

«Vive rápido, muere joven» Matemáticas en Biología del Envejecimiento

por

Ingeborg van Leeuwen

«Vive Rápido, Muere Joven» es la traducción del título original de una reciente producción de Hollywood que narra la vida del actor James Dean (1931–1955), muerto al volante de su bólido a la temprana edad de 24 años. El fin inexorable que siguió al estilo de vida de este joven rebelde ha servido a menudo para ilustrar la creencia de que la esperanza de vida de un ser humano, como si su organismo de una máquina se tratase, depende del desgaste al que es sometido. El propósito del presente artículo es explorar las bases científicas de esta creencia y, en particular, mostrar cómo el desarrollo de modelos matemáticos puede ayudar a desvelar los secretos del proceso de envejecimiento.

1 . INTRODUCCIÓN

Pocos procesos biológicos están tan omnipresentes en la sociedad como el envejecimiento. Cada día observamos sus efectos en los seres que nos rodean y –más dolorosamente si cabe– en nosotros mismos cuando nos miramos en el espejo. A menudo se dice que la vida y la muerte son inseparables o que el precio que se paga por la vida es la muerte, y que el envejecimiento es el camino plagado de dolor y sufrimiento que nos lleva hasta nuestro inevitable destino final. Desde un punto de vista más científico y genérico el proceso de envejecimiento se podría definir como *«un proceso universal, irreversible, continuo, intrínseco y heterogéneo que se manifiesta como una serie de deterioros que aumentan de forma gradual con la edad en todos los individuos de la especie»*. Las enfermedades cuyo riesgo crece con la edad (como las patologías cardiovasculares, el cáncer, las artrosis degenerativas y el Alzheimer) no son consideradas como parte del proceso de envejecimiento en sí sino como consecuencias del mismo.

