



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

PROCESO DE ENVEJECIMIENTO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O   D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CHRISTIAN MARGARIT RAMIREZ

TUTORA: C.D. LILA ARELI DOMINGUEZ SANDOVAL



MÉXICO, D.F.

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a mi familia y a mis amigos porque esto lo logramos juntos.

# ÍNDICE

Introducción	5
1. Alteraciones relacionadas con el envejecimiento	6
2. Teorías del envejecimiento	10
2.1 Teorías biológicas	10
2.2 Teorías químicas	13
3. Teoría del envejecimiento por radicales libres	15
3.1 Reacciones de radicales libres	18
3.2 Daño al ADN y envejecimiento	19
3.3 Aplicaciones de la teoría del envejecimiento por radicales libres	20
3.4 Lipofuscina	22
4. Teorías de la función mitocondrial y el envejecimiento	23
4.1 Teoría del “desenganchamiento para sobrevivir”	24
4.2 Envejecimiento del músculo (deterioro del ADN mitocondrial)	27

5. Las chaperonas en el proceso de envejecimiento	28
5.1 Producción de las HSP por las células	28
5.2 Presencia de las chaperonas moleculares en el envejecimiento	30
5.3 Chaperonas en la organización celular	31
5.4 Teoría del envejecimiento de los enlaces débiles	34
6. Recomendaciones para retrasar el proceso de envejecimiento	35
6.1 Restricción calórica (RC)	35
6.2 Antioxidantes	37
6.3 Recomendaciones antioxidantes	40
6.4 Tratamiento con Acetilcarnitina	40
7. Conclusiones	41
8. Referencias	42

## **Introducción**

El envejecimiento se puede definir como el deterioro que sufre la función de un organismo con el tiempo. Es considerado como un fenómeno normal que ocurre en todos los seres vivos y que está asociado con el aumento en la incidencia y severidad de las enfermedades, accidentes y estrés.

Desde el punto de vista fisiológico el envejecimiento puede describirse como la constricción de la reserva homeostática de todos los sistemas orgánicos. Esta declinación que a menudo se le conoce como homeostenosis es manifiesta a partir de la tercera década de vida y es gradual y progresiva, aunque la velocidad y la extensión de la declinación varían en cada persona.<sup>13</sup>

Con el envejecimiento de la población, la medicina geriátrica y gerontológica han experimentado un considerable incremento en la práctica médica diaria. En el siguiente trabajo se tratan temas de gran importancia para el entendimiento del proceso de envejecimiento tales como las teorías más aceptadas, las más actuales sobre este proceso y una revisión de las principales alteraciones asociadas a la edad incluyendo algunas recomendaciones para retrasar el envejecimiento.

# 1. Alteraciones Relacionadas con el envejecimiento

## Alteraciones celulares

1) Pérdida celular.- Con el aumento de la edad se alteran numerosas funciones metabólicas celulares y conducen a la disminución del tamaño y número de células y a la atrofia de los órganos. Se produce una pérdida de células en todos los tejidos, pero es más evidente en órganos constituidos por células permanentes o dicho de otra forma irreversiblemente postmitóticas, como lo son las del encéfalo y el corazón, donde no se produce un reemplazo de las células perdidas. Las pérdidas celulares en el encéfalo son selectivas y las mayores se producen en los ganglios basales, sustancia negra e hipocampo.<sup>9</sup>

2) Alteración de los organelos.-Por lo general el retículo endoplásmico de células envejecidas está desorganizado y se pierde su estrecha relación ordinaria con los ribosomas. Los ribosomas libres están presentes en el citoplasma en números mayores de lo normal, produciéndose como resultado en la síntesis proteica. La actividad de muchas enzimas está disminuida en las células envejecidas.<sup>9</sup>

La mitocondria de las células envejecidas muestra anormalidades de tamaño, forma y crestas. Estas, junto con la disminución en los niveles de citocromo C reductasa, disminuye la eficiencia en la producción de energía.<sup>9</sup>

El aumento en la tasa de desdoblamiento de organelos en las células envejecidas se asocia con la presencia de un incremento en el número de vacuolas fagolisosómicas en las células y el depósito de Lipofuscina.<sup>9</sup>

Por lo regular las estructuras citoplasmáticas especializadas son anormales en las células envejecidas. Las miofibrillas de células musculares muestran disminución en la contractilidad. Las células nerviosas presentan disminución en la síntesis de acetilcolina. El funcionamiento deficiente de los microfilamentos citoesqueléticos en los

macrófagos produce una deficiencia en la fagocitosis. Los receptores hormonales en la superficie celular se vuelven anormales, ocasionando acción ineficiente de hormonas como la insulina.<sup>9</sup>

3) Anormalidades del ADN.- Las anormalidades del ADN son comunes en las células envejecidas y son principalmente el resultado de una insuficiencia progresiva de los mecanismos reparadores de ADN celular. Sin embargo, estas anormalidades también se producen, casi siempre, en células normales y su reparación es un requerimiento vital para el mantenimiento de la célula sana. La insuficiencia en la reparación del ADN puede afectar potencialmente cualquier función celular y frecuentemente causa la muerte de la célula.<sup>9</sup>

### **Alteraciones del tejido conjuntivo**

De manera habitual, los cambios en el tejido conjuntivo se usan para medir el progreso del envejecimiento. El debilitamiento de los tejidos fibrosos, junto con el espasmo intermitente de los músculos, puede aumentar la frecuencia de divertículos en el colon. Al debilitarse las paredes abdominales y la pared pélvica se favorece a la formación de hernias y el prolapso de órganos, a través del piso pélvico.

El depósito de sustancias anormales en el tejido conjuntivo es común en la edad avanzada y hace difícil de separación entre el simple envejecimiento y la enfermedad. La calcificación de la capa media en las arterias musculares es común.<sup>9</sup>

### **Alteraciones del tejido elástico**

Las alteraciones en este tejido producen una falta de elasticidad y arrugamiento de la piel. Esto sucede primero en las regiones del cuerpo expuestas a la luz solar, principalmente la cara, lo cual sugiere que las alteraciones de envejecimiento en las fibras elásticas son aceleradas por ésta.<sup>9</sup>



La pérdida de elasticidad en las arterias grandes como la aorta, provoca disminución en su distensibilidad. La presión sistólica aumenta con la edad debido en parte a la disminución de la capacidad aórtica para acomodar el gasto cardiaco. La pérdida de tejido elástico en los pulmones se asocia con la destrucción y dilatación de los alveolos (enfisema senil). Ésta alteración no suele ser suficientemente intensa para ocasionar disfunción pulmonar.<sup>9</sup>

### **Alteraciones en el cartílago y el hueso**

Los cambios en el cartílago producen erosiones y fibrilaciones. El resultado final es la osteoartritis.

La osteoartritis es más común en las articulaciones que tienen carga de peso como en la columna vertebral y las extremidades inferiores, lo cual sugiere que el uso y desgaste son un factor agravante.<sup>9</sup>

La pérdida de hueso (osteoporosis) también es una manifestación del envejecimiento, quizá por causa indirecta de la disminución de la actividad muscular. Se caracteriza pérdida tanto de la matriz ósea como de minerales, con adelgazamiento de los huesos como resultado. La compresión de las vértebras produce una disminución de la estatura total. La osteoporosis en los huesos largos predispone a fracturas, en particular en el cuello del fémur. Finalmente diremos que la osteoporosis es más común en mujeres postmenopáusicas por la carencia de actividad anabólica de los estrógenos y que la falta de ejercicio físico acelera la iniciación y progresión de la enfermedad.<sup>9</sup>

## Alteraciones y trastornos tisulares asociados con el envejecimiento<sup>9</sup>

Tejido	Alteraciones del envejecimiento	Enfermedades que se producen con mayor frecuencia
Piel	Atrofia, elastosis dérmica, pérdida de elasticidad, resequedad	Queratosis actínica y seborreica, carcinoma, melanoma
Corazón	Atrofia miocárdica, amiloidosis, depósito de Lipofuscina, calcificación valvular, fibrosis endocárdica	Enfermedad cardíaca isquémica, estenosis valvular aórtica
Arterias	Calcificación de la capa media, pérdida de fibras elásticas	Ateroesclerosis, hipertensión
pulmones	Enfisema senil, disminución de la actividad ciliar bronquial	Carcinoma broncogénico
Encéfalo	Atrofia cortical, depósito de Lipofuscina y amiloidosis	Hematoma subdural, EA, enfermedad de parkinson, enfermedades vasculares cerebrales
Hueso	Osteoporosis	Fracturas, colapso vertebral
Articulaciones	Degeneración del cartilago	Osteoartritis
Riñones	Engrosamiento de la membrana basal glomerular y amiloidosis	Esclerosis glomerular
Próstata	Hiperplasia	Obstrucción urinaria, carcinoma
Testículos	Atrofia	***
Ovarios	Atrofia	Carcinoma
Útero	Atrofia endometrial, pólipos endometriales y endocervicales	Carcinoma endometrial; prolapso uterino
Vagina	Atrofia y resequedad del epitelio	***
Mamas	Atrofia, fibrosis, ectasia de conductos	Diverticulosis del colon, adenoma de colon, carcinoma de estomago y de colon
Vías gastrointestinales	***	Carcinoma, diabetes mellitus
Páncreas	Atrofia, fibrosis	Catarata
Ojos	Presbiopía	Otoesclerosis

## **2. Teorías del envejecimiento**

### **Clasificación**

Las teorías del envejecimiento pueden dividirse en dos grupos principalmente: Biológicas y químicas.

