelo, se ha propuesto que un estrés oxidativo de tipo agudo conduciría a la muerte celular, mientras que si tal proceso fuera de desarrollo más lento, se produciría una deficiente función celular que explicaría los acontecimientos que tienen lugar en el proceso del envejecimiento. A continuación se exponen los datos objetivos que, según la información disponible en la actualidad, podrían estar implicados en la teoría mitocondrial del envejecimiento.

Funcionalismo mitocondrial en el envejecimiento

La teoría de la alteración mitocondrial en el envejecimiento, a través de la acción de los RLO, es motivo de estudio desde hace muchos años²². Los principales mecanismos propuestos lo explican por un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, debido posiblemente a una disfunción de los mecanismos de reparación y/o recambio mitocondrial²³. Sin embargo, los resultados no son siempre coincidentes. En el musculoesquelético, se ha observado una disminución significativa de la actividad de los complejos I, II y IV^{24,25} y una disminución en la utilización de oxígeno asociada a la edad que implica a sustratos ligados al NAD⁺ y al succinato²⁴⁻²⁷. Resultados similares se han obtenido con mitocondrias hepáticas²⁸⁻³⁰. Sin embargo, cuando estos estudios se llevan a cabo bajo el control de determinadas variables (actividad física, fármacos, nutrición y tabaquismo, fundamentalmente), las diferencias desaparecen³¹⁻³⁴. Por otro lado, en el envejecimiento también se ha objetivado un aumento de la peroxidación de los lípidos de las membranas, probablemente como resultado de la acción de los RLO^{32,35}. En definitiva, el papel de la disfunción de la CRM en el envejecimiento es todavía controvertido³⁶.

Estos resultados inducen a pensar que otros mecanismos, como la acción de las deshidrogenasas implicadas (por ejemplo, piruvato o glutamato deshidrogenasas), el transporte de sustratos a través de la membrana interna mitocondrial o la propia fosforilación oxidativa puedan influir en esta dis-

minución del funcionamiento mitocondrial, y no solamente un déficit en la función de los propios complejos de la CRM.

Modificaciones del ADN mitocondrial en el envejecimiento

En el envejecimiento se han descrito diversas alteraciones moleculares³⁷. El ADNmit es particularmente susceptible a los efectos mutagénicos de los radicales libres debido a sus características:

1. Localización dentro de la matriz mitocondrial.
2. Carencia de histonas protectoras.
3. Pobreza de sus mecanismos de reparación.
4. Su alta tasa de mutación espontánea.

Se ha observado una asociación entre la cantidad de alteraciones en el ADNmit y el proceso de envejecimiento³⁸. En concreto, la llamada delección "común" de 5 kilobases aumenta con la edad en el musculoesquelético^{39,40}, hígado⁴¹ y otros tejidos⁴². La cuantificación de esta delección en músculo sugiere que menos de 1/5.000 moléculas de ADNmit están afectadas, y siempre menos del 0,5% del total de genomas mitocondriales se encuentran delecionados en diferentes áreas del cerebro⁴³. Con la edad también se acumulan otras delecciones^{44,45} o mutaciones puntuales⁴⁶, y se ha sugerido que podrían contribuir a la afección funcional. No obstante, es difícil pensar que estos bajos valores de moléculas alteradas, en general menos del 1-2% del ADNmit, puedan llegar a comprometer por sí solos la función mitocondrial.

Sin embargo, la acumulación de mutaciones en el ADNmt podría resultar en cambios cualitativos o cuantitativos en los productos codificados por los genes implicados. Las mutaciones, por sí mismas, podrían conferir una segregación ventajosa a las moléculas mutadas³⁷. En ratas se ha comprobado que la concentración de ARN mitocondrial disminuye con la edad en el cerebro y el corazón debido a una disminución de la tasa de transcripción (RNAm/ADNmit). En humanos, en el musculoesquelético se han hallado reordenamientos del ADNmit, un aumento en el contenido de ADNmit y una disminución de la actividad de transcripción⁴⁷, mientras que en el cerebro no se han objetivado alteraciones estructurales del ADNmit pero sí el resto de alteraciones mencionadas⁴⁸. En general, los hallazgos son menos homogéneos en el musculoesquelético que en el resto de tejidos, probablemente debido a que en un mismo individuo todos los cambios asociados con la edad se expresan de dis-