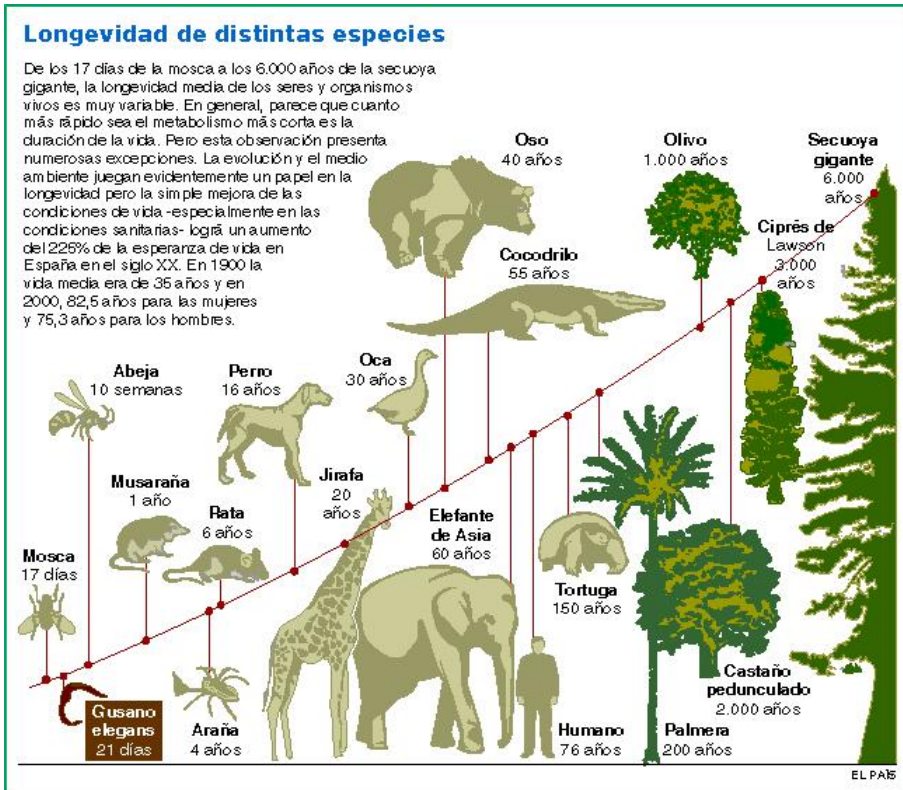


Figura 1: Ilustración sobre la longevidad de distintas especies publicada en el diario *El País*. En los extremos de la escala mostrada están la mosca y la secuoya gigante, cuyas longevidades difieren aproximadamente en un factor 10^5 . También pueden darse importantes diferencias en la longevidad alcanzada por individuos de una misma especie. Factores genéticos son responsables del 35% de esta variabilidad, mientras que el 65% restante es debido a la influencia de factores ambientales. La importancia de los últimos queda reflejada, por ejemplo, en el hecho de que la mejora del estilo de vida ha permitido un notable incremento en la esperanza de vida de la población española desde el año 1900. La creencia es, no obstante, que la longevidad máxima (unos 120 años en humanos) no ha aumentado.

Aunque la definición genérica del proceso del envejecimiento es ampliamente aplicable, las manifestaciones de este complejo proceso varían significativamente en los distintos seres vivos. La Figura 1 muestra, por ejemplo, algunas de las importantes diferencias en longevidad que se dan en los reinos

animal y vegetal. Más sorprendente aún puede ser el hecho de que el proceso de envejecimiento no sea universal: aunque todo ser vivo es perecedero, no todos envejecen. Las bacterias, por ejemplo, así como otros organismos unicelulares que se reproducen por división celular, no padecen las consecuencias del envejecimiento. Es más, incluso en una misma especie puede haber marcadas diferencias en la forma que tienen de envejecer unos individuos y otros. Es ilustrativo que en una colmena de abejas (*Apis mellifera*), las obreras sobrevivan de 2 a 8 meses dependiendo de la época del año en que nazcan, mientras que la abeja reina puede vivir unos 5 años [3]. Por otro lado, se dan casos como el del salmón [28] en los que el envejecimiento no ocurre de manera gradual. Tras la eclosión de las huevas en las seguras aguas de los arroyos los jóvenes salmones descienden al mar, donde residen varios años, y una vez alcanzada la edad adulta retornan a su lugar de nacimiento en un viaje de cientos de kilómetros a contracorriente. Allí, una vez alcanzado su destino y nada más concluir la copulación, mueren como consecuencia de una extrema aceleración del proceso de envejecimiento. Y no se trata de un caso único. Un efecto similar, también mediado por la producción masiva de corticosteroides, ha sido observado en el macho del ratón marsupial *Antechinus* [27].

La biología gerontológica, o biogerontología, es la ciencia que se encarga de estudiar los procesos biológicos responsables del proceso de envejecimiento. Se trata de una rama de la biología en la que las matemáticas hicieron una entrada relativamente temprana, debido principalmente a razones de índole económica. Para las compañías de seguros, por definición, resulta de gran interés conocer la esperanza de vida de sus clientes para así poder estimar el precio de las pólizas, incluyendo su margen de beneficio. En 1825, el joven matemático y actuuario Benjamín Gompertz (Figura 2) publicó su famosa teoría, que expone que la tasa de mortalidad en poblaciones humanas crece exponencialmente con la edad [10], un resultado que posteriormente se ha verificado en muchas otras especies [8] y que hoy en día se conoce como la ley de Gompertz [32]:

$$h_T(t) = h_0 e^{\gamma t}, \quad t \geq 0 \quad (1)$$

$$S_T(t) = e^{h_0(1-e^{\gamma t})/\gamma}, \quad t \geq 0 \quad (2)$$

donde $h_T(t)$ y $S_T(t)$ expresan la tasa de mortalidad y la probabilidad de supervivencia en función de la edad, respectivamente. El parámetro γ es el denominado coeficiente de Gompertz y h_0 es la tasa de mortalidad en el instante inicial $t = 0$. En el Apéndice se explica cómo la ecuación (2) puede deducirse directamente a partir de la ecuación (1).

