

TAENIA SOLIUM: UN PARASITO COSMOPOLITA

# INVESTIGACION *y* CIENCIA

MAYO 2006  
6,00 EUROS

Edición española de  
**SCIENTIFIC  
AMERICAN**

## GENES DE LA LONGEVIDAD



**LA ACIDIFICACION  
DE LOS OCEANOS**

**LOS LIMITES  
DE LA RAZON**

**BLINDAJES  
ESPACIALES**

**MOLECULAS  
LIMPIADORAS**



3

HACE...

50, 100 y 150 años.

4

APUNTES

Energía...  
Sistema solar...  
Nanotecnía...  
Aviación...  
Visión...  
Hidrocarburos.

34

CIENCIA Y SOCIEDAD

Polifenoles y salud...  
Tamaño del cerebro  
e inteligencia de los animales...  
La inestabilidad de Rayleigh-Taylor.



42

DE CERCA

La welwitschia.



6



## Los genes de la longevidad

*David A. Sinclair y Jenny Guarente*

Un grupo de genes que controlan las defensas del organismo ante situaciones de estrés mejoran también el estado de salud y alargan la vida.

16

## Blindajes espaciales

*Eugene N. Parker*

Los rayos cósmicos representan un difícil obstáculo —si no insuperable— para los viajes tripulados a Marte o más allá.

24



## Taenia solium: un parásito cosmopolita

*Ana Flisser, Laura Vargas-Parada  
y Juan Pedro Laclette*

La neurocisticercosis, infección del sistema nervioso central por la larva del parásito intestinal *Taenia solium*, es causa frecuente de convulsiones y epilepsia.

44

## Arte y lógica de la conversación

*Johan van Benthem*

Si se concibe como un método de cálculo, la lógica reduce el razonamiento a un proceso individual. Aplicada al juego de la conversación, en cambio, confiere al razonamiento un carácter dinámico y describe varias formas de intercambio de información.

50

## La acidificación de los océanos

*Scott C. Doney*

Buena parte del dióxido de carbono liberado por la quema de combustibles fósiles acaba en el océano, con la consiguiente alteración de la acidez del medio. El fenómeno repercute en la estabilidad de la vida marina.



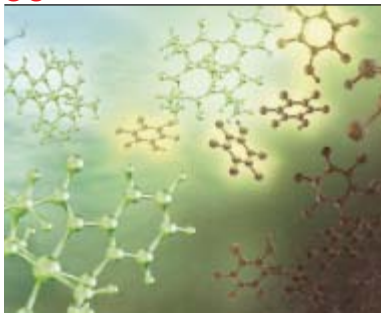
58

## Los límites de la razón

*Gregory Chaitin*

Las ideas sobre la complejidad y el azar que ya adelantó Gottfried W. Leibniz en 1686, combinadas con la moderna teoría de la información, entrañan que nunca podrá existir una "teoría de todo" para la matemática en su conjunto.

66



## Moléculas limpiadoras

*Terrence J. Collins y Chip Walter*

Un nuevo tipo de catalizadores destruye ciertos contaminantes insidiosos antes de que lleguen al ambiente.

74

## Toma ultrarrápida de imágenes de ondas de choque, explosiones y disparos

*Gary S. Settles*

Nuevas técnicas de vídeo digital, combinadas con técnicas clásicas de toma de imágenes, ofrecen visiones inéditas de las ondas de choque.



84

## TALLER Y LABORATORIO

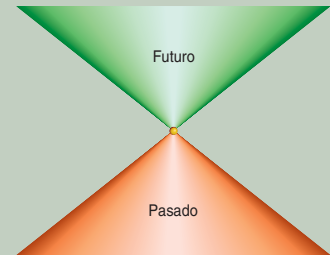
Generador electrostático de Kelvin, por Marc Boada



88

## JUEGOS MATEMÁTICOS

El espacio-tiempo, por Juan M.R. Parrondo



90

## IDEAS APLICADAS

Carreteras, por Mark Fischetti



92

## LIBROS

Ilustración, de la teoría a la aplicación técnica. Nacimiento de un clásico



# INVESTIGACION CIENCIA

DIRECTOR GENERAL José M.<sup>a</sup> Valderas Gallardo  
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella  
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez  
Laia Torres Casas

PRODUCCIÓN M.<sup>a</sup> Cruz Iglesias Capón  
Albert Marín Garau

SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez  
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia  
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado  
Olga Blanco Romero

EDITA Prensa Científica, S.A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413  
www.investigacionyciencia.es

## SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie  
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina  
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting  
NEWS EDITOR Philip M. Yam  
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix  
SENIOR EDITOR Michelle Press  
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs  
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley,  
Graham P. Collins, Steve Mirsky,  
George Musser y Christine Soares

PRODUCTION EDITOR Richard Hunt  
GENERAL MANAGER Michael Florek  
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL  
Dean Sanderson

PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER  
Gretchen G. Teichgraber  
CHAIRMAN John Sargent