tinta manera según el tejido^{34,48,49}. Se ha sugerido que la disminución de la tasa de transcripción puede estar relacionada con la caída de los valores de ATP, lo que a su vez estaría causado por un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial inducida por el estrés oxidativo. Los valores de ADNmt podrían aumentar con la edad para compensar ese efecto con la finalidad, en última instancia, de mantener la actividad de los complejos de la CRM dentro de los límites de la normalidad^{48,50}.

La influencia en los resultados de los factores antes mencionados (actividad física, tóxicos, fármacos, nutrición) y la presencia de alteraciones mitocondriales en otros procesos distintos del envejecimiento (por ejemplo, miopatías inflamatorias⁵¹⁻⁵³) hacen pensar que los cambios en el metabolismo mitocondrial asociados con la edad, al menos en el músculo, no constituyen la causa del envejecimiento, sino que podrían ser la consecuencia de éste. Por el contrario, existe evidencia contrastada de una estrecha relación entre la producción de RLO y el proceso del envejecimiento^{6,54,55}. Los estudios al respecto en una gran variedad de especies de animales muestran una relación inversa entre la esperanza de vida y la actividad del metabolismo basal, la producción mitocondrial y la producción de superóxido. Todo ello sugiere que los animales con un metabolismo basal más acelerado producen mayor cantidad de RLO y tienen una esperanza de vida más corta.

Conclusión

El envejecimiento es un proceso multifactorial cuyas causas específicas no se conocen. Se trata de un proceso biológico inevitable asociado a una degeneración gradual de la función tisular. Este declinar se hace más evidente en cerebro y músculo, órganos que tienen requerimientos energéticos elevados, por lo que son altamente dependientes de la fosforilación oxidativa. Así, no es de extrañar la hipótesis de que la mitocondria, principal proveedora de ATP, pueda estar implicada, directa o indirectamente, en el proceso de envejecimiento y, de hecho, se han asociado a este proceso cambios en la estructura y función mitocondrial, así como alteraciones en su ADN. Una pérdida de la capacidad mitocondrial de producción de ATP, de forma temporal o mantenida, podría tener un gran impacto en la fidelidad de las defensas celulares y los procesos de reparación, lo que podría resultar en un incremento de la tasa de mutación, una acumulación de macromoléculas celulares no funcionales y una capacidad

disminuida para responder a diferentes tipos de estrés. La alteración de estos procesos sería uno de los factores que contribuiría al deterioro general del organismo característico del proceso de envejecimiento. Esta probable asociación entre alteración mitocondrial y deterioro se basa en la evidencia de un declive de la función de la CRM asociada a la edad y de ciertas alteraciones en el ADNmit. No obstante, los trabajos realizados en este campo presentan, en ocasiones, resultados de signo diverso cuya interpretación ahonda en la controversia de si la afectación mitocondrial es causa o consecuencia del hecho de envejecer. Por consiguiente, queda todavía sin contestar la pregunta central de toda esta cuestión, es decir, hasta qué punto los procesos morbosos que aparecen con la edad son debidos a enfermedad y hasta qué punto a lo que se ha venido llamando el propio proceso de envejecimiento. Esta pregunta queda abierta a la investigación del presente siglo⁵⁶.