Paradójicamente, a pesar de la aparente universalidad y del extendido uso de las ecuaciones (1) y (2) en biogerontología, las bases biológicas de la ley de Gompertz han permanecido en la penumbra desde 1825. Un modelo matemático, desarrollado para investigar la relación entre el estado energético del organismo y el proceso de envejecimiento, proyecta luz sobre esta incógnita y, de hecho, proporciona una posible respuesta [23]. Antes de explicar la formula-

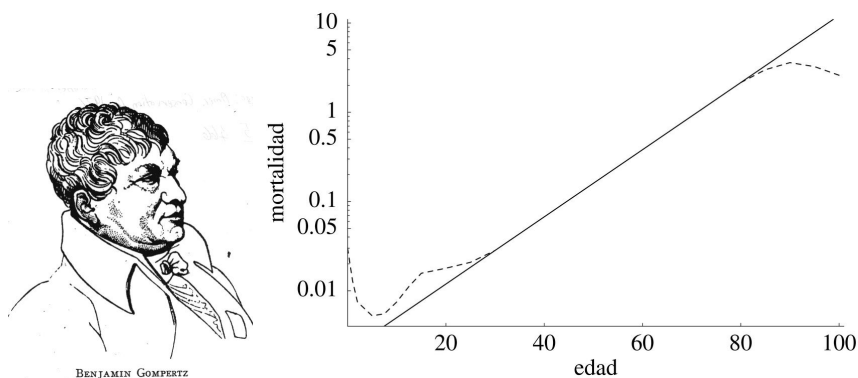


Figura 2: Benjamín Gompertz (1779–1865) y tasa de mortalidad exponencial ($\gamma = 0,086$ y $h_0 = 2,1 \times 10^{-3}$ por año). Según esta curva la tasa de mortalidad se duplica cada 8 años. El valor del coeficiente de Gompertz es aproximadamente el mismo para poblaciones de distintos orígenes geográficos, a pesar de las diferencias en estilo de vida y en incidencia de las enfermedades asociadas a la edad como el cáncer. Por lo general, la ley de Gompertz (ecuaciones (1) y (2)) se cumple en el periodo comprendido entre los 20 y 85 años de edad. Después de los 85 años, la tasa de mortalidad aumenta más lentamente y puede incluso llegar a decrecer (línea de puntos). Una posible explicación de esta desviación es que la población no es homogénea y el proceso de envejecimiento selecciona de manera natural una subpoblación de individuos caracterizados por valores de γ y h_0 relativamente bajos.

ción de este modelo y los resultados obtenidos es necesario introducir algunos conceptos biológicos y gerontológicos básicos.

2 . ¿POR QUÉ ENVEJECEMOS?

El tema de la vida y la muerte ha cautivado la mente humana desde el origen de los tiempos. Aun así, pocos son los que se preguntan seriamente por qué envejecen. Quizá simplemente se tiene asumido como algo universal e inevitable: lo damos por hecho y lo aceptamos. Sin embargo, como todo evento en el Universo, el envejecimiento no ocurre sin causa ni razón y, de hecho, en biogerontología, las teorías no escasean [38]. Algunas de estas teorías son estocásticas y apuntan a la acumulación de daños o al progresivo desgaste de componentes del organismo con la edad, mientras que otras son no estocásticas e implican la presencia de algún tipo de «reloj biológico» interno. Las cuatro teorías más importantes son expuestas brevemente a continuación.

2.1 . TEORÍA DEL RITMO VITAL (Raymond Pearl, 1928)

En reposo, el diminuto corazón de un ratón late unas 650 veces por minuto. En cambio, en el mismo tiempo, el corazón de un elefante sólo late una media de 30 veces. Echando las cuentas resulta que, al alcanzar su esperanza de vida (3 años el ratón y 60 años el elefante), los corazones de ambos animales han latido aproximadamente un total de 10^9 veces. La conclusión más que dudosa de que nuestra longevidad, y la de todo ser vivo, está determinada por un cierto número prefijado de latidos de nuestro corazón es en realidad una mala interpretación de las llamadas leyes alométricas universales. Max Kleiber fue uno de los primeros en observar que la velocidad metabólica (o «ritmo vital») cumple [17]:

