

El daño oxidativo al ADN mitocondrial aumenta en función de la velocidad del envejecimiento

Vocalía de la Sección Biológica de la SEGG.

La teoría de los radicales libres (1) es la que más apoyos tiene actualmente entre las distintas teorías del envejecimiento, especialmente cuando se refiere a los radicales de origen mitocondrial (2). Los estudios previos de distintos autores están de acuerdo en que la intensidad de producción de radicales libres es mejor en las especies longevas que en las que muestran un envejecimiento rápido (3, 4). Por otra parte, está claro que el ADN mitocondrial acumula mutaciones estables con la edad.

La causa de estas mutaciones podría ser, al menos en parte, la producción endógena por la mitocondria de radicales libres. En apoyo de esto existían algunas observaciones puntuales en hígado que sugerían que el ADN mitocondrial tiene niveles mayores de daño oxidativo que el nuclear (5), aspecto que últimamente se había puesto en duda. Sin embargo, un reciente estudio muy exhaustivo realizado por el equipo del Dr. Barja (6) muestra la realidad del hecho mencionado tanto en el corazón como en el cerebro (órganos post-mitóticos vitales) de ocho especies distintas de mamíferos. Esto está de acuerdo con la localización del ADN mitocondrial cerca de la principal fuente de radicales libres de la célula sana, la membrana mitocondrial interna. Esta investigación aporta otra información importante: el grado de daño oxidativo al ADN mitocondrial medido como 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina está inversamente correlacionado con la longevidad máxima de las especies estudiadas, cosa que no ocurre en el caso del ADN nuclear (6). Así, el envejecimiento lento de las especies longevas (incluido el hombre) podría deberse a que su lenta producción de radicales libres determina una baja intensidad de ataque oxidativo al ADN

mitocondrial, lo que puede explicar su lenta acumulación de mutaciones mitocondriales. Datos recientes no publicados del mismo laboratorio muestran que la restricción calórica, la única manipulación experimental que es capaz de enlentecer el envejecimiento, también hace descender tanto la producción mitocondrial de radicales libres como el daño oxidativo al ADN mitocondrial.

Esto sugiere que la producción mitocondrial de radicales y su impacto en el ADN de estas organelas pueden estar implicados en la determinación de la velocidad del envejecimiento tanto al comparar distintas especies animales como dentro de una misma especie tras la restricción calórica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
2. Harman D. The biological clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1956;20:145-7.
3. Barja G. Mitochondrial Free Radical Generation: Sites of production in states 4 and 3, organ specificity and relationship with aging rate. *J Bioenerg Biomembr* 1999;31:347-66.
4. Sohal RS, Weindrich R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996;273:59-63.
5. Richter CH, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85: 6465-7.
6. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB Journal* 2999;14:312-8.