### **2.1 Teorías biológicas**

Las teorías biológicas tratan el envejecimiento como un acontecimiento genéticamente controlado, determinado por la expresión o la represión programadas de la información genética. La vejez y la muerte se contemplan como el estado final orquestado a partir del nacimiento, crecimiento, maduración y reproducción. La apoptosis e involución del timo son ejemplos de acontecimientos genéticamente programados en el plano celular y orgánico más comunes, y la declinación de los sistemas reproductor, neuroendocrino e inmunitario se puede considerar, dentro de un amplio contexto, como la actuación de un reloj biológico que afecta a las funciones integradas de un organismo.<sup>1</sup>

Las teorías biológicas atribuyen las diferencias en el periodo de vida a las discrepancias genéticas que existen entre las especies, pero también proporcionan una explicación para comprobar la existencia de un componente genético de longevidad dentro de las especies, por ejemplo en las familias longevas. Las diferencias del período de vida entre las especies se han relacionado estrechamente con la eficacia de los mecanismos reparadores del ADN (fig.1). Las especies más longevas son aquellas que tienen los mecanismos reparadores de ADN más efectivos. Numerosos casos de envejecimiento acelerado (progeria) confirman la importancia de la genética y del mantenimiento de la integridad del genoma durante el envejecimiento.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que las células cultivadas fuera del cuerpo sólo se dividen un número determinado de veces y después dejan de hacerlo. El número de divisiones es proporcional a la edad del donante y a la esperanza de vida de distintas especies de las que estas células proceden. Estas evidencias proporcionan pruebas de peso que apoyan la hipótesis de que el cese de la mitosis es un acontecimiento normal genéticamente programado.<sup>8</sup>

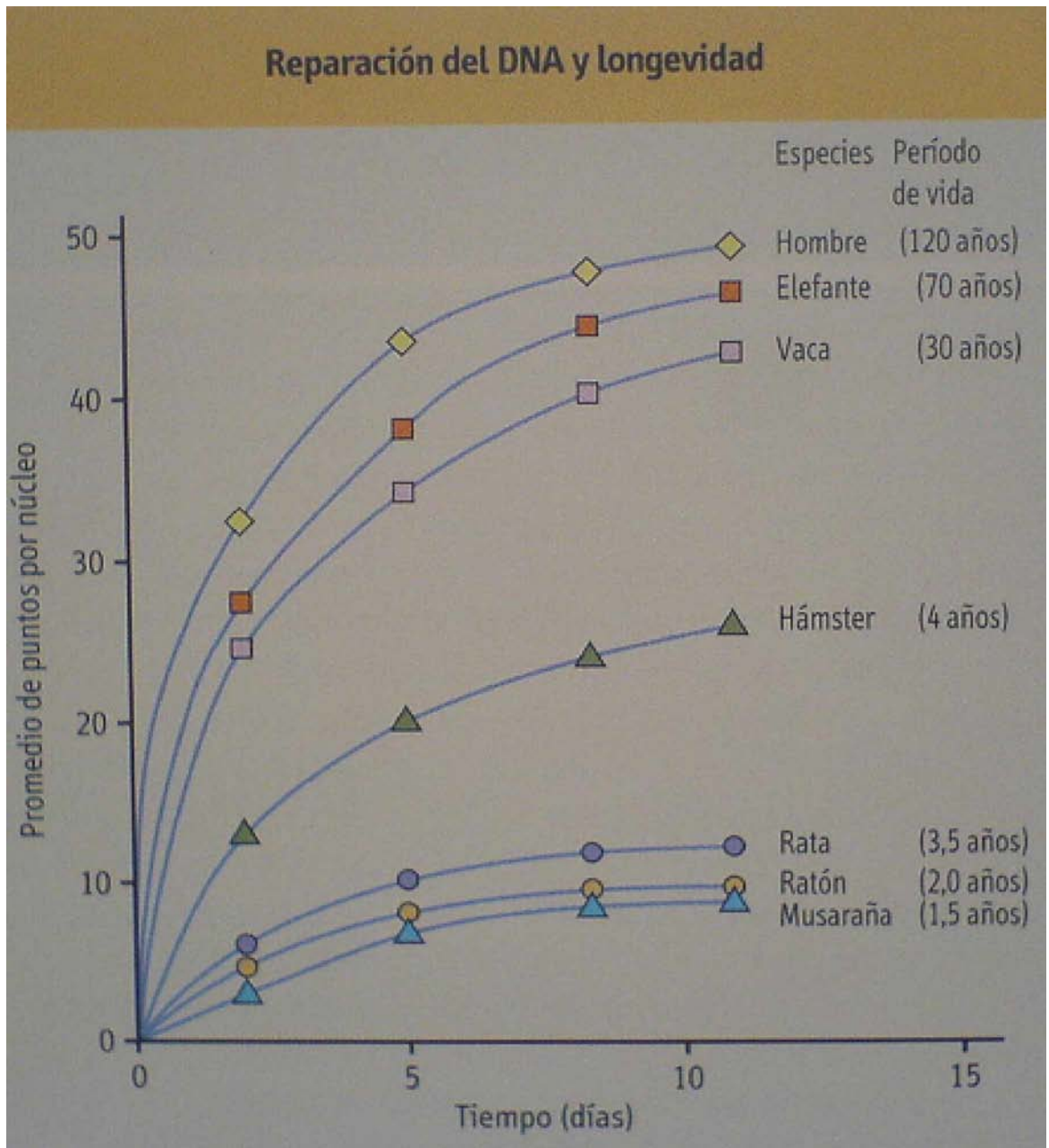


Fig. 1 Relación entre la capacidad de reparación de ADN y la longevidad<sup>1</sup>

## **Límite de Hayflick (La replicación en la senectud)**

Las células diferenciadas de los animales más evolucionados experimentan solamente un número limitado de divisiones (duplicación de la población) en los cultivos tisulares, a no ser que sufran transformaciones o sean infectadas por determinados virus. El número de divisiones celulares potenciales es más alto en los animales de periodo de vida largo, lo que sugiere la existencia de una relación entre el potencial de división celular y la longevidad. Los fibroblastos del recién nacido humano se dividen alrededor de 60 veces, a partir de las cuales entran en un estado en el que no hay división. Las células de los donantes jóvenes tienen mayor capacidad de replicación y mayor número de divisiones celulares en los medios de cultivo, pero en cada generación disminuye el número de células que se dividen. La limitación de la capacidad de duplicación, descrita por el Dr. Leonard Hayflick, se conoce como límite de Hayflick. La importancia de este límite en el envejecimiento humano objeto de discusión es que algunas células humanas mantienen cierta capacidad replicativa incluso en edad avanzada, y los grandes tejidos como los músculos y nervios, son en gran parte postmitóticos, es decir no se dividen activamente. Sin embargo los cambios en el metabolismo y en la morfología de las células senescentes, su sensibilidad a las hormonas y su capacidad sintetizadora y degradadora, por ejemplo en los sistemas endotelial e inmunitario, pueden afectar a nuestra adaptabilidad y susceptibilidad a las enfermedades propias de la edad limitando nuestro periodo de vida.<sup>1</sup>

## **Los telómeros (un reloj del envejecimiento)**

Los telómeros son secuencias repetidas de los extremos del ADN cromosómico, son típicamente miles de copias de ADN repetitivo, como altamente redundante TTAGGG en humanos. La ADN polimerasa requiere un molde de doble hebra para la biosíntesis del ADN. Durante la replicación normal del ADN, los cebadores de ARN del extremo 5' del molde sirven para iniciar la síntesis de l ADN. Sin embargo, en los extremos de los

cromosomas la síntesis de ADN está restringida porque no existen secuencias más allá para la fijación de la ADN primasa. Por consiguiente cada replicación de cromosomas resultará en un acortamiento del cromosoma. La enzima telomerasa es una transcriptasa inversa que contiene un ARN con una secuencia complementaria al telómero de ADN. Su función es mantener la longitud de los telómeros en el extremo 3' de los cromosomas. La telomerasa se encuentra en los tejidos fetales, en las células germinales adultas y en células tumorales, pero las células somáticas de los organismos pluricelulares pierden actividad telomerasa. Esto ha conducido a la hipótesis de que el acortamiento del telómero puede contribuir al límite de Hayflick y también de esta forma al envejecimiento de los organismos pluricelulares. EL aumento en de la expresión de telomerasa en las células humanas produce telómeros elongados y aumenta la longevidad de las células al menos en 20 duplicaciones. Las células de individuos con enfermedades de envejecimiento prematuro (progeria) también tienen telómeros cortos. Por el contrario las células del cáncer, que son inmortales expresan una gran actividad telomerasa. Todas estas observaciones sugieren que la disminución de la longitud de los telómeros está asociada con la senectud celular y el envejecimiento.<sup>1</sup>

## **2.2 Teorías químicas**

Las teorías químicas del envejecimiento lo tratan como un proceso somático resultado de la acumulación de múltiples deterioros en las biomoléculas. En un extremo, la teoría del error-catástrofe propone que la vejez es el resultado de los errores acumulados en la máquina de replicación, reparación, transcripción y transporte de la información genética. Con el tiempo, los errores de las enzimas esenciales y más importantes, como las polimerasas del ADN y ARN o las enzimas implicadas en la síntesis y recambio de las proteínas, afectan gradualmente la fidelidad de la expresión de la información genética y permiten la acumulación de proteínas alteradas. La propagación de los

errores y la resultante acumulación de macromoléculas disfuncionales conducen finalmente al colapso del sistema. Coinciden con esta teoría que las cantidades crecientes de enzimas (inmunológicamente detectables aunque funcionalmente inactivas por estar desnaturalizadas o modificadas) se acumulan en función de la edad.<sup>1</sup>