$$R(W) = \alpha_R W^{\frac{3}{4}} \quad (3)$$

donde W es la masa corporal, α_R es una constante de proporcionalidad, y la velocidad metabólica (R) es normalmente estimada a partir del consumo de oxígeno. La interpretación y las bases fisiológicas de este resultado siguen siendo razón de polémica hoy en día [7, 40], y entre los dispares mecanismos propuestos están la arquitectura fractal del sistema circulatorio [47] y la dinámica de las reservas energéticas del organismo [18]. Se ha observado, además, que la longevidad máxima de las distintas especies verifica una relación similar en función de sus masas corporales:

$$L(W) = \alpha_L W^{\frac{1}{4}} \quad (4)$$

El corazón constituye una fracción aproximadamente fija del cuerpo y, por lo tanto, para irrigar todos los tejidos, ha de latir a una velocidad más o menos proporcional al consumo de oxígeno por gramo de masa corporal. Por consiguiente, las ecuaciones (3) y (4) nos llevan directamente a establecer que el número total de latidos del corazón es invariante frente a la masa corporal. La teoría del ritmo vital básicamente postula que la «cantidad de vida» (expresada como $L \times R/W$) de la que un organismo dispone es una constante [35]. Según esta teoría, aquellos animales que «viven rápido», derrochando energía vital, mueren antes.

2.2 . TEORÍA DE LA PÉRDIDA DE TELÓMEROS (Alexey Olovnikov, 1973)

Las células extraídas de mamíferos sólo son capaces de multiplicarse un número limitado de veces cuando son cultivadas en una placa de Petri. Este número máximo de divisiones celulares se conoce como el límite de Hayflick [12]. Diversas publicaciones defienden y otras niegan la existencia de una relación entre el valor del límite de Hayflick y la edad del individuo donante, la longevidad de la especie y enfermedades de envejecimiento prematuro como la progeria. El biólogo teórico Alexey Olovnikov propuso que la existencia del límite de Hayflick se debe a la pérdida gradual de telómeros durante cada ciclo de división celular [31].

Se denomina telómero (telos=final y meros=partes) al ADN no codificador que forma el extremo de cada cromosoma. Los telómeros no contienen genes, sino ADN repetitivo, es decir, una secuencia corta de nucleótidos característica de cada especie –TTAGGG, en el caso del hombre– que se repite un cierto número de veces. La existencia de este ADN redundante parece estar justificada por ciertos detalles del proceso de replicación celular.

Cuando una célula se va a duplicar, una proteína llamada ADN–polimerasa se encarga de replicar su ADN, de tal manera que cada una de las células resultantes disponga de una copia completa del mismo. La ADN–polimerasa no es capaz de alcanzar el final de la cadena de ADN, por lo que la copia va a carecer de un cierto número de nucleótidos en su extremo. La presencia del telómero asegura que estos nucleótidos no contengan una información vital para la nueva célula que comprometa su existencia.

Una vez que, tras sucesivas divisiones, la longitud de los telómeros disminuye hasta el tamaño mínimo necesario para mantener la integridad de los cromosomas, la célula abandona el ciclo celular y deja de dividirse para evitar que la polimerasa cause la pérdida de secciones esenciales del ADN [2, 39].

Aunque son muchos los que defienden un papel del límite de Hayflick en el envejecimiento de los organismos multicelulares, también son muchos los científicos que opinan lo contrario. Dos de los ejemplos más controvertidos son los de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el gusano *Caenorhabditis elegans*. Ambas especies sufren un envejecimiento gradual a pesar de que en los organismos adultos todas las células carecen de capacidad de proliferación.

2.3 . TEORÍA EVOLUTIVA DEL SOMA PERECEDERO (Tom Kirkwood, 1977)

Los primeros seres vivos que poblaron la faz de la Tierra se multiplicaban ajenos al proceso de envejecimiento. Hoy en día, en cambio, el panorama es muy distinto, e incluso se dan casos extremos como el de los salmones, que perecen poco después de reproducirse como consecuencia de un envejecimiento acelerado. Durante su viaje suicida y la posterior copulación los peces –que, además, no toman alimento desde que abandonan el mar– queman toda la energía de la que disponen en sus organismos. La falta de recursos energéticos incapacita al salmón para llevar a cabo un mantenimiento fisiológico (incluyendo reparación del ADN, eliminación de radicales libres, etc.) eficiente y suficiente, lo cual resulta en una acumulación de daños y un deterioro de componentes fisiológicos esenciales cuyo efecto es inevitablemente letal.