## DISTRIBUCION

### para España:

**LOGISTA, S. A.**  
Pol. Ind. Polvoranca  
Trigo, 39, Edif. 2  
28914 Leganés (Madrid)  
Teléfono 914 819 800

### para los restantes países:

**Prensa Científica, S. A.**  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona

## PUBLICIDAD

### Madrid:

**MOSAICO COMUNICACION, S. L.**  
Santiago Villanueva Navarro  
Tel. y fax 918 151 624  
Móvil 661 472 250  
mosaicocomunicacion@yahoo.es

### Cataluña:

**QUERALTO COMUNICACION**  
Julián Queraltó  
Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret, 281 4.º 3.<sup>a</sup>  
08041 Barcelona  
Tel. y fax 933 524 532  
Móvil 629 555 703

## COLABORADORES DE ESTE NUMERO

### Asesoramiento y traducción:

Felipe Cortés: *Los genes de la longevidad*; M.<sup>a</sup> Rosa Zapatero: *Blindajes espaciales*; Luis Bou: *Arte y lógica de la conversación* y *Los límites de la razón*; Joandomènec Ros: *La acidificación de los océanos*; Juan Manuel González Mañas: *Moléculas limpiadoras*; J. Vilardell: *Toma ultrarrápida de imágenes de ondas de choque, explosiones y disparos, Hace... e Ideas aplicadas*; Ramón Muñoz Tapia: *Taller y laboratorio*



Portada: Jean-Francois Podevin

## SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.  
Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup>  
08021 Barcelona (España)  
Teléfono 934 143 344  
Fax 934 145 413

### Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	65,00 euro	120,00 euro
Resto del mundo	90,00 euro	170,00 euro

### Ejemplares sueltos:

El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

Difusión controlada

Copyright © 2006 Scientific American Inc., 415 Madison Av., New York N. Y. 10017.

Copyright © 2006 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.<sup>a</sup> 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista. El nombre y la marca comercial SCIENTIFIC AMERICAN, así como el logotipo correspondiente, son propiedad exclusiva de Scientific American, Inc., con cuya licencia se utilizan aquí.

ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 - 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

## ...cincuenta años

**MENTE PROGRAMADA.** «¿Hasta qué punto tiene la herencia un papel en la conducta? Al menos en los vertebrados inferiores, numerosas características de la percepción visual (el sentido de la orientación y de la ubicación en el espacio, la percepción del movimiento y sensaciones afines) están integradas en el organismo; no necesitan aprenderse. La teoría sobre los instintos y el carácter hereditario de la conducta se está tornando ahora mucho más aceptable que hace 15 años, cuando carecíamos de una base satisfactoria para explicar la organización del comportamiento innato. Cada animal llega al mundo con unos patrones de conducta propios de su especie. Lo mismo que su estructura biológica, gran parte de su comportamiento es producto de la evolución.»  
—R. W. Sperry [Nota de la redacción: Roger Wolcott Sperry recibió el premio Nobel de fisiología y medicina en 1981.]

**PRUEBAS DE DESLEALTAD.** «El año pasado, el presidente Eisenhower solicitó a Detlev W. Bronk, presidente de la Academia Nacional de Ciencias, su opinión sobre si debería permitirse realizar investigaciones no clasificadas con subvención oficial a científicos acusados de deslealtad. La comisión de Bronk sostuvo que la investigación científica debía juzgarse por sus propios méritos: una contribución a la cura del cáncer 'no sería menos beneficiosa para la humanidad porque se debiera a un comunista'.»

## ...cien años

**SAN FRANCISCO: TRAS LA TRAGEDIA.** «En vano buscaríamos en la historia un paralelo dramático al patético espectáculo de doscientos mil vecinos de San Francisco a medio vestir y todos carentes de hogar contemplando, con desesperada impotencia, desde el anfiteatro montañoso circundante, cómo desaparecían de la faz de la Tierra más de sesenta kilómetros cuadrados de su pintoresca y apasionadamente querida capital del Oeste. No es éste un momento para entregarse a tópicos moralizantes, pero creemos que la relación de los hechos quedaría incompleta sin una referencia al espontáneo raudal de generosidad que al instante se abatió sobre aque-

llas afligidas gentes procedente de todos los estados y ciudades de la Unión. Capital y trabajo, ferrocarriles e industrias, clérigos y comediantes, todos se han unido; víveres y artículos de primera necesidad inundan ahora la ciudad devastada.»

**GUERRA Y ENFERMEDADES.** «Durante casi los dos últimos siglos, en las guerras que abarcaron largos períodos de tiempo, las enfermedades se cobraron por término medio cuatro vidas por cada una que derivaron de las heridas. Estas cifras sorprenden si se comparan con la marca conseguida por el ejército japonés de Manchuria, donde sólo murió un hombre por enfermedad por cada cuatro y medio que perecieron en combate. Tal completa inversión de las estadísticas de las potencias occidentales constituye, según el mayor Louis L. Reaman, el auténtico triunfo de Japón. Los resultados se consiguieron a partir del estudio cuidadoso de la sanidad e higiene militares y mediante concienzudos exámenes bacteriológicos de las aguas a lo largo de las rutas de marcha y en las proximidades de los campamentos.»