La mayoría de teorías químicas del envejecimiento consideran la edad como el resultado de modificaciones químicas (no enzimáticas), crónicamente acumuladas o del deterioro de todas las biomoléculas. Lo mismo que la oxidación, la erosión, la acumulación de los daños con la edad afecta gradualmente a la función. Este deterioro es más evidente en las proteínas de los tejidos de larga vida, como el cristalino y el colágeno extracelular, que con la edad van almacenando modificaciones químicas. El color pardo observado en estos tejidos frecuentemente se debe a la formación de numerosos compuestos conjugados que absorben la región rojo-amarilla del espectro. Así mismo se produce una alteración química de la integridad del genoma, pero es más difícil de cuantificar por la eficacia de los procesos reparativos que escinden y reparan los nucleótidos modificados.<sup>1</sup>

Las teorías del envejecimiento de los sistemas orgánicos incorporan aspectos nuevos a las teorías anteriores. Estas teorías atribuyen el envejecimiento al fracaso de los sistemas integradores, como el sistema inmunitario, neurológico, endocrino y circulatorio. Estas teorías no asignan una causa específica e integran teorías biológicas y químicas, aceptando la contribución genética y medioambiental al envejecimiento.<sup>1</sup>

### **3. Teoría del envejecimiento por radicales libres**

La teoría química más aceptada es la del envejecimiento por radicales libres (TERL). Esta teoría surgió en 1954 de una considerando el fenómeno de envejecimiento a partir de la premisa que propone que un proceso común, simple y modificable por factores ambientales y genéticos era responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos.<sup>2</sup>

La TERL postula que un proceso común es el comienzo de las reacciones por radicales libres y el ritmo de iniciación depende de factores genéticos y ambientales. Estas reacciones de alguna manera iniciadas pueden ser responsables del progresivo deterioro de los sistemas biológicos con el tiempo por su habilidad inherente de producir cambio al azar. Esta teoría fue expandida de 1972 a 1983 con la sugerencia de que el periodo de vida de los organismos que cuentan con mitocondrias estaba ampliamente determinado por la cantidad de acumulación de daño mitocondrial infringido por los radicales libres durante toda la vida y que iba aumentando progresivamente con la edad surgiendo de las mitocondrias durante el metabolismo normal.<sup>2</sup>

Esta teoría considera al envejecimiento como el resultado de la acumulación de lesiones oxidativas en biomoléculas del ADN y ARN, proteínas, lípidos y glucoconjugados. Desde este punto de vista de la TERL, los organismos de vida larga tienen los menores índices de producción de Especies Reactivas de Oxígeno, mejores defensas antioxidantes y mejores procesos de reparación y recambio. Aunque generalmente se considera una teoría química, la TERL no ignora la importancia que tienen la genética y la biología en la limitación de la producción de especies reactivas de oxígeno, y en los mecanismos antioxidantes y reparativos. También tiene coincidencias con otras teorías del envejecimiento como la teoría del índice de vida, ya que el índice de generación de ERO se considera una función del índice total y de la cantidad de oxígeno consumido, y también con la teoría de los enlaces covalentes, porque algunos productos de las ERO dañan las proteínas con enlaces covalentes. Finalmente, como hipótesis química, la



TERL no excluye los daños químicos acumulativos, independientemente de las ERO, como las reacciones de racemización, desamidación y alquilación. Pero se insiste en las ERO como la principal causa del daño y envejecimiento.<sup>1</sup>

La TERL es favorecida por la relación inversa entre el índice del metabolismo basal (tasa de consumo de oxígeno por unidad de peso) y la duración de la vida máxima de los mamíferos, así como por la evidencia del aumento del deterioro oxidativo de las proteínas con la edad. Las proteínas expuestas a las ERO sufren una oxidación desaminativa de las cadenas laterales de lisinas y argininas lo que produce glutámico y semialdehído del ácido aminoadípico, respectivamente, que poseen un grupo carbonilo. El nivel estacionario de los grupos carbonilo de las proteínas intracelulares aumenta logarítmicamente con la edad, en una relación inversamente proporcional a la duración de vida de las especies. El grado de carbonilo en proteínas es más elevado en los fibroblastos de pacientes con síndrome de Werner o síndrome de Hutchinson-Gilford, en comparación con los sujetos de edad semejante. Concentraciones similares de proteínas con carbonilos también están presentes en los tejidos de ratas viejas y de humanos ancianos, por lo que se producen cambios similares a edades avanzadas en diferentes organismos, independientemente de la diferente duración de vida. Además en el colágeno cutáneo humano encontramos sulfóxido que metionina y ortotirosina productos de la oxidación de aminoácidos, que además aumentan de acuerdo con la edad (fig. 2 y fig. 3). Otras modificaciones de los aminoácidos que se encuentran en el colágeno de la piel con la edad incluyen la glucooxidación avanzada y la lipooxidación de los residuos o productos de desecho (AGE/ALE), como la carboximetilisina, la pentosidina y el D-aspartato. La tasa de acumulación de estas modificaciones depende del índice de renovación del colágeno, y está acelerada en la diabetes y en la hiperlipidemia. Se cree que el aumento de AGE/ALE en el colágeno impide su normal recambio, y contribuye al engrosamiento de las membranas basales con la edad. El aumento con la edad de los niveles de AGE/ALE en el colágeno está implicado en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes y la arterioesclerosis.<sup>1</sup>

El D-aspartato es una modificación no oxidativa de un residuo protéico que se forma por la racemización espontánea con la edad del L-aspartato, que es la forma natural del aminoácido. El recambio más rápido del colágeno de la piel, comparado con el articular conlleva un índice de acumulación menor de D-aspartato en el colágeno de la piel y, así mismo, explica la diferencia de índices de acumulación de AGE/ALE en el colágeno de la piel frente al colágeno articular. Los AGE/ALE están más altos en el cristalino, que tiene el índice más bajo del ciclo vital de las proteínas del organismo. La desamidación de la asparagina y la glutamina es otra modificación química no oxidativa que aumenta en la proteínas con la edad, y que se ha detectado principalmente en las proteínas intracelulares.<sup>1</sup>

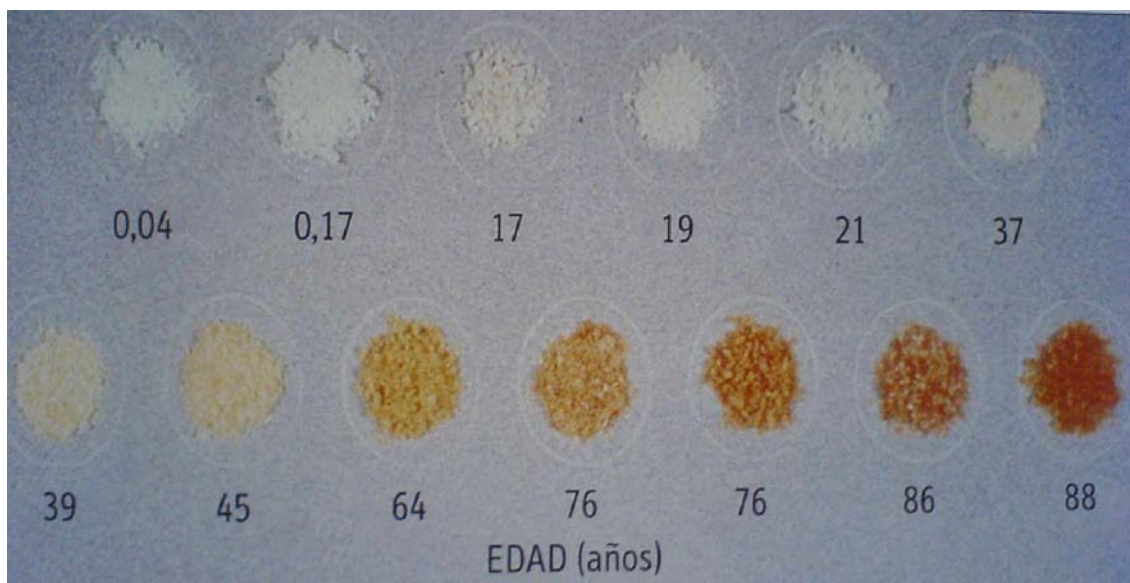
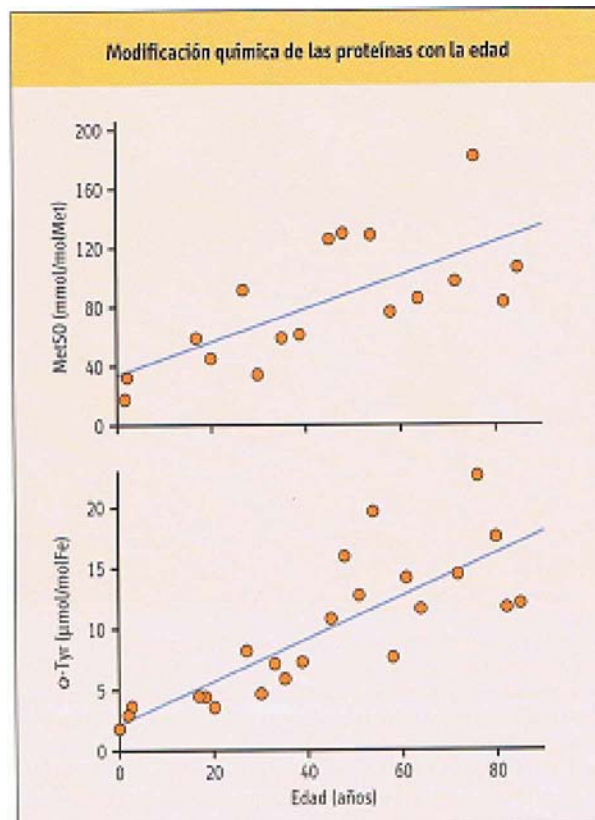


Fig. 2 Cambios en las proteínas del cristalino y del cartílago costal con la edad <sup>1</sup>