La teoría del soma perecedero propone que el envejecimiento emergió como resultado de un proceso evolutivo de optimización de la energía invertida en los procesos de reproducción y de mantenimiento. La idea fundamental es que, en estado salvaje, la esperanza de vida de, por ejemplo, una cebrá en la sabana africana no depende tanto de su envejecimiento intrínseco como de la presencia de alimento y predadores. Tom Kirkwood, un matemático convertido a la gerontología, defiende que el nivel de mantenimiento de los seres vivos ha evolucionado en función de su esperanza de vida en su hábitat natural

[15, 16]. Según las predicciones de esta teoría, los animales que poseen una baja esperanza de vida en estado salvaje, como los roedores, recortan energía en mantenimiento para poder reproducirse copiosamente durante sus breves vidas y asegurar así la continuidad de la especie.

2.4 . TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES (Denham Harman, 1956)

Se denomina radical libre a toda especie química que existe de modo independiente y que posee al menos un electrón no apareado. Gracias a su estructura, los radicales libres poseen gran capacidad de oxidación. Denham Harman (1956) fue el primero en proponer que el envejecimiento ocurre como resultado de la acumulación intracelular de daños oxidativos infligidos por radicales libres [11, 29]. Reacciones que implican la producción de radicales libres tienen lugar de forma continua en distintos lugares de la célula, pero el 85 % de la producción se concentra en los «generadores de energía de la célula», las mitocondrias (Figura 3). Se ha estimado que entre un 1 y un 2 % de las moléculas de oxígeno que consumen las mitocondrias se transforman en radicales libres altamente reactivos. Estos radicales atacan prácticamente cualquier componente celular, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN. Entre las consecuencias biológicas de este ataque se cuentan las mutaciones del ADN, la inactivación de enzimas, los cambios en las características de la membrana celular, así como las disfunciones mitocondriales [42]. Posteriormente se ha descubierto que el daño oxidativo sufrido por las propias mitocondrias puede causar una reducción en la producción de energía así como un incremento en la tasa de producción de radicales libres [34, 46]. Quienes defienden la teoría de los radicales libres apuntan que sería este efecto el que desencadenaría el proceso de envejecimiento.

3 . EL SUEÑO DE LA ETERNA JUVENTUD

Una búsqueda incesante del elixir de la eterna juventud ha tenido lugar en distintas culturas a lo largo de los tiempos. Alquimistas, científicos, médicos, emperadores y charlatanes han propuesto fórmulas que aseguraban devolver la juventud perdida o al menos detener el envejecimiento. Sin embargo, en la historia ha habido más fracasos que victorias (Figura 4). Así, mientras que algunos murieron como resultado del consumo de sus propias píldoras, otros defraudaron las esperanzas de aquellos que compraron sus recetas milagrosas. Uno de los casos mejor conocidos es el del cirujano de origen ruso Serge Voronoff (1866–1951) quien, tras llegar a la conclusión errónea de que los tejidos testiculares secretaban una substancia rejuvenecedora, realizó un millar de trasplantes de testículos de chimpancé en humanos a cambio de pagas exorbitantes [48]. En el ámbito científico y pseudocientífico más actual se han propuesto varias terapias menos drásticas. Describimos a continuación las más prometedoras.