## ...ciento cincuenta años

**AGRIMENSURA.** «Nuestro grabado ilustra la adaptación de un sencillo instrumento de mano medidor de superficies a la medición de extensiones de tierra. Las ruedas ligeras con adornos están enlazadas con bielas a los discos registradores del manillar. Para usar el instrumento, el agrimensor lo empuja por delante de sí sobre el terreno. Se elude así el uso de la tediosa cadena de agrimensor, con sus paradas y reinicios, ajustes y cálculos, y se ahorra tiempo y se evitan errores.»



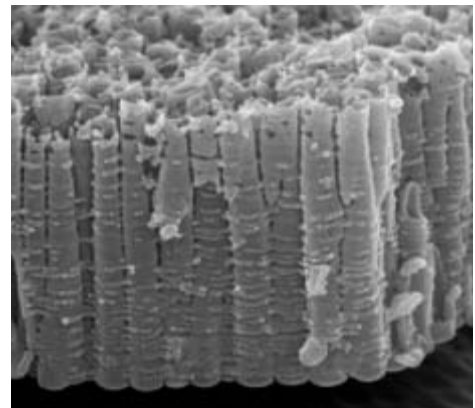
Instrumento de agrimensura, supera a la antigua cadena de agrimensor, 1856.

**ALERTA, CRIMINALES.** «Afirma la *Medical Times and Gazette*, 'el dedo de la ciencia señala al asesino con estricnina, y disipa sus ilusorias esperanzas; el grano de polvo blanco, que él espera que lleve silenciosamente a su víctima a la tumba, provoca en cambio las más violentas y deladoras convulsiones; una diminuta fracción de un grano, depositada sobre las membranas del animal tras su muerte, exhibe, mediante los ensayos adecuados, un conjunto de anillos resplandecientes e iridiscentes a los ojos del experto en química.»

## ENERGIA

### Un trabajo luminoso

Para disociar el agua con luz solar, proceso que tendría una gran importancia en una futura economía del hidrógeno, hay tres procedimientos: células solares, microorganismos y fotocatalizadores. Las células solares destacan por su eficacia, pero resultan caras. Los microorganismos, baratos, sólo producen cantidades minúsculas de hidrógeno. Los fotocatalizadores deben trabajar en el agua, pero los que pueden hacerlo sólo reaccionan a la luz ultravioleta; las sustancias que absorben la porción visible del espectro solar tienden a descomponerse en un medio acuoso. Para aumentar el rendimiento, se ha pensado en los nanotubos de dióxido de titanio. La forma tubular es unas cinco veces más eficaz que la laminar. El equipo de Craig Grimes, de la Universidad estatal de Pennsylvania, ha aumentado el rendimiento de la conversión del ultravioleta en hidrógeno hasta llegar al 12 por ciento con nanotubos de dióxido de titanio de seis micras de longitud. Ahora, este grupo y el de Allen Bard, de Texas, empiezan a elaborar nanotubos de dióxido de titanio que reaccionan a la luz visible. Han añadido carbono a los nanotubos de dióxido de titanio; así se desplazan hacia la parte visible del espectro las longitudes de onda que absorben. Se ha duplicado de esa forma el rendimiento bajo una mezcla de luz ultravioleta y luz visible. El paso siguiente es dar con un material para el nanotubo cuyo rendimiento sea alto con luz visible pura. Un tejado cubierto con fotocatalizadores de luz visible del 12 por ciento de rendimiento generaría al día el equivalente en hidrógeno de unos 11 litros de gasolina.

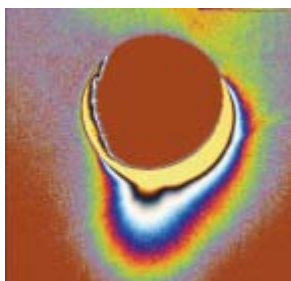


Para obtener hidrógeno, los fotocatalizadores de nanotubos de titanio, modificados para que reaccionasen a la luz visible, disociarían con energía solar el agua.

—Eric Smalley

## SISTEMA SOLAR

### Más sobre Encélado



Erupción de un géiser en Encélado, vista en colores falsos por la sonda Cassini.

Los géiseres de hielo del polo sur de Encélado, una luna de Saturno, avalan una posible existencia de un océano subterráneo. En tres acercamientos, la sonda espacial Cassini ha visto allí un penacho de hielo y polvo que se proyecta miles de kilómetros por encima de la corteza agrietada y rugosa. El penacho vuelve en su mayor parte a la superficie, en forma de nieve que cae sobre sus llanuras. Las cubren unas "bolas de nieve" imponentes. El resto del penacho escapa de la gravedad del satélite. Parece que se integra en el anillo más externo de Saturno, el anillo E, de unos 300.000 kilómetros de ancho. Se cree que, como el géiser Old Faithful del parque nacional de Yellowstone, estos surtidores de Encélado están alimentados por dióxido de carbono gaseoso. El calor interior que impulsa la descarga podría generarse por el movimiento de placas tectónicas similares a glaciares y por fuerzas de marea. Esos movimientos hacen pensar que 10 metros, o menos, por debajo de la superficie helada tal vez haya un océano líquido, que podría incluso albergar vida.