Bibliografía

1. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10771-8.
2. Shigenaga MK, Ames BN. Oxidants and mitochondrial decay in aging. *Natural oxidants in human health and disease*. Academic Press Inc., 1994.
3. Grimley Evans J. Ageing and medicine. *J Intern Med* 2000;247: 159-67.
4. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78: 7124-8.
5. Ballester M. *Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico*. Med Clin (Barc) 1996;107:509-15.
6. Knight JA. Free Radicals: Their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci* 1998;28:331-46.
7. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1-14.
8. Rice-Evans C, Bruckdorfer KR. Free radicals lipoproteins and cardiovascular dysfunction. *Mol Aspects Med* 1992;13:1-111.
9. Degli Esposti M. Measuring mitochondrial reactive oxygen species. *Methods* 2002;26:335-40.
10. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366:53-67.
11. Nijtmans LGJ, Artal Sanz M, Grivell LA, Coates PJ. The mitochondrial PBH complex: roles in mitochondrial respiratory complex assembly, ageing and degenerative disease. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59:143-55.
12. Lee HC, Wei YH. Role of mitochondria in human aging. *J Biomed Sci* 1997;4:319-26.
13. Finkel T, Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408:239-47.
14. Benzi G, Moretti A. Age and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. *Free Rad Biol Med* 1995;19:77-101.
15. Papa S, Skulachev VP. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol Cel Biochem* 1997;174:305-19.
16. Cardellach F, Martí MJ, Fernández-Solá J, Marín C, Hoek JD, Tolosa E, et al. Mitochondrial respiratory chain activity in skeletal muscle from patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:2258-62.
17. Schapira AH, Gu M, Taanman JW, Tabrizi SJ, Seaton T, Cleeter M, et al. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(Suppl 1):S89-S98.