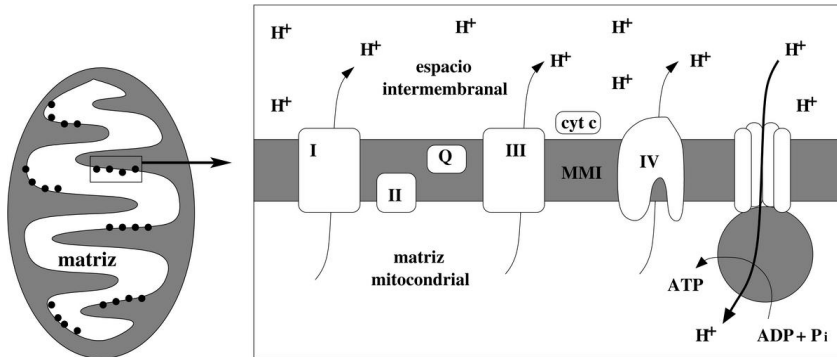


Figura 3: Las mitocondrias y la cadena respiratoria transportadora de electrones. Las mitocondrias son orgánulos celulares caracterizados por una doble membrana. La membrana mitocondrial interna (MMI), impermeable a sustancias polares, tiene una superficie extensa gracias a los numerosos pliegues que presenta hacia el interior, denominados «crestas». Insertada en la MMI se encuentra la cadena de transporte de electrones, un sistema de cuatro sofisticados complejos proteicos que constituye la maquinaria de producción de energía de la célula. Estos complejos transportan los electrones mediante reacciones de oxidación-reducción hasta su receptor final, el oxígeno molecular, que es reducido completamente a agua ($O_2 + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$). Simultáneamente, tres de los complejos bombean protones (H^+) de la matriz mitocondrial al espacio intermembranal, lo cual genera energía libre en la forma de un gradiente de protones. Un quinto complejo proteico, la ATP-sintetasa, se encarga de producir energía química en la forma de ATP mediante la reentrada controlada de protones a la matriz. Si el estrés oxidativo sufrido por la propia mitocondria causa cambios en la permeabilidad de la MMI, la mitocondria es incapaz de mantener la fuerza protomotriz y, como consecuencia, la ATP-sintetasa no puede sintetizar ATP. Bajo condiciones normales, la ubiquinona (Q) constituye la principal fuente de radicales libres, ya que este coenzima puede transferir los electrones directamente al oxígeno molecular, causando su reducción parcial hasta un radical libre. Si una molécula de oxígeno capta un único electrón, se forma un radical superóxido ($O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$), mientras que si capta dos, se convierte en un radical peróxido ($O_2 + 2e^- \rightarrow O_2^{2-}$).

3.1 . TERAPIA GENÉTICA Y LOS GENES DE LA LONGEVIDAD

En 1990, Tom Johnson descubrió que una mutación en el gen *age-1* puede prolongar en más de un 50% el tiempo de vida del gusano *C. elegans* [14]. Más recientemente, mediante técnicas de manipulación genética, un grupo de científicos de la Universidad de California ha logrado multiplicar por seis la esperanza de vida de este gusano [4]. Por otra parte, un análisis de ADN realizado en humanos centenarios sugiere la existencia de un gen (o genes) en el cromosoma número cuatro que permite alcanzar una avanzada edad [36]. El éxito conseguido extendiendo el tiempo de vida de varias especies, el

hecho de que el hombre comparte muchas de características genéticas con estas especies, y que el análisis del genoma humano sugiere que el hombre también posee «genes de la longevidad», hacen pensar que en algún momento, en un futuro no muy lejano, la ciencia desarrollará una técnica genética capaz de aumentar nuestra esperanza de vida.