—Charles Q. Choi

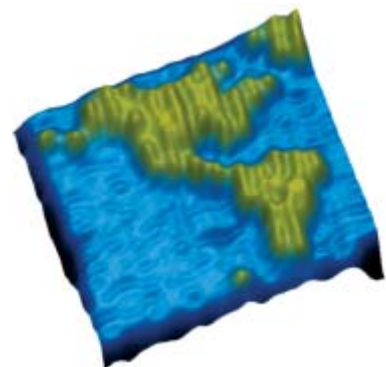
## NANOTECNIA

### Papiroflexia con ADN

La técnica papirofléxica con ADN desarrollada por Paul Rothemund, del Instituto de Tecnología de California, pliega una hebra larga de ADN, cuantas veces sea necesario, para crear cualquier forma deseada. Los pliegues se sujetan con fragmentos cortos de ADN. Las figuras que se han publicado en *Nature* tienen unos 100 nanómetros de ancho y constan de unos 200 píxeles (cada píxel es una cadena corta de nucleótidos, las unidades del ADN). La tendencia del ADN a su alineación espontánea con secuencias coincidentes significa que esas formas se autoensamblarán automáticamente si la secuencia de cada molécula es la adecuada. En el diseño de una estructura se tarda un día; se necesita sólo un programa de ordenador muy sencillo. Con estas papiroflexias se podrían crear dispositivos si se les añadiesen elementos electrónicos o enzimas. Algunos experimentos intentan crear estructuras tridimensionales.

—Charles Q. Choi

Nanoarte: América, representada con ADN.



## AVIACION

### Interferencias

Levantar la prohibición del uso de los teléfonos móviles durante los vuelos, cambio que está considerando la Comisión Federal de Comunicaciones de Estados Unidos, podría ser una mala idea: la electrónica portátil puede interferir la navegación con GPS, cada vez más utilizada en los aterrizajes. Investigadores de la Universidad Carnegie Mellon llevaron, con permiso, un analizador de frecuencias inalámbrico en 37 vuelos comerciales. Descubrieron que los pasajeros hacían de una a cuatro llamadas por vuelo con sus teléfonos. Además, el grupo también descubrió que otras fuentes de a bordo (posiblemente reproductores de DVD, dispositivos de juegos u ordenadores portátiles) emitían en la frecuencia del GPS. Tales observaciones concuerdan con los informes de seguridad anónimos que han reseñado interrupciones del funcionamiento de los sistemas de navegación por la interferencia de ese tipo de aparatos. Si se levantara la prohibición, la electrónica portátil tendría que cumplir con las normas de las líneas aéreas, que prohíben las interferencias de cabina.

—J. R. Minkel



Los teléfonos móviles pueden interferir las señales del GPS.

## VISION

### En rojo

La visión de los colores podría haberse originado en los humanos y en primates emparentados para distinguir rubores y palideces. Mientras que los receptores de color de las aves y las abejas son sensibles a todos los colores del espectro, dos de los tres tipos de fotorreceptores de color de los humanos y otros primates del Viejo Mundo alcanzan su mayor sensibilidad con la luz de unos 550 nanómetros de longitud de onda. Según un equipo de neurobiólogos del Instituto de Tecnología de California, este parecido de las sensibilidades de hombre y antropoide responde



La percepción del rojo de las mejillas explicaría por qué la vista de los primates es especialmente sensible a ese color.

a una común optimización de la capacidad de distinguir cambios sutiles en los tonos de la piel, debidos a las variaciones en la concentración de hemoglobina oxigenada en la sangre. Les valdría a los primates para distinguir si una posible pareja tiene un color saludable o si un enemigo se ha quedado pálido de miedo. Que los primates del Viejo Mundo tiendan a ser lampiños de cara y nalgas, lo que favorece la legibilidad de las señales de color, viene a respaldar la idea.

—Charles Q. Choi

## HIDROCARBUROS

### ¿Por qué suelen hallarse en zonas desérticas y árticas?

La mayoría de los yacimientos de petróleo y de gas natural acabaron donde hoy están llevados por la tectónica de placas (el desplazamiento con el tiempo de grandes placas sobre la superficie terrestre). El petróleo y el gas natural proceden en su mayor parte de microorganismos muertos que quedaron enterrados enseguida en ambientes anóxicos, donde el oxígeno escasea tanto, que esos restos no se descompusieron. La falta de oxígeno les permitió conservar sus enlaces hidrógeno-carbono, ingrediente imprescindible para la generación de combustibles fósiles. Las cuencas oceánicas que la tectónica de placas estuviera formando y las dislocaciones continentales proporcionaron las condiciones necesarias para el enterramiento rápido en aguas anóxicas. Los ríos rellenaron esas cuencas con sedimentos que acarrearaban abundantes restos orgánicos. Como en las cuencas la circulación del agua es limitada, mantienen unos niveles de oxígeno más bajos que los mares abiertos. La tectónica de placas creó también la "olla a presión" que lentamente transformó los organismos en petróleo y gas. El proceso duró millones de años, lapso en el que el petróleo y el gas migraron por el planeta a lomos de las placas. Como esos hidrocarburos son mucho menos densos que el agua, acabaron abriéndose paso hacia la superficie. O bien, las dislocaciones, las colisiones entre masas terrestres y otras fuerzas tectónicas liberaron el petróleo y el gas ya madurados de las profundidades y los propulsaron hacia las cuencas sedimentarias, donde quedaron atrapado antes de que escapasen a la superficie terrestre. Así se formaron los yacimientos de petróleo y gas. La misma tectónica de placas que creó las ubicaciones y las condiciones para los enterramientos anóxicos produjo también las trayectorias geológicas que luego siguieron esas cuencas sedimentarias. La deriva continental, la subducción y la colisión con otros continentes generaron movimientos que transportaron los hidrocarburos de los pantanos, deltas fluviales y climas suaves —donde se depositan la mayoría de los organismos— a los polos y los desiertos, adonde hoy han ido a parar por casualidad.