Sulfóxido de metionina

Orto-tirosina

Acumulación de productos de oxidación en colágeno y piel humana con la edad.<sup>1</sup>

### 3.1 Reacciones de radicales libres

Estas reacciones son divididas en tres etapas: 1) Iniciación 2) Propagación 3) Terminación. Como se ilustra en la figura 4 la reacción del  $O^2$ ; además la adición de un radical libre a un doble enlace. La cantidad de un compuesto convertido a productos por unidad de tiempo por una reacción de radicales libres depende de: 1) la tasa de iniciación y 2) el número de veces en que la fase de propagación se repita antes de terminar la reacción. La fase de propagación puede ser acortada por compuestos rompe cadenas. Estas son sustancias que reaccionan con los radicales libres de menor reactividad que son incapaces de propagar la reacción. El término antioxidante usualmente se refiere a compuestos rompe cadenas como la vitamina E. Más generalmente un antioxidante es una sustancia que cuando esta presente en bajas concentraciones comparadas con un sustrato oxidable, retrasan o inhiben la oxidación del sustrato pero esto lo explicaremos más adelante.<sup>2</sup>

## Oxidation of Organic Compounds by Molecular Oxygen

### Initiation



### Propagation



### Termination

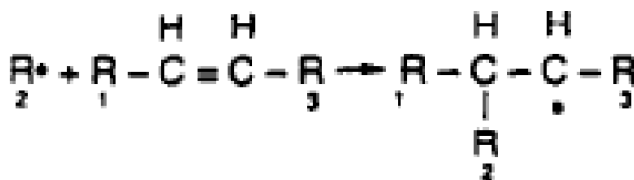


Fig.4 Reacciones de radicales libres: reacción del O<sub>2</sub> con compuestos orgánicos

### 3.2 Daño al ADN y envejecimiento

El más reactivo de los radicales libres de oxígeno es el radical OH, que reacciona rápidamente con la desoxirribosa y bases del ADN. Dos productos de este daño sirven como biomarcadores de utilidad y son el tiamina glicol y la 8- dihidroxiideoxiguanina (8-OHdG). Estas bases modificadas son eliminadas por las enzimas reparadoras de ADN. Un equilibrio en los niveles de estos productos en el ADN siempre está presente y ahora incluso pueden cuantificarse niveles menores a los nanómetros de productos generados por daño oxidativo al ADN.<sup>4</sup>

EL cáncer y el envejecimiento, las dos consecuencias biológicas más importantes pueden ser el resultado de otros tipos de daño endógeno al ADN. El daño continuo al ADN altera progresivamente la secuencia genómica como durante el envejecimiento y lleva al desarrollo de cáncer por la activación de oncogenes o por la supresión de antioncogenes. Consecuentemente la probabilidad de mutación, el desarrollo concomitante de tumores así como la reducción en el periodo de vida máximo aumenta junto con la tasa de daño al ADN.<sup>4</sup>

Con la aparente relación entre el daño al ADN y el periodo máximo de vida podemos llegar a dos conclusiones.

1.-Los agentes o procesos que incrementan la tasa de daño al ADN y disminuyen la reparación de ADN pueden acelerar la tasa de envejecimiento disminuyendo de esta manera el periodo de vida.<sup>4</sup>

2.-La tasa de daño aparentemente puede ser disminuida disminuyendo la tasa metabólica específica reduciendo la ingesta calórica, inhibiendo las especies dañinas como las ERO o incrementando la fidelidad de los mecanismos reparadores de ADN.<sup>4</sup>

### **3.3 Aplicaciones de la teoría del envejecimiento por radicales libres**

El envejecimiento es la acumulación de cambios que incrementa el riesgo de muerte. Estos cambios pueden ser atribuidos al desarrollo, defectos genéticos, al medio ambiente, a la enfermedad y al mismo proceso natural del envejecimiento. Los más grandes contribuyentes del envejecimiento después de los 28 años de edad en los países desarrollados son las reacciones químicas endógenas, las cuales colectivamente aumentan exponencialmente la posibilidad de enfermedad y muerte en edades avanzadas. Estas reacciones comprenden el proceso innato de envejecimiento. En los países desarrollados donde se dice que la calidad de vida es casi óptima la expectativa promedio de vida al nacer (EPV-N) oscila de los 76 a los 79 años.<sup>2</sup>

Finalmente diremos que esta teoría sugiere la posibilidad de que tomando algunas medidas que disminuyan la tasa de iniciación o de cadena de las reacciones de los radicales libres puede en algunos casos disminuir la tasa de reacciones que producen cambios propios del envejecimiento sin una depresión significativa del mantenimiento y la función.

### **Medidas que disminuyen la iniciación de reacciones endógenas de radicales libres.<sup>2</sup>**

- Minimizar la ingesta de componentes de la dieta que favorecen las reacciones de iniciación como el cobre, hierro manganeso, lípidos polinsaturados y aminoácidos fácilmente peroxidables como la lisina.
  - Aumentar el consumo de vegetales crucíferos como el brócoli, coliflor y calabaza, esto ayuda a minimizar la reducción / oxidación de las quinonas.
  - Consumo de algunos quelantes como el EDTA y el ácido fítico para disminuir la cantidad de elementos capaces de iniciar reacciones de radicales libres.
  - Minimizar la formación de ERO por las mitocondria
- a) Restricción calórica
  - b) Disminuir el acceso de oxígeno a áreas ricas en electrones
    - 1.- con compuestos como nitróxidos y “spin-traps”
    - 2.- Agentes bloqueadores como Fullerenes y C60
  - c) Cambio genético

## **Medidas que disminuyen la longitud de cadenas en las reacciones por radicales libres.<sup>2</sup>**

1.- Enzimas antioxidantes como la catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa

2.-Spin-traps

3.-Compuestos rompe cadenas

a) Sintéticos: Como BHT, BHA, ethoxyquin, 21-aminoesteroides etc.

b) Naturales: como alfa- tocoferol, ácido ascórbico, beta caroteno, melatonina y alfa-ácido lipóico.

### **3.4 Lipofuscina**

La lipofuscina es un pigmento fluorescente propio de la edad avanzada, y esta considerada como un acúmulo de desechos de las reacciones entre los peróxidos lipídicos y las proteínas. Ésta se acumula en forma granular en el citoplasma de las células postmitóticas, posiblemente como cuerpos residuales derivados de los lisosomas, en una tasa inversamente relacionada con la duración de la vida de las especies. Puede suponer el 10 – 15% del volumen de los cardiomiocitos y de las células neuronales a edades avanzadas, y su tasa de deposición en los cardiomiocitos en cultivo se acelera cuando el crecimiento se realiza en condiciones hiperóxicas. En las moscas la tasa de acumulación de lipofuscina varía directamente con la temperatura ambiente y la actividad, e inversamente con el periodo de vida.<sup>1</sup>

En conjunto existen numerosas modificaciones químicas oxidativas y no oxidativas que se acumulan en las proteínas con la edad. La mayoría de los trabajos de investigación se han centrado en la acumulación de modificaciones químicas lentas en las proteínas extracelulares de larga vida media; no obstante, va adquiriendo consistencia la idea de que estas reacciones también se realizan en el interior de la célula, donde las ERO se forman en las mitocondrias y en los productos intermediarios metabólicos reactivos, como el gliceraldehído-3-fosfato y el metilglioxal. La generación de estos compuestos se acelera en condiciones patológicas, como por ejemplo la deposición de placas ateromatosas en las paredes vasculares y en las enfermedades neurodegenerativas.<sup>1</sup>

#### 4. Teorías de la función mitocondrial y el envejecimiento

Durante la respiración normal más del 2% del flujo de electrones a través de la cadena transportadora de electrones (CTE), resulta en la parcial reducción del oxígeno molecular generando superóxido ( $O_2^-$ ). No obstante la idea de un “corto circuito químico-eléctrico para formar ERO (especies reactivas de oxígeno), en vez de la oxidativa reducción segura del oxígeno a agua por la citocromo oxidasa ( Babcock y Varotsis,1993), es el mecanismo de producción de radicales libres dañinos sustentando la teoría “del ritmo de vida” del envejecimiento .<sup>3</sup>

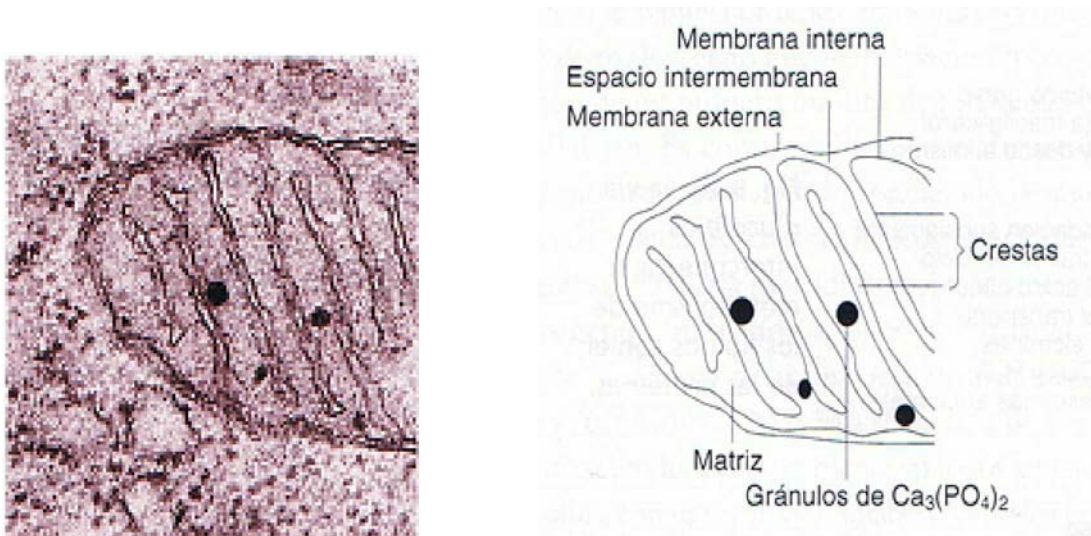


Fig. 5 Ultraestructura mitocondrial.<sup>11</sup>



#### **4.1 Teoría del “desenganchamiento para sobrevivir”**

Esta teoría del envejecimiento propone que el desenganchamiento dinámico y controlado del  $O_2$  de la respiración es importante para minimizar la producción mitocondrial de ERO en lugar de pensar que una cantidad establecida del Oxígeno consumida esta destinado a la producción de estas especies. Esta propuesta ha sido soportada por los resultados de estudios con grupos de especies en particular que han demostrado un incremento en la supervivencia (Speakman et al., 2004).<sup>3</sup>