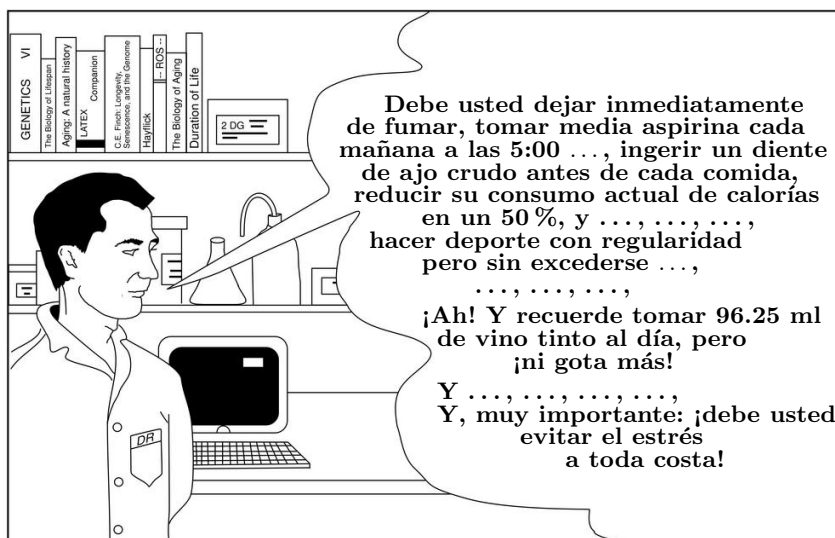


Figura 4: Caricaturización de la búsqueda de la eterna juventud. Aunque han sido muchos los métodos propuestos para detener el envejecimiento, sólo el de reducir la ingesta de calorías dispone hasta ahora de testimonios científicos a favor. Los otros métodos, no obstante, posiblemente sí pueden lograr que cada año de vida parezca increíblemente largo.

3.2 . NO AL ESTRÉS OXIDATIVO

Si creemos lo que nos dice la teoría de los radicales libres, entonces es lógico pensar que una terapia capaz de reducir el nivel de estrés oxidativo podría ser la clave para incrementar nuestra esperanza de vida. En realidad, las células no están completamente indefensas frente al ataque de los radicales libres, sino que disponen de varias armas con las que defenderse. Así, las células producen enzimas que se encargan de eliminar los radicales libres, entre las que destaca la Cu/Zn–superóxido dismutasa (SOD) que es responsable de la retirada de una especie altamente tóxica, el anión superóxido [42]. En 1994, William Orr y Rajindar Sohal crearon una raza genéticamente modificada de la mosca de la fruta *Drosophila* que se caracteriza por elevados niveles de actividad de la SOD. Las moscas mutantes demostraron tener una esperanza de vida 30 %

más alta que las moscas de genotipo salvaje [33]. La manipulación genética realizada en la mosca de la fruta tiene demasiadas implicaciones como para poder considerarse su aplicación en el hombre, por lo que la atención se ha desviado a otro mecanismo de defensa natural de las células contra el estrés oxidativo, los antioxidantes no enzimáticos. Diversos estudios sugieren que el consumo moderado de antioxidantes alimenticios, como por ejemplo el selenio y las vitaminas A, C y E, tiene un efecto positivo sobre la esperanza de vida mediante una reducción del riesgo a desarrollar las enfermedades típicamente asociadas a la edad [5]. No obstante, aún no hay ninguna prueba científica que apunte a un efecto directo del consumo de estos compuestos sobre el proceso de envejecimiento *per se*.

3.3 . RESTRICCIÓN CALÓRICA

Sorprendentemente animales tan dispares como los gusanos [44], los ratones [45], o los primates [26], presentan una mayor esperanza de vida cuando son sometidos a un estricto régimen de restricción calórica. Una reducción del 50 % en el consumo medio de calorías, por ejemplo, puede prolongar la vida media de un ratón en un porcentaje similar. Es más, también su longevidad máxima es incrementada significativamente [46], lo cual sugiere que la restricción calórica no sólo retarda la aparición de ciertas patologías sino también el proceso de envejecimiento en sí mismo.

Existen algunos intrépidos dispuestos a seguir un régimen drástico de por vida para disfrutar de los beneficios a largo plazo (véase por ejemplo la página de la Sociedad de Restricción Calórica, <http://calorierestriction.org/>), pero se trata de casos aislados ya que para la mayoría de los mortales resulta un esfuerzo más que loable someterse durante un par de semanas a un régimen para perder «esos kilitos de más». Por ello, el investigador Mark Lane y sus colaboradores se trazaron el objetivo de diseñar una píldora que reprodujese los beneficios en salud y longevidad de la restricción calórica sin la necesidad de ayunar [22]. El primer resultado de su búsqueda fue el compuesto 2DG (2-deoxiglucosa) pero, desafortunadamente, pruebas con animales de laboratorio han demostrado que la 2DG puede ser muy tóxica a ciertas dosis, y la búsqueda de una alternativa sin efectos secundarios continúa.

4 . UN MODELO MATEMÁTICO DE ENVEJECIMIENTO

La dependencia de la