—Roger N. Anderson

# Los genes de la longevidad

Un grupo de genes que controlan las defensas del organismo ante situaciones de estrés mejoran también el estado de salud y alargan la vida. El conocimiento de su actividad podría llevarnos a comprender las claves para prolongar la esperanza de vida y desterrar enfermedades asociadas al envejecimiento

David A. Sinclair y Lenny Guarente

---

1. LA ACTIVACION DE LOS GENES de la longevidad cambiaría el arco típico de la vida humana: en lugar de comenzar con una etapa de vitalidad y crecimiento que dejase paso a una ancianidad decadente, una persona podría prolongar la juventud que siente a los 50 hasta los 70, 90 o pasados los 100.





**B**asta fijarse en el kilometraje y el año del modelo de un coche para hacerse una idea del estado en que se encuentra. El desgaste del uso y el paso del tiempo se habrán cobrado un peaje inevitable. Lo mismo podría aplicarse al envejecimiento humano. Pero la comparación tiene su talón de Aquiles en la diferencia crucial entre las máquinas y los organismos: en los sistemas biológicos el deterioro no es inexorable, pues éstos responden al entorno y utilizan su propia energía para defenderse y autorrepararse.

Se admitía antaño que el envejecimiento constituía, además de un proceso de deterioro, la prolongación del desarrollo genéticamente controlado de un organismo. Alcanzada la madurez de un sujeto, sus “genes del envejecimiento” tomaban las riendas de su progreso hacia la muerte. Una hipótesis que ha quedado desacreditada. El envejecimiento corresponde sólo a un desgaste debido al decaimiento de los mecanismos de mantenimiento y reparación del cuerpo. La selección natural, parece lógico, no encuentra razón alguna para mantenerlos operativos, una vez que el individuo ha pasado la edad reproductora.

No obstante, se ha descubierto que una familia de genes implicados en la respuesta del organismo ante

factores de estrés (calor excesivo o escasez de alimento o agua, por ejemplo) mantienen también las funciones naturales de defensa y reparación, con independencia de la edad. Mediante la optimización de los mecanismos de supervivencia, estos genes hacen que las posibilidades del individuo de superar una crisis sean máximas. Y si permanecen activados el tiempo suficiente, mejoran de forma extraordinaria el estado de salud y la esperanza de vida. Se les diría en las antípodas de los genes del envejecimiento: se trata de genes de la longevidad.

Nos planteamos esa hipótesis hará unos 15 años. Suponíamos que la evolución habría favorecido un sistema regulador universal para coordinar la respuesta ante el estrés ambiental. Si identificáramos el gen o los genes que controlan y regulan la duración de la vida de un organismo, los mecanismos de defensa naturales en cuestión podrían convertirse en armas contra las enfermedades y la decadencia que acompañan al envejecimiento.

En fecha reciente se han descubierto varios genes —*daf-2*, *pit-1*, *amp-1*, *clk-1* y *p66Shc*— que afectan a la resistencia al estrés y a la longevidad en animales de laboratorio. Tal hallazgo induce a pensar en la posibilidad de un mecanismo fundamental para la supervivencia ante la adversidad. Nuestros grupos de investigación se han centrado en el gen *SIR2*; sus variantes se hallan



CARY WOLINSKY (fotografía); JEN CHRISTIANSEN (fotocomposición)

presentes en todos los organismos estudiados hasta la fecha, de levaduras a humanos. Copias extra del gen aumentan la longevidad en levaduras, nemátodos y moscas de la fruta. Nos proponemos determinar si desarrollan la misma función en micromamíferos (ratones).

Al tratarse de uno de los primeros genes de la longevidad identificados, el *SIR2* es también el que mejor se ha caracterizado. Aquí nos centraremos en su actividad, que ilustra el alargamiento de la esperanza de vida y la mejora del estado de salud merced a un mecanismo de supervivencia regulado genéticamente. Se acumulan las pruebas que sugieren que el *SIR2* puede ser el regulador clave de tal mecanismo.

### Silenciamiento génico

¿Por qué envejecen las células de la levadura del pan? ¿Basta un gen para controlar el envejecimiento de este organismo unicelular? En nuestro empeño por hallar respuesta, descubrimos que el *SIR2* corresponde a uno de los genes de la longevidad. (Varios expertos consideraron absurda la idea de que el estudio de la esperanza de vida de la levadura arrojaría luz sobre el envejecimiento humano.) En la levadura, su envejecimiento se mide a partir del número de veces que las células progenitoras se dividen para producir células progenie antes de morir. La esperanza de vida de una célula de levadura corresponde a unas 20 divisiones.