Una atractiva consideración de esta propuesta es que la modulación del gradiente de protones de la membrana interna por proteínas “desenganchadoras”, canales iónicos y el “resbalón” de protones dentro de los complejos de la cadena transportadora de electrones son mecanismos que potencialmente pueden modular la producción crónica de ERO por la mitocondria.<sup>3</sup>

#### **Producción de ERO por la mitocondria**

El envejecimiento aumenta la producción de ERO por la cadena transportadora de electrones (CTE), los complejos I, II y III son fuentes potenciales para la generación de estas especies. Dos mecanismos se combinan para aumentar la producción de ERO en los tejidos viejos. El primero es un flujo disminuido por la CTE que incrementa la reducción de los complejos I y III principalmente favoreciendo la pérdida de electrones que genera ERO. De esta manera el flujo de electrones crea más ERO en la fase IV de la respiración, debemos tomar en cuenta que la producción de ERO durante la fase III regula el potencial de membrana que ocurre durante la fase IV.<sup>3</sup>

El incremento en la producción de ERO por la mitocondria nos conduce a tener un mayor daño oxidativo dentro de la mitocondria incluyendo la oxidación de proteínas sulfhidrilo, la per oxidación de lípidos y el daño al ADNmt.<sup>3</sup>

Los sitios dentro de la cadena transportadora de electrones que son “puntos clave” para la producción de ERO que son relevantes para el envejecimiento serán citados a continuación:

1. La NADH deshidrogenasa y las proteínas hierro-azufre dentro del complejo I son capaces de reducir directamente el oxígeno molecular para formar  $O_2^-$ .<sup>3</sup>
2. El sitio quinol (Qo) de oxidación dentro del complejo III también genera  $O_2^-$  durante la respiración normal.<sup>3</sup>
3. En contraste la citocromo oxidasa mantiene intermediarios durante la reducción del oxígeno molecular que corresponden a  $O_2^-$ , peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radicales hidroxilo (OH) previniendo la formación de ERO de una manera químicamente disfrazada.<sup>3</sup>
4. El Citocromo-ubiquinol b del complejo III es un sitio de producción de ERO. Una incrementada reducción de la cadena transportadora de electrones ocurre durante la fase 4 de la respiración, favoreciendo la fuga de electrones. El flujo de electrones a través del complejo III está regulado en parte por el potencial de la membrana interna, con incrementos en el potencial de membrana favoreciendo el incremento en la reducción del citocromo b y la producción de  $O_2^-$ .<sup>3</sup>

Con lo anterior podemos resaltar la importancia de las alteraciones en la respiración mitocondrial en la bio-energética celular y el daño oxidativo crónico durante el proceso de envejecimiento y resaltaremos el complejo III como el sitio primario para la formación de ERO.

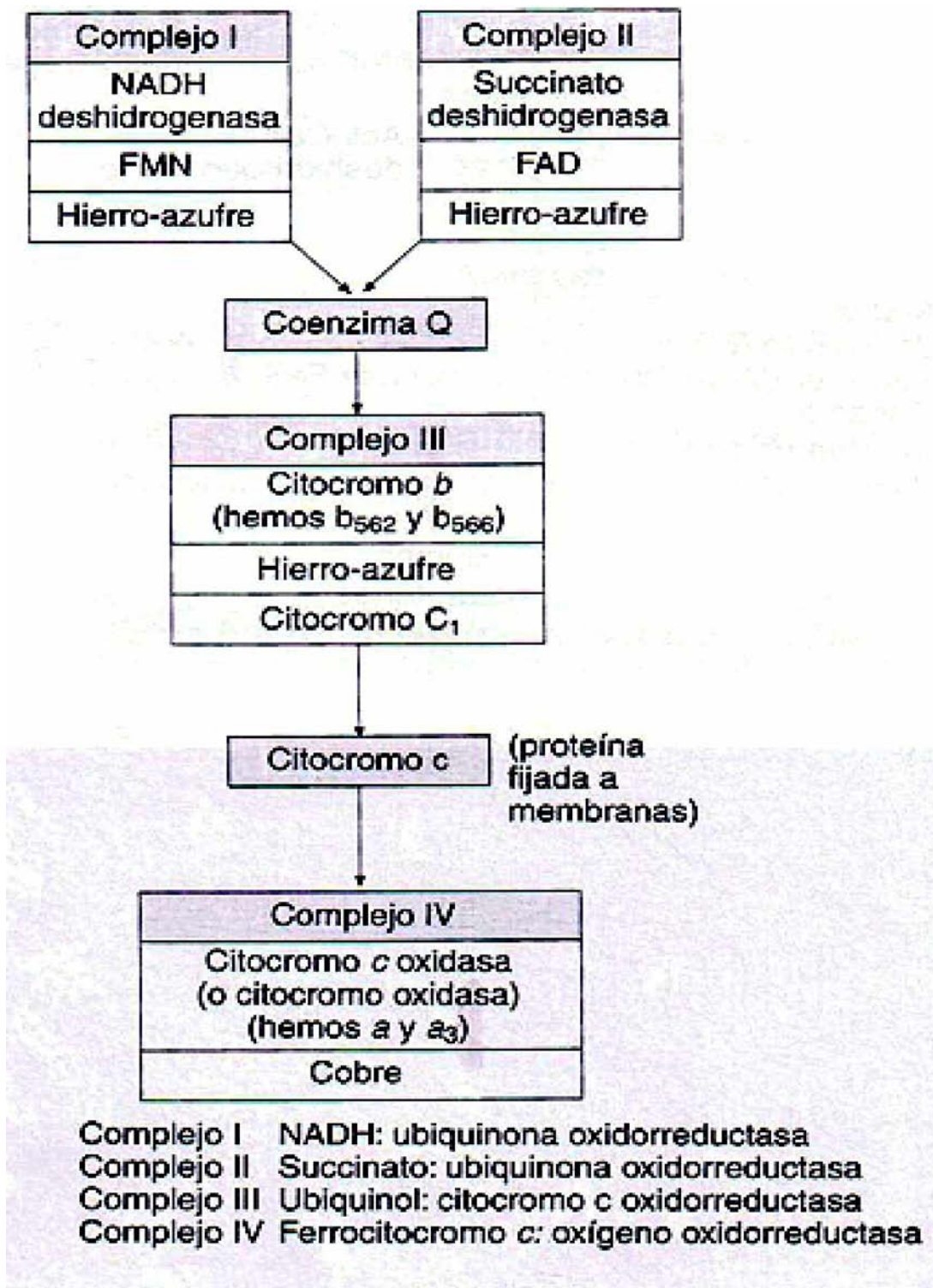
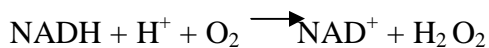


Fig. 6 Esquema de la cadena respiratoria<sup>11</sup>

## 4.2 Envejecimiento del músculo (deterioro del ADN mitocondrial)

La edad avanzada se caracteriza por un declive generalizado de la masa del músculo esquelético (sarcopenia) y de su fuerza, como resultado del descenso tanto del número de motoneuronas como el número y tamaño de miofibrillas. La pérdida de fibras se acompaña de un aumento del tejido conjuntivo fibroso intersticial y de la reducción de la densidad de capilares, con limitación del aporte sanguíneo. El descenso de la masa muscular y de la fuerza contribuye a debilitar y aumentar el riesgo de mortalidad. La pérdida de masa muscular esquelética contribuye, asimismo, a la intolerancia a la glucosa propia de los ancianos como resultado de la disminución de masa de tejido apta para captar la glucosa en la sangre.<sup>1</sup>

Uno de los cambios más importante que aparece con la edad en la bioquímica del músculo es el aumento de número de células musculares con mitocondrias deficientes en citocromo oxidasa, que limita la capacidad de trabajo del músculo. Al volverse la mitocondria menos eficaz en la oxidación de NADH, éstos se reducen más, y la acumulación de ubiquinona parcialmente reducida (semiquinona) promueve la reducción del oxígeno molecular, lo que conduce a un aumento en la producción de superóxidos en las mitocondrias más viejas. En estas condiciones, cuando se dificulta la fosforilación oxidativa, las células generan ATP mediante la glucólisis. El NADH oxidado extramitocondrialmente por acción de las NADH oxidasas de la membrana plasmática, que producen peróxido de hidrógeno, pero no ATP:



Estos cambios se observan en el músculo cardiaco y esquelético y parecen ser el resultado de importantes deleciones aleatorias en el ADN mitocondrial (25-75%), que se amplifican con la expansión clonal y acaban con la atrofia y destrucción de las fibras. LA fibra musculares tanto más fuerte cuanto menos débil es la unión, de manera que pequeñas zonas con pérdida de fibras pueden afectar la capacidad del músculo. Afortunadamente, la sarcopenia se puede detener y revertir parcialmente mediante ejercicios de resistencia, de aquí la importancia de insistir en la práctica regular de ejercicio en las personas mayores.<sup>1</sup>

## **5. Las chaperonas en el proceso de envejecimiento**

Las proteínas de choque térmico (HSP, del inglés Heat Shock Proteins), son un conjunto de proteínas que producen las células tanto de organismos unicelulares como pluricelulares, cuando se encuentran en un medio ambiente que le provoca cualquier tipo de estrés.

