

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Envejecer de éxito

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2018.12.1

Miguel Ángel Rodríguez Gabriel
Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (UAM-CSIC)

Biografía

Miguel Ángel Rodríguez Gabriel realizó su tesis doctoral en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (UAM-CSIC) de Madrid. Tras una etapa postdoctoral en el Scripps Research Institute de La Jolla (California, EE.UU.), regresó a España como investigador Ramón y Cajal al Departamento de Microbiología II de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Actualmente es Profesor Titular en el Departamento de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, donde se incorporó en diciembre de 2008.

Su investigación en el "Stress and Translation Lab" del CBMSO se centra en el estudio de los mecanismos de respuesta traduccional a estrés y envejecimiento en eucariotas, utilizando principalmente como modelo la levadura de fisión *Schizosaccharomyces pombe*.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

El envejecimiento es un proceso que acompaña a la materia viva. La longevidad está estrechamente relacionada con el control de la calidad de las proteínas celulares. Un crecimiento lento celular podría favorecer la longevidad al mantener unos niveles traduccionales bajos, que permitan un mejor control de calidad del proteoma.

Summary

Aging is a process that accompanies living matter. Longevity is closely related to the control of the quality of cellular proteins. A slow cellular growth could favor longevity by maintaining low translational levels, which allow a better quality control of the proteome.

Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, "envejecer" se define de la siguiente manera: "Dicho de un material, de un dispositivo o de una máquina: Perder sus propiedades con el paso del tiempo". Ya en el territorio de la vida, con el paso del tiempo los seres vivos envejecen. Este envejecimiento puede ser estudiado a nivel celular, ya que las células individuales también envejecen al perder algunas de sus propiedades. Pero, ¿qué propiedades se pierden con la edad? ¿Cómo se produce esta pérdida? ¿Cuál es su causa?

Desde el punto de vista evolutivo, el envejecimiento se considera un proceso acumulativo de daños

celulares a lo largo del tiempo [1]. Esta acumulación de daños puede incidir en el número de divisiones que puede llevar a cabo una célula (envejecimiento replicativo) y/o en el tiempo que una célula puede permanecer metabólicamente activa manteniendo su capacidad de división (envejecimiento cronológico). El envejecimiento se ve afectado por dos grandes grupos de variables: la genética/bioquímica celular y las condiciones ambientales a las que se ve sometida la célula. Desde los trabajos pioneros en el gusano *Caenorhabditis elegans*, se han descubierto numerosos genes que influyen en la longevidad de todos los organismos estudiados, desde la levadura hasta el hombre. Por otra parte, las condiciones ambientales que rodean a la propia célula dentro de cada organismo, en particular la cantidad de nutrientes disponibles, afecta a la longevidad. Ya en 1935 McCay, Crowell y Maynard describieron que la restricción calórica (sin malnutrición) en ratas, aumentaba la longevidad de las mismas.

Uniendo estas dos variables que influyen en el envejecimiento se han propuesto nueve sellos distintivos del mismo ("*Hallmarks of aging*"), que van desde el acortamiento de los telómeros, hasta la disfunción mitocondrial [2]. Estas nueve señales de identidad del envejecimiento cumplen los siguientes criterios:

1. Se manifiestan durante el envejecimiento normal

2. Su agravamiento experimental acelera el envejecimiento
3. Su mejora experimental incrementa la longevidad

Uno de estos sellos distintivos es la pérdida de la integridad del proteoma (conjunto de proteínas) de un organismo. Esta pérdida de la homeostasis proteica o proteostasis cumple los tres criterios mencionados anteriormente: durante el envejecimiento se produce un declive en la calidad de las proteínas celulares [3], y una relación directa entre el empeoramiento/mejora de esta calidad y la menor/mayor longevidad del organismo, respectivamente. Además, la presencia de agregados de proteínas o de proteínas mal plegadas, contribuye a la aparición y desarrollo de enfermedades asociadas a la edad como Alzheimer y Parkinson [4].

La reducción en la cantidad de proteínas defectuosas favorece la proteostasis. Existen numerosos mecanismos de control de calidad del proteoma, que principalmente consisten en garantizar el plegamiento correcto de proteínas y, por otra parte, la eliminación de las proteínas incorrectamente plegadas. En estos mecanismos están implicadas proteínas de choque térmico/chaperonas que estabilizan y pliegan proteínas, y los mecanismos de degradación de proteínas mediados por el proteasoma y la autofagia. Existen evidencias de cómo la mejora de estos mecanismos de mantenimiento de la proteostasis a través de manipulación genética puede retrasar el envejecimiento en mamíferos.

Además de estos mecanismos, existe un proceso celular fundamental que contribuye a la proteostasis celular y, por lo tanto, al envejecimiento: la traducción o síntesis de

proteínas.

El balance entre proteínas funcionales, bien plegadas y las proteínas agregadas, mal plegadas, etc., depende de un equilibrio finamente regulado entre su producción y su eliminación. Por lo tanto, es lógico pensar que, si los defectos en la eliminación de proteínas defectuosas contribuyen a un envejecimiento prematuro, un exceso de producción de proteínas tendría un efecto similar. De modo opuesto, una limitación en la producción de proteínas evitaría una sobrecarga de los sistemas de degradación de las mismas y, por lo tanto, contribuiría a un aumento en la longevidad (Figura). Esta hipótesis se ha visto confirmada en numerosos ejemplos en distintos organismos, en los que la mutación o eliminación de factores de traducción o proteínas ribosómicas, debido a sus efectos en la traducción, pueden extender la longevidad celular [5].

Esta reducción traduccional podría ser la causa del aumento de la longevidad debida a la restricción calórica. La menor aportación de nutrientes conllevaría un menor nivel energético celular. La reducción en

la actividad traduccional, que consume grandes cantidades de energía, tendría dos efectos beneficiosos: ahorro de energía y reducción de estrés para los sistemas de control de calidad de proteínas. En resumen, una mayor actividad traduccional conllevaría una menor longevidad y, por el contrario, una menor actividad de síntesis de proteínas favorecería una mayor longevidad. Parece paradójico que el que es uno de los mecanismos básicos del crecimiento celular, en su estado de mayor activación tendría el efecto negativo de una menor longevidad.

Todavía queda mucho por conocer sobre el papel que juegan los componentes del aparato traduccional en el envejecimiento. Aunque posiblemente sean solo una parte de la compleja red bioquímica que regula este proceso, es fácil aventurar que la investigación de la traducción y sus componentes nos dará más información sobre el modo en el que las células envejecen.

Referencias

1. Kirkwood, T.B., Understanding the odd science of aging. *Cell*, 2005. **120**(4): p. 437-47.
2. Lopez-Otin, C., et al., The hallmarks of aging. *Cell*, 2013. **153**(6): p. 1194-217.
3. Koga, H., S. Kaushik, and A.M. Cuervo, Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Res Rev*, 2011. **10**(2): p. 205-15.
4. Powers, E.T., et al., Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem*, 2009. **78**: p. 959-91.
5. Steffen, K.K. and A. Dillin, A Ribosomal Perspective on Proteostasis and Aging. *Cell Metab*, 2016. **23**(6): p. 1004-1012.

Figura. Relación entre proteostasis y envejecimiento en condiciones normales (a), de alta traducción (b) o de baja traducción (c).