Uno de los autores (Guarente) comenzó por muestrear colonias de levaduras para localizar células insólitamente perdurables confiando en hallar genes responsables de tal longevidad. Descubrió una mutación en el gen *SIR4*, que codifica parte

de un complejo proteico que contiene la enzima Sir2. La mutación en *SIR4* provocaba que las unidades de la proteína Sir2 se reunieran en la región más repetitiva del genoma de la levadura, una secuencia que alberga los genes que codifican las factorías de proteínas de la célula: el ADN ribosómico (ADNr). Por término medio, existen más de 100 de estas repeticiones de ADNr en el genoma de una célula de levadura. Poco estables, son propensas a “recombinarse” unas con otras, un proceso que en humanos conduce a la aparición de cáncer, la enfermedad de Huntington y numerosos trastornos. Nuestros descubrimientos en levaduras sugerían que el envejecimiento de las células progenitoras estaba causado por alguna forma de inestabilidad del ADNr mitigada por las proteínas Sir.

De hecho, observamos un tipo sorprendente de inestabilidad del ADNr. Tras dividirse varias veces, las células progenitoras se desprenden de copias extra del ADNr en forma de anillos que salen del genoma. Estos círculos extracromosómicos de ADNr se copian al tiempo que se replican los cromosomas de la célula progenitora antes de la división celular, pero permanecen en el núcleo de la célula progenitora en lo sucesivo. Así, una célula progenitora acumula un número creciente de círculos extracromosómicos (CEC) que terminan por suponer su condena, quizá porque la copia de los CEC consume tantos recursos, que la célula no puede seguir replicando su propio genoma.

Cuando se añadió una copia extra del gen *SIR2* a la célula de levadura, se suprimió la formación de los círculos de ADNr y aumentó en un 30 por ciento la esperanza de vida.

Este hallazgo explicaba la intervención de *SIR2* en la longevidad en levaduras; pronto descubrimos, sin embargo, que las copias extra de *SIR2* prolongaban la vida también en nemátodos, hasta en un 50 por ciento. Semejante coincidencia nos sorprendió. Por un lado, afectaba a organismos separados por una enorme distancia evolutiva. Por otro, el gusano adulto cuenta sólo con células que no se dividen y, por tanto, el mecanismo replicativo del envejecimiento de las levaduras no podía aplicarse a los gusanos. ¿Cuál era entonces la función del gen *SIR2*?

No tardamos en observar que el gen codificaba una enzima con una actividad inédita. El ADN celular rodea a las histonas. Estos complejos proteicos portan marcas químicas (grupos acetilo, por ejemplo) que determinan cuán densamente empaquetan al ADN. La eliminación de grupos acetilo de las histonas aumenta la condensación del complejo, con lo que el ADN se torna inaccesible a las enzimas responsables de la extracción de los círculos de ADNr. De esa forma desacetilada del ADN se dice que se encuentra silenciada, pues cualesquiera que sean los genes que se hallen en tales regiones del genoma se tornan inaccesibles a la activación.

Era ya sabido que las proteínas Sir estaban implicadas en el silenciamiento de genes. De hecho, SIR viene de regulador silenciador de información (“silent information regulator”). Corresponde a una de varias enzimas que eliminan marcas de acetilo de las histonas. Nuestro descubrimiento consistió en develar su singularidad: su actividad enzimática requiere de la presencia de NAD, una molécula de tamaño reducido ubicua que canaliza numerosas reacciones metabólicas. Esta asociación entre Sir2 y NAD resultaba muy sugestiva, pues relacionaba la actividad de Sir2 con el metabolismo y, por tanto, potencialmente con la conexión entre dieta y envejecimiento observada en condiciones de restricción calórica.

### La restricción calórica

Seguir una dieta baja en calorías constituye el método habitual de aumentar la longevidad de un animal. Descubierta hace más de 70 años, continúa siendo el único tratamien-