Las HSP son unas proteínas que se encuentran muy conservadas en la historia evolutiva de todos los seres vivos, puesto que aparecen con función y estructura muy similar en archaea, bacterias, levaduras, plantas y animales

### **Descubrimiento de las proteínas de choque térmico**

En 1962, F.M. Ritossa observó en células de las glándulas salivales de la *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta, cómo el cromosoma presentaba pocos minutos después de ser sometidas a incrementos en la temperatura ambiental, engrosamientos en diferentes lugares del ADN. Estos abultamientos del ADN correspondían a la amplificación de genes que codificaban proteínas que fueron posteriormente identificadas por A. Tissières como proteínas del choque térmico, que tenían distinto peso molecular, pero entre las que sobresalía una de 70.000 Daltons y que ahora se conoce como la HSP70.<sup>12</sup>

### **5.1 Producción de las HSP por las células**

La expresión de las HSP, presentes en pequeñas cantidades en todas las células, está aumentada por muchos factores de estrés como:

- Aumento de temperatura: Un incremento de unos 5 grados de la temperatura normal de la célula desencadena una rápida síntesis de proteínas de choque térmico, siendo en pocos minutos entre el 15 y el 25% de las proteínas celulares HSP.

- Disminución de temperatura.
- Cambios en la presión osmótica.
- Presencia de sustancias tóxicas, como toxinas, quimioterapia, drogas, alcohol.
- Aumento de presión.
- Ambiente con pH extremos.
- Presencia de metales pesados.
- Traumatismos.
- Isquemia.
- Radiaciones ionizantes.

Debido a que las HSP aumentan en cualquier situación estresante para un organismo, es decir, en cualquier condición que supera las fluctuaciones normales de las funciones del organismo (homeostasis), el nombre adecuado debería ser el de proteínas de respuesta al estrés. Sin embargo, en la literatura científica predomina la denominación de proteínas del choque térmico.<sup>12</sup>

### **Mecanismo de acción de las HSP**

Las proteínas son macromoléculas que están compuestas por la unión de cientos de aminoácidos en cadenas que se pliegan para adquirir una conformación tridimensional. Esta conformación terciaria es la que permite a la proteína realizar su función. Las situaciones de estrés como el calor, altera la conformación terciaria de las proteínas, desplegando las cadenas de aminoácidos, exponiendo los aminoácidos hidrofóbicos al agua y provocando la pérdida de función de la proteína. Este fenómeno se denomina desnaturalización de las proteínas. Las proteínas desnaturalizadas se agregan al atraerse entre sí por sus aminoácidos hidrofóbicos. Las HSP ayudan a la célula a conservar o degradar las proteínas desnaturalizadas, uniéndose a ellas para evitar que se agreguen, marcándolas para luego destruirlas, o manteniendo las cadenas de polipéptidos desplegadas en un estado competente, para que una vez que el estrés haya cedido,

puedan volver al plegamiento inicial, recuperar su conformación tridimensional y por lo tanto recuperar su función. Aunque en el estado competente la proteína no puede realizar su función por no estar plegada en su estructura terciaria, los aminoácidos que componen la proteína siguen unidos en su estructura primaria, dispuestos para adquirir la conformación tridimensional.<sup>12</sup>

### **Proteínas de respuesta al estrés y chaperonas moleculares**

Las HSP siempre están presentes en las células, aunque su concentración aumenta en situaciones de estrés. Un tipo de HSP son las chaperonas, que son unas proteínas que ayudan al plegamiento de otras recién sintetizadas en la síntesis de proteínas. Estas chaperonas no forman parte de la estructura primaria de la proteína funcional, sino que sólo se unen a ella para ayudar en su plegamiento, ensamblaje y transporte celular a otra parte de la célula donde la proteína realiza su función.<sup>12</sup>

Los cambios de conformación tridimensional de las proteínas pueden estar afectados por un conjunto de varias chaperonas que trabajan coordinadas, dependiendo de su propia estructura y de la disponibilidad de las chaperonas.<sup>12</sup>

### **5.2 Presencia de las chaperonas moleculares en el envejecimiento**

Las chaperonas ayudan en el doblamiento y desdoblamiento de proteínas ya sean sintetizadas de novo o bien que sean proteínas dañadas mediante un proceso dependiente de ATP.

El stress del medio ambiente lleva a un daño proteotóxico. Las proteínas dañadas o “mal dobladas” se unen a las chaperonas y liberan el factor de shock térmico (HSF del inglés heat shock factor) de los complejos de chaperonas. Cuando el HSF es activado, la transcripción de genes de chaperonas toma lugar (morimoto,2002) .<sup>5</sup>

Como ya se mencionó la mayoría de las chaperonas son llamadas proteínas de shock térmico o proteínas de shock por stress. Como una función en el organismo las chaperonas actúan como un búfer para conciliar el fenotipo con los cambios genéticos en una gran variedad de organismos.<sup>5</sup>

En organismos de edad avanzada el daño en las proteínas se convierte en prevalente por ejemplo, se estima que en un humano de ochenta años de edad la mitad de sus proteínas ya están oxidadas.<sup>5</sup>

Las proteínas dañadas compiten con HSF en unirse al complejo de chaperonas Hsp90, que puede contribuir a confirmar los altos niveles de chaperonas en personas viejas.<sup>5</sup>

Las chaperonas pueden llegar a ser preferentemente dañadas durante el envejecimiento actuando como proteínas suicidas y convertirse en “chaperonas enfermas”.<sup>5</sup>

### **5.3 Chaperonas en la organización celular**

Las redes celulares pueden dividirse en dos grandes tipos cada uno con tres subdivisiones. El primer grupo incluye 3 redes (redes de interacción proteína-proteína, redes citoesqueletales y redes membrana-organelos).<sup>5</sup>

En las redes de interacción proteína- proteína los elementos son proteínas y los enlaces son permanentes o uniones pasajeras. En las redes citoesqueletales, los filamentos citoesqueletales individuales como filamentos de actina y tubulina o sus uniones como elementos de la red o las uniones entre estos mismos son enlaces. En las redes membrana-organelo varias vesículas de membrana y organelos celulares son los elementos y usualmente complejos proteicos son los que los unen.<sup>5</sup>

El segundo tipo de redes celulares también comprende tres tipos de redes (la red de transcripción génica, la red de señalización y la red metabólica) que proveen información acerca del complejo dinamismo de la célula.<sup>5</sup>



Las redes de transcripción génica son redes de correlación donde los elementos son los genes y varias de sus interacciones están la mayor parte de las veces establecidas por las correlaciones en sus patrones de expresión. Las redes metabólicas y de señalización describen los cambios conformacionales de las proteínas celulares. Las redes metabólicas resumen los cambios conformacionales más frecuentes que nosotros llamamos actividad enzimática, mientras que las redes de señalización nos dan el armazón para la descripción de cambios conformacionales infrecuentes que nosotros llamamos transducción de señales.<sup>5</sup>

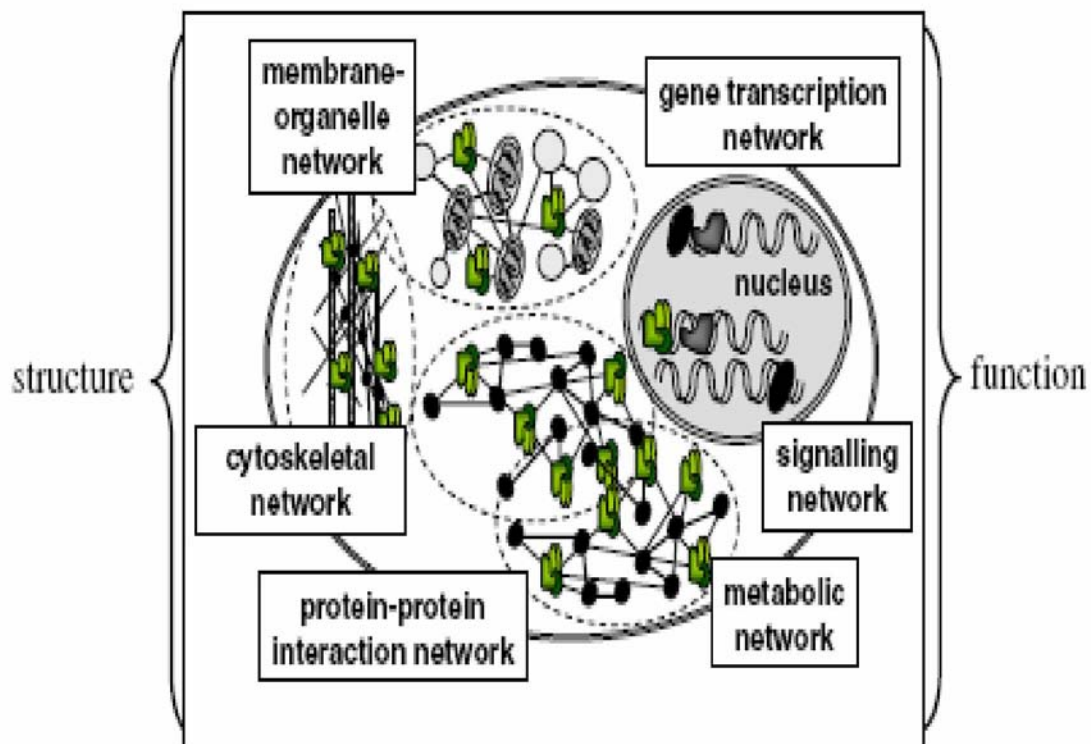


Fig. 7. Esquematización de las redes celulares<sup>5</sup>

Las redes celulares tienen cuatro tareas principales.<sup>5</sup>

1. Disipación del “ruido” o interferencia
2. La transmisión localizada y libre de distorsión de las señales a sus lejanos destinos.
3. Discriminación entre señales y ruido por medio de la remodelación continua de estas redes durante el proceso de aprendizaje evolutivo de la célula.
4. La protección contra el daño aleatorio causado por los radicales libres durante el estrés y el envejecimiento.

El envejecimiento va acompañado por un incremento general del “ruido” paralelo a un decremento en complejidad (integridad del sistema). La pérdida de complejidad o integridad del sistema nos lleva a un incremento de ruido y viceversa, un aumento de ruido da como resultado una disminución en los procesos de reparación y remodelación que da como resultado una pérdida de complejidad. Estos dos fenómenos son diferentes lados de la misma moneda y pueden formar un círculo vicioso agravando el envejecimiento en el cuerpo. El ruido puede ser útil en el reconocimiento de señales que están ligeramente por debajo del umbral de transducción de señales. Este fenómeno es llamado resonancia estocástica o concentración estocástica dependiendo si el ruido es extrínseco o intrínseco respectivamente.<sup>5</sup>

En la teoría de la red el envejecimiento es usualmente descrito como un daño aleatorio crónico que lleva a una rápida deterioración de las propiedades emergentes de las redes celulares.

## 5.4 Teoría del envejecimiento de los enlaces débiles

Promislow (2004) reportó que la mayor parte del daño aleatorio inducido por el envejecimiento afecta principalmente al enlace entre proteínas unidas débilmente debido en gran parte a que estos enlaces son los más comunes. Sin embargo una importante pregunta surge de aquí. ¿Que pasaría si un gran número de enlaces débiles fueran borrados de la red? Los enlaces débiles estabilizan una gran variedad de redes y es un fenómeno general que la pérdida de enlaces débiles no afecta las respuestas principales de estas redes. Sin embargo numerosos ejemplos prueban que la ausencia de enlaces débiles lleva a una pérdida del balance en los sistemas un mayor ruido e inestabilidad.

Así una “teoría del envejecimiento de los enlaces débiles” puede ser propuesta donde la pérdida preferencial de enlaces de baja afinidad, transitorios y de interacciones de baja probabilidad de las redes celulares surgen como un mecanismo importante que explica el incremento de ruido paralelo a una disminución de la complejidad en los organismos viejos. Un mecanismo adicional para esta teoría de los enlaces débiles puede ser que la célula vieja va perdiendo gradualmente segmentos de su función original debido al daño aleatorio permanente y a una reparación insuficiente. Consecuentemente la disminución de recursos en la célula vieja reduce las vías a sus rutas más vitales y preferencialmente a la pérdida de vías secundarias débiles que funcionan como estabilizadores extras.<sup>5</sup>

El envejecimiento a menudo da como resultado un aumento en la agregación de proteínas como en enfermedades neurodegenerativas prevalentes como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Las proteínas agregantes pueden secuestrar un número de proteínas celulares forzando su co-agregación en un proceso parecido a la captura. Es posible que predominantemente aquellas proteínas con baja afinidad, es decir las que tienen enlaces débiles puedan ser capturadas con sus compañeros originales. Basados en ésta lógica, la agregación proteica podría preferencialmente disminuir la cantidad de enlaces débiles en una célula vieja.<sup>5</sup>

## **6. Recomendaciones para retrasar el proceso de envejecimiento**

### **6.1 Restricción calórica (RC)**

La restricción calórica es un procedimiento en el cual se restringe la ingesta calórica en un 40% conservando los nutrientes esenciales, es el único procedimiento que consigue el periodo de vida máximo en varias especies, incluyendo, mamíferos, peces, moscas, gusanos y levaduras. La reducción del ingreso de calorías totales es la característica principal de esta intervención, es decir los beneficios sobre la duración de la vida se observan cuando la restricción calórica se aplica con independencia de la composición de la dieta, si bien la aplicación precoz y prolongada causa mejores efectos. Tal como se indica en la figura 8 la restricción calórica consigue un aumento significativo en el periodo de vida máximo en las ratas de laboratorio, equivalente a una vida humana máxima de 180 años. La ampliación del período de vida máximo se acompaña de una mejoría total de la salud del animal. Los controles experimentales han demostrado que los efectos de la restricción calórica no son atribuibles a las toxinas que contiene la comida animal.

En los análisis de expresión de genes, la restricción calórica parece limitar el deterioro químico del ADN y promover el recambio proteico de los tejidos. Las ratas sometidas a restricción calórica tienen menos fibras musculares con carencia de citocromo oxidasa, y así mismo disminuyen la delecciones del ADN mitocondrial muscular. Igualmente las ratas con restricción calórica muestran niveles más bajos de genes inducibles para la desintoxicación hepática, la reparación del ADN y la respuesta al estrés oxidativo (proteínas de shock térmico) lo que indica una menor cantidad de deterioro químico de las proteínas y del ADN durante la restricción calórica.

Aún no es bien conocido el por qué la restricción calórica tiene efectos positivos en cuanto a la longevidad de las especies por lo que a continuación se explicarán brevemente tres posibles hipótesis que tratan de explicar éste fenómeno.

### **Atenuación del daño oxidativo**

En 1996 Sohal y Weindruch plantearon la hipótesis de que propone que la restricción calórica enlentece el proceso de envejecimiento por una disminución en el estrés oxidativo. Además existe evidencia de que la RC disminuye la tasa de producción de ERO y que mejora aspectos de las defensas antioxidantes de la célula, pero lo más importante tal vez sea que la RC mejora la reparación de las moléculas dañadas así como del ADN y la remoción de proteínas dañadas y su remplazo por proteínas nuevas.<sup>6</sup>

### **Modulación de la glicemia e insulinemia.**

Los niveles de glucosa y de insulina en el plasma están disminuidos marcadamente en las ratas que se someten a la RC comparadas con las que no lo están.<sup>6</sup>

Se ha propuesto que el daño causado por la insulina es por su acción mitogénica. La acción dañina de la glucosa se ha relacionado con la glucooxidación pero otros mecanismos también pueden estar implicados, de hecho una teoría propone que la glucosa se añade de manera aleatoria a las proteínas del interior y exterior de la célula, formando enlaces cruzados irreversibles entre moléculas de proteína adyacentes. A medida que la persona envejece se irán formando más enlaces cruzados lo cual, probablemente contribuirá a la rigidez y pérdida de elasticidad de los tejidos de personas de edad avanzada.<sup>8</sup>

### **Hormesis**

La hormesis se define como la acción benéfica resultante de la respuesta de un organismo a un “estresor” de baja intensidad. Masoro (1998) propuso que ésta es la base de la acción antienvjecimiento de la restricción calórica. El hecho de que las ratas bajo el régimen de RC tienen concentraciones altas de corticoesterona por la tarde comparadas con las ratas control indica que la RC es un “estresor” de baja intensidad.<sup>6</sup>

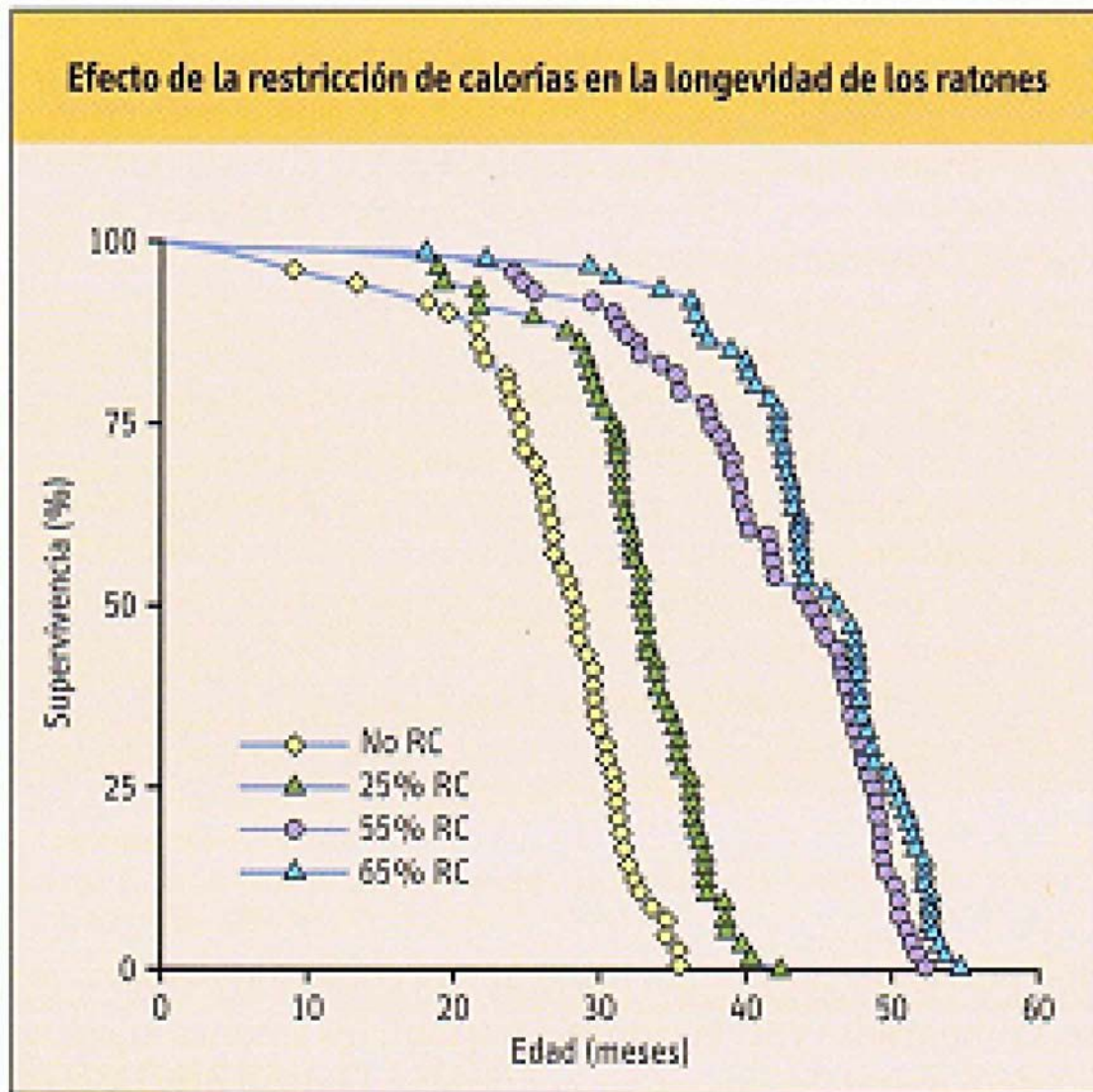


Fig. 8. La restricción calórica aumenta el periodo de vida de los ratones<sup>1</sup>