18. Chinnery PF, Samuels DC, Elson J, Turnbull DM. Accumulation of mitochondrial DNA mutations in ageing, cancer, and mitochondrial disease: is there a common mechanism? *Lancet* 2002;360:1323-5.
19. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001;128:379-91.
20. Skulachev VP. Why are mitochondria involved in apoptosis? Permeability transition pores and apoptosis as selective mechanisms to eliminate superoxide-producing mitochondria and cell. *FEBS Lett* 1996;397:7-10.
21. Zhang Y, Herman B. Ageing and apoptosis. *Mech Ageing Dev* 2002;123:811-7.
22. Hansford RG. Bioenergetics in aging. *Biochim Biophys Acta* 1983;726:41-80.
23. Corbisié P, Remacle J. Involvement of mitochondria in cell degeneration. *Eur J Cell Biol* 1990;51:173-82.
24. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiration chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1989;1:637-9.
25. Boffoli D, Scacco SC, Vergari R, Solarino G, Santacroce G, Papa S. Decline with age of the respiratory chain activity in human skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1994;1226:73-82.
26. Cardellach F, Galofré J, Cussó R, Urbano-Márquez A. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiration chain function with ageing. *Lancet* 1989;2:44-5.
27. Taylor DJ, Kemp GJ, Thompson CH, Radda GK. Ageing: effects on oxidative function of skeletal muscle in vivo. *Mol Cel Biochem* 1997;174:321-4.
28. Kim JH, Woldgiorgis G, Elson CE, Shargo E. Age-related changes in respiration coupled to phosphorylation. I. Hepatic mitochondria. *Mech Ageing Dev* 1988;46:263-77.
29. Yen TC, Chen KL, King SH, Weh SH, Wei YH. Liver mitochondrial respiratory functions decline with age. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:994-1003.
30. Yen TC, Chen YS, King KL, Yeh SH, Wei YH. Liver mitochondrial respiratory functions decline with age. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:994-1003.
31. Barrientos A, Casademont J, Rötig A, Miró O, Urbano-Márquez A, Rustin P, et al. Absence of relationship between the level of electron transport chain activities and ageing in skeletal muscle. *Biochim Biophys Res Commun* 1996;229:536-9.
32. Miró O, Alonso JR, Jarreta D, Casademont J, Urbano-Márquez A, Cardellach F. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes. *Carcinogenesis* 1999;20:1331-6.
33. Chretien D, Gallego J, Barrientos A, Casademont J, Cardellach F, Munnich A, et al. Biochemical parameters for the diagnosis of mitochondrial respiratory chain deficiency in humans, and their lack of age-related changes. *Biochem J* 1998;329:249-54.
34. Barrientos A, Casademont J, Rustin P, Cardellach F. Biochemical aspects of ageing of skeletal muscle injuries. En: Preedy VR, Peters TJ, editors. *Skeletal muscle: pathology, diagnosis and management of disease*. London, San Francisco: Greenwich Medical Media, 2002.
35. Miró O, Casademont J, Casals E, Perea M, Urbano-Márquez A, Rustin P, et al. Aging is associated with increased lipid peroxidation in human hearts, but not with mitochondrial respiratory chain enzyme defects. *Cardiovasc Res* 2000;47:624-31.
36. Brierley EJ, Johnson MA, James OFW, Turnbull DM. Mitochondrial involvement in the ageing process. Facts and controversies. *Mol Cel Biochem* 1997;174:325-8.
37. Attardi G. Role of mitochondrial DNA in human aging. *Mitochondrion* 2002;2:27-37.
38. Miquel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr* 1991;12:99-117.
39. Cooper JM, Mann VM, Schapira AHV. Analyses of mitochondrial respiratory chain function and mitochondrial DNA deletion in human skeletal muscle: effect of ageing. *J Neurol Sci* 1992;113:91-8.
40. Cortopassi GA, Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older humans. *Nucleic Acids Res* 1990;18:6927-33.
41. Yen TC, Su JH, King KL, Wei YH. Age associated 5 kb deletion in human liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:124-31.
42. Cortopassi GA, Shibata D, Soong N-W, Arnheim N. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89:7370-4.
43. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott M, Shoffner J, Beal M, Wallace D. Mitochondrial DNA deletions in human brain: regional variability and increase with advanced age. *Nat Genet* 1992;2:324-9.
44. Hattori K, Tanaka M, Sugiyama, et al. Age-dependent increase in deleted mitochondrial DNA in the human heart: possible contributory factor to presbycardia. *Am Heart J* 1991;121:1735-42.
45. Katayama M, Tanaka M, Yamamoto H, Ohbayashi T, Nimura Y, Ozawa T. Deleted mitochondrial DNA in skeletal muscle of aged individuals. *Biochem International* 1991;25:47-56.
46. Zhang CH, Linnane AW, Nagley P. Occurrence of a particular base substitution (3243 A to G) in mitochondrial DNA of tissues of ageing humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;2:1104-10.
47. Barrientos A, Casademont J, Cardellach F, Ardite E, Estivill X, Urbano-Márquez A, et al. Qualitative and quantitative changes in skeletal muscle mtDNA and expression of mitochondrial-encoded genes in the human aging process. *Biochem Mol Med* 1997;62:165-71.
48. Barrientos A, Casademont J, Cardellach F, Estivill X, Urbano-Márquez A, Nunes V. Reduced steady-state levels of mitochondrial RNA increased mitochondrial DNA amount in human brain with aging. *Mol Brain Res* 1997;52:284-9.
49. Gadaleta MN, Petruzzella V, Renis M, Fracasso F, Cantatore P. Reduced transcription of mitochondrial DNA in the senescent rat. Tissue dependence and effect of acetyl-L-carnitine. *Eur J Biochem* 1990;187:501-6.
50. Gadaleta MN, Rainaldi G, Lezza AMS, Milella F, Fracasso F, Cantatore P. Mitochondrial DNA copy number and mitochondrial DNA deletion in adult and senescent rats. *Mut Res* 1992;181-93.
51. Casademont J, Grau JM, Miró O, Coll-Vinent B, Cardellach F, Montoya J, et al. Relación entre anomalías mitocondriales musculares y procesos inflamatorios y envejecimiento. *Neurología* 1993;8:384-5.
52. Grau JM, Casademont J, Coll-Vinent B, Miró O, Cardellach F, Urbano-Márquez A. Muscle mitochondrial abnormalities. Ageing, inflammation or both? *Clin Neuropathol* 1994;13:341.
53. Grau JM, Casademont J, Cardellach F, Fernández-Solá J. Aging and muscle mitochondrial abnormalities. *Ann Neurol* 1995;38:274-5.
54. Knight JA. Free radicals, antioxidants, aging and disease. American Association for Clinical Chemistry Inc., 1999.
55. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci* 2000; 25:502-8.
56. Holiday R. Ageing research in the next century. *Biogerontology* 2000;1:97-101.