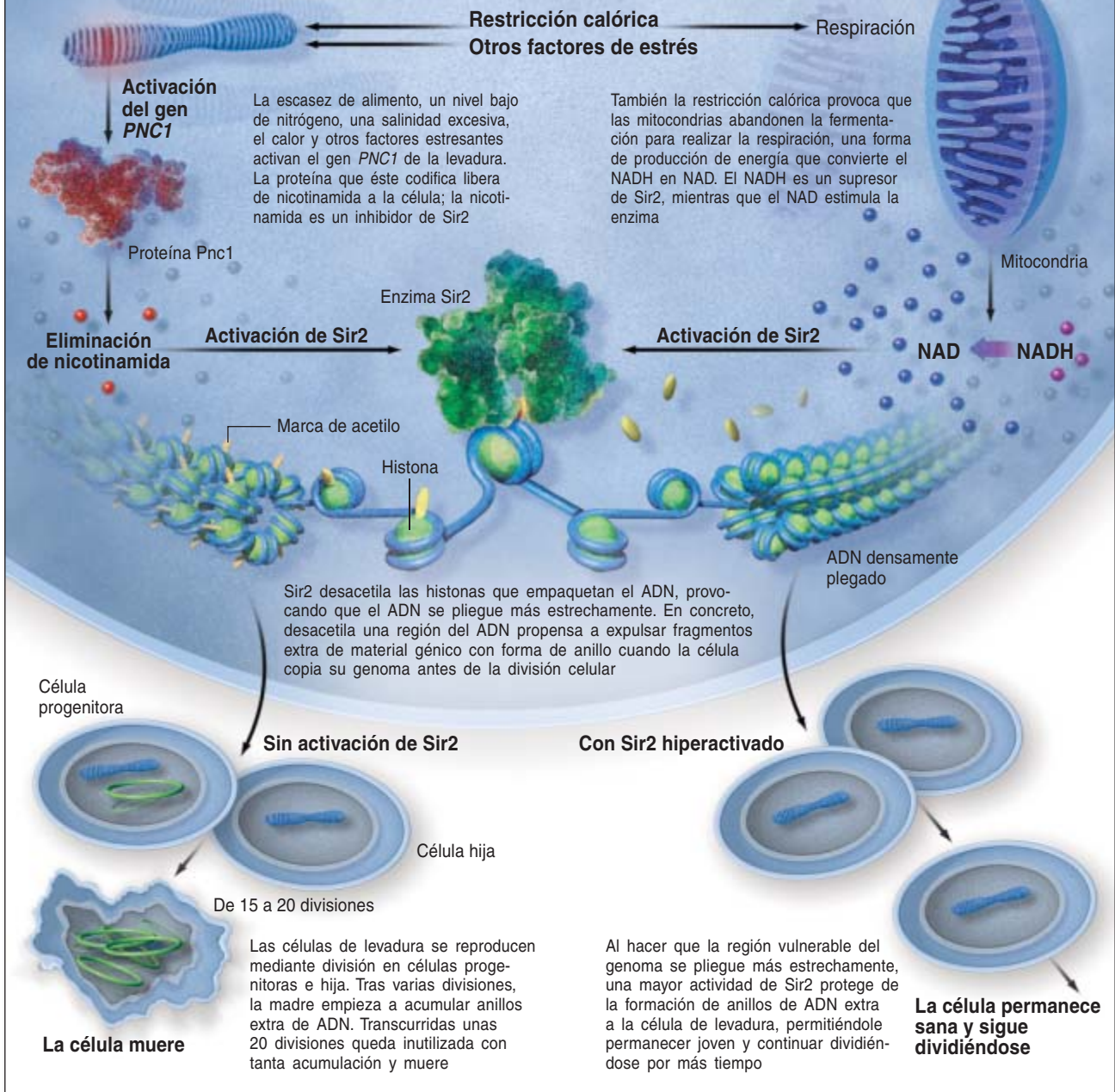
## Resumen/Aumento de la longevidad

- Los genes que controlan la capacidad para hacer frente a las adversidades provocan cambios que, de forma temporal, dotan al individuo de recursos extra para la supervivencia.
- Si se activa durante un período prolongado, esta respuesta al estrés alarga la vida y previene la enfermedad en organismos muy alejados filogenéticamente.
- Quizá las sirtuinas, una familia de genes, sean las reguladoras de este mecanismo de supervivencia.
- El conocimiento de su actividad, beneficiosa para la salud y la longevidad, conduciría al desarrollo de tratamientos médicos y, por fin, a una vida más larga y libre de enfermedades.

# SIR2 Y ESTRES EN LEVADURAS

Un estrés moderado alarga la vida de levaduras en un 30 por ciento mediante la estimulación de la actividad de la enzima Sir2. Los factores estresantes estimulan la actividad de Sir2 a través de dos vías (abajo) que provocan la supresión

de un inhibidor de Sir2. El Sir2 hiperactivado reprime, a su vez, una forma de inestabilidad génica que en condiciones normales contribuiría a la muerte celular de la levadura después de unos 20 ciclos de división celular.



to de eficacia probada. Consiste en reducir el consumo de alimento de un individuo entre un 30 y un 40 por ciento de lo que se considera normal para su especie. Desde ratas y ratones hasta perros y posiblemente primates, los animales que se someten a esta dieta viven más y gozan de mejor estado de salud durante su vida prolongada. Se evitan numerosas

enfermedades, incluidos el cáncer, la diabetes y trastornos neurodegenerativos. El organismo parece estar superdotado para la supervivencia. El único precio a pagar por ello es una pérdida de fecundidad.

Durante decenios, la ciencia se ha afanado en comprender el mecanismo que opera tras la restricción calórica y en desarrollar medicinas

que mimeticen sus beneficios para la salud. El fenómeno se atribuyó a una simple ralentización del metabolismo celular (la producción de energía a partir de moléculas combustibles), con la consiguiente reducción de los subproductos tóxicos en respuesta a una menor cantidad de comida.

Pero no parece una interpretación correcta. La restricción calórica no

ralentiza el metabolismo en mamíferos; en levaduras y gusanos, el metabolismo se acelera y sufre alteraciones. Creemos, por tanto, que la restricción calórica constituye un estresante biológico que, lo mismo que la escasez de alimento, induce una respuesta defensiva que aumenta las probabilidades de supervivencia del organismo. En los mamíferos, sus efectos abarcan cambios en las defensas celulares, la reparación, la producción de energía y la activación de la muerte celular programada (apoptosis). ¿Qué función podría desempeñar Sir2 en tal proceso? Abordamos primero la restricción calórica en organismos sencillos.