## 6.2 Antioxidantes

Los sistemas biológicos han desarrollado una gran variedad de defensas contra el daño oxidativo. En la actualidad sabemos que una gran cantidad de proteínas y moléculas más pequeñas protegen a la célula de los agentes oxidantes y los radicales libres. Además sabemos que se requiere de un gasto energético importante por parte de la célula para reparar los daños ocasionados al ADN por estos productos cuando los mecanismos de defensa fallan. Se sabe que alrededor de 40 enzimas reparan al ADN dañado.<sup>10</sup>

## **Súper óxido dismutasa**

Existen al menos tres tipos distintos de esta enzima aunque en los seres humanos solo se encuentran dos de sus formas. Una que contiene cobre y zinc que se encuentra en todas las células y otra que está hecha a base de magnesio que se encuentra en la matriz intramitocondrial.<sup>10</sup>

## **Catalasa**

Esta enzima descompone el peróxido de hidrógeno y oxida alcoholes de bajo peso molecular y otras sustancias orgánicas reducidas usando el  $H_2O_2$  como aceptor de hidrógeno. Ésta enzima está localizada exclusivamente en los peroxisomas de la mayoría de las células incluyendo los eritrocitos.<sup>10</sup>

## **Glutación peroxidasa**

La glutación peroxidasa y transferasas actúan sobre el peróxido de hidrógeno, pero pueden utilizar hidroperóxidos orgánicos como aceptores de electrones. La forma más activa de estas enzimas es aquella que contiene selenio y se encuentra presente en toda la célula excepto en los peroxisomas.<sup>10</sup>

## **Vitamina C**

Conocida como ácido ascórbico, éste es un suplemento ampliamente usado ya que es un efectivo antioxidante en medio acuoso, el cual puede terminar las reacciones en cadena de los radicales libres donando átomos de hidrógeno a una gran variedad de radicales libres.

El ascorbato juega un papel importante en la protección de las membranas celulares donando hidrógeno a los radicales de vitamina E formados durante el proceso antioxidante de ésta última regenerando así a este antioxidante lipídico.

Por otra parte un hecho que causa mucha controversia es que el ascorbato también puede iniciar reacciones de radicales libres en presencia de hierro y cobre en su estado libre.<sup>10</sup>

## **Vitamina E**

Conocida de manera general como  $\alpha$ -tocoferol, es un antioxidante liposoluble que actúa como un antioxidante fenólico donando átomos de hidrógeno a los radicales peroxil en los lípidos. Esta reacción forma un radical de la vitamina E, el cual es muy poco reactivo y puede terminar las reacciones por radicales libres que pudieran producirse en las membranas celulares.

Un gran número de agentes reductores incluyendo por supuesto a la vitamina C pueden reaccionar con el radical formado por la vitamina E para regenerar a la vitamina.

Finalmente diremos que si la concentración de radicales lipídicos es muy alta, la reducción de los radicales de vitamina E no pueden ir a la par con la oxidación y bajo estas condiciones el radical es destruido.<sup>10</sup>

## **Carotenos**

El más conocido de estos pigmentos es el  $\beta$ -caroteno el cual es un potente antioxidante que prefiere al oxígeno cuando esta en su estado de "singlet" (O) que actúa por un mecanismo de transferencia de energía donde la molécula de oxígeno es convertida en una tripleta que es relativamente inofensiva. Posteriormente el  $\beta$ -caroteno libera su energía en forma de calor.<sup>10</sup>

## **Efectos de los antioxidantes**

Estudios realizados con antioxidantes integrados en la dieta han mostrado que se puede aumentar el periodo de vida promedio utilizando estos compuestos más no se puede incrementar el periodo de vida máximo.



Una concentración excesiva de antioxidantes fenólicos hidrofóbicos como la vitamina E pueden interactuar con el transporte de electrones de la mitocondria y de esta manera entorpecer el metabolismo mitocondrial, lo que explicaría la inutilidad de estos compuestos en aumentar el periodo de vida máximo.

Otro hecho interesante es que la acumulación de Lipofuscina decrece al suministrar antioxidantes y la incidencia de tumores también se ve disminuida con la ingesta de antioxidantes exógenos. Esto sugiere que los antioxidantes reducen efectivamente la tasa de daño por radicales libres en algunos tejidos.<sup>10</sup>

### **6.3 Recomendaciones antioxidantes<sup>10</sup>**

- Agregar selenio a la dieta puede mejorar la actividad peroxidasa del glutatión (claro siempre hay que tener en cuenta la dosis tóxica).
- La cisteína aumenta la síntesis de glutatión.
- No exceder la dosis recomendada de vitamina E que es de 300,000 a 400,000U
- EL zinc como suplemento ayuda a desplazar al hierro en forma libre lo que puede ayudar a disminuir la tasa de reacciones por radicales libres.

### **6.4 Tratamiento con Acetilcarnitina**

El mejorar las deficiencias mitocondriales en la fosforilación oxidativa asociadas a la edad tiene el potencial de atenuar los decrementos en la capacidad oxidativa, con esto se producirán menos ERO previniendo la disfunción orgánica.<sup>3</sup>

Se han tratado ratas con acetilcarnitina con lo que se ha mejorado la actividad del complejo IV de la cadena respiratoria en modelos de envejecimiento. La acetilcarnitina también mejoró la actividad de la CTE en el cerebro y en general se ha demostrado que el tratamiento con este fármaco disminuye la fosforilación oxidativa tanto en músculo como en cerebro, mejorando también la actividad del complejo III consiguiendo con esto mejorar la respiración mitocondrial e incluso el fenotipo del tejido.<sup>3</sup>

## **7. Conclusiones**

El envejecimiento es un fenómeno multifactorial que aún no es explicado en su totalidad por ninguna de las teorías actuales, aunque la teoría del envejecimiento por radicales libres es por el momento la más aceptada ya que conjunta a las teorías biológicas con las teorías químicas, claro proponiendo las reacciones por radicales libres como la principal causa de daño celular más no la única.

Los radicales libres son productos inevitables ya que son parte del metabolismo normal y por lo tanto hay que tener en cuenta los factores exógenos que aumentan la producción de estas sustancias. Otro hecho que debemos tomar en cuenta es, que podemos disminuir su producción mediante recomendaciones tales como el uso moderado de antioxidantes o aplicando la restricción calórica.

Por otra parte las investigaciones más actuales nos muestran como las chaperonas juegan un papel muy importante y determinante en el metabolismo celular y que probablemente comprendiendo más su funcionamiento podríamos llegar a entender este complicado fenómeno.

Finalmente diremos que el conocimiento de este proceso será de gran utilidad en todas las ramas de la medicina ya que el incremento de la población senecta será mayor cada año.

## 8. Referencias

- 1.-Baynes J., PhD, Dominiczak M., MD FRC Path, Bioquímica médica, segunda edición 2006 Ed. El Sevier Mosby pp. 609-619.
- 2.-Harman D., MD, PHD, Free radical Theory of aging: Applications, Asia Pacific Heart Journal 1998; 7(3) 169-177.
- 3.-Lefnesky E., Hoppel C., Oxidative Phosphorilation and aging, Aging research reviews 5 (2006) 402-433.
- 4.-Ashok B., Ali R., The Aging Paradox: Free radical theory of aging, Experimental Gerontology 34 (1999) 293-303.
- 5.-Söti C., Csermely P., Aging cellular networks: chaperones as major participants, Experimental Gerontology 42 (2007) 113-119.
- 6.-Masoro E., Caloric restriction and aging: an update, Experimental Gerontology 35 (2000) 299-305.
- 7.- Getoff N., Anti-aging and aging factors in life. The role of free radicals, Radiation physics and chemistry 76 (2007) 1577-1586.
- 8.- Tórtora G., Reynolds S., Principios de anatomía y fisiología, Ed. Harcourt Brace séptima edición. pp.91
- 9.- Chandrasoma P., Patología general, Ed. Manual moderno, 1994 pp. 265-269.
- 10.-Timiras P., Physiological basis of aging and geriatrics, Ed. CRC Press, segunda edición; pp. 61-73

11.-Campbell P., Smith A., Peters T., Bioquímica ilustrada Bioquímica molecular en la era posgenómica, quinta edición Ed. El sevier Masson.

12.- [http://www. Wikipedia.com](http://www.Wikipedia.com)

13.- Isselbacher K. AB MD, Harrison principios de medicina interna, ed. Interamericana McGraw hill, edición 13.