En levaduras, la restricción de la disponibilidad de alimento afecta a dos rutas que incrementan la acti-

vidad enzimática de Sir2. Por una parte, se activa el gen *PNCI*, que produce una enzima responsable de eliminar de la célula la nicotinamida, una molécula similar a la vitamina B<sub>3</sub>, que reprime a Sir2. Concorde con la idea de que la restricción calórica constituye un factor de estrés que activa una respuesta de supervivencia, *PNCI* se estimula también ante un incremento de temperatura, una salinidad excesiva y otros estresantes suaves que prolongan el tiempo de vida en levaduras.

La segunda ruta que la restricción calórica induce en levaduras afecta a la respiración. Este modo de producción de energía genera NAD en forma de subproducto, al tiempo que disminuyen los niveles de NADH. No sólo el NAD activa a Sir2, sino

que, además, el NADH inhibe a la enzima; la alteración de la relación NAD/NADH en la célula repercute, pues, de una manera determinante en la actividad de Sir2.

Establecido que el estrés biológico que prolonga la vida incrementa la actividad de Sir2, se imponía dar respuesta a otra cuestión: ¿se requería la presencia de Sir2 para promover la longevidad? Parece que sí. Una forma de averiguarlo consiste en eliminar su gen y determinar si, a pesar de ello, el efecto permanece. En organismos tan complejos como la mosca de la fruta, la restricción calórica necesita *SIR2* para prolongar la vida. Puesto que el cuerpo de una mosca de la fruta adulta contiene numerosos tejidos análogos a los órganos de los mamíferos, sospechamos que

## RUTAS GENICAS QUE PROLONGAN LA VIDA

Se ha identificado un grupo de genes que influyen en la longevidad de diversos organismos. Lo mismo que *SIR2* y sus genes relacionados (las sirtuinas), algunos de ellos prolongan la esperanza de vida en presencia de un mayor número de copias del gen o cuando aumenta la actividad de la proteína que éste codifica. Muchos genes y sus proteínas ejercen, en cambio, un efecto negativo sobre la duración de la vida; la reducción de su actividad potencia la longevidad.

En gusanos, por ejemplo, el gen que codifica receptores celulares para la insulina y el factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF-1) se llama *daf-2*. La supresión de la activi-

dad de *daf-2* en gusanos adultos bloquea la señalización vía insulina e IGF-1, y prolonga la vida de los organismos hasta en un 100 por ciento. Se promueve también la longevidad con la supresión de otros genes relacionados con el crecimiento y la interposición en las rutas moleculares que dichos genes activan.

Varios de los genes que figuran en la lista inferior, o bien sus proteínas, regulan o son regulados por sirtuinas en condiciones de restricción calórica. Ello sugiere que formarían parte de una red reguladora del envejecimiento. Los autores especulan si *SIR2* y sus afines pueden orquestar esta red.

GEN O RUTA (EQUIVALENTE HUMANO)	ORGANISMO/ PROLONGACION DE LA VIDA	CON MAS O CON MENOS, MEJORA	PRINCIPALES PROCESOS AFECTADOS	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MANIPULACION
<i>SIR2</i> ( <i>SIRT1</i> )	Levadura, gusano, mosca/30 por ciento	Con más	Supervivencia celular, metabolismo y respuesta al estrés	No se conocen
<i>TOR</i> ( <i>TOR</i> )	Levadura, mosca, gusano/del 30 al 250 por ciento	Con menos	Crecimiento celular y detección de nutrientes	Infecciones, cáncer
Proteínas Daf/FoxO (Insulina, IGF-1)	Gusano, mosca, ratón/100 por ciento	Con menos	Crecimiento y metabolismo de la glucosa	Enanismo, esterilidad, pérdida cognitiva, degeneración tisular
<i>Genes Clock</i> (genes <i>CoQ</i> )	Gusano/30 por ciento	Con menos	Síntesis de la coenzima Q	No se conocen
<i>Amp-1</i> ( <i>AMPK</i> )	Gusano/10 por ciento	Con más	Metabolismo y respuestas al estrés	No se conocen
Hormona del crecimiento (Hormona del crecimiento)	Ratón, rata/ del 7 al 150 por ciento	Con menos	Regulación del tamaño corporal	Enanismo
<i>P66Shc</i> ( <i>P66Shc</i> )	Ratón/27 por ciento	Con menos	Producción de radicales libres	No se conocen
<i>Catalasa</i> ( <i>CAT</i> )	Ratón/15 por ciento	Con más	Detoxificación del peróxido de hidrógeno	No se conocen
<i>Prop1, pit1</i> ( <i>Pou1F1</i> )	Ratón/42 por ciento	Con menos	Actividad pituitaria	Enanismo, esterilidad, hipotiroidismo
<i>Klotho</i> ( <i>Klotho</i> )	Ratón/ del 18 al 31 por ciento	Con más	Regulación de la insulina, IGF-1 y vitamina D	Resistencia a la insulina
<i>Methuselah</i> ( <i>CD97</i> )	Mosca/35 por ciento	Con menos	Resistencia al estrés y comunicación neuronal	No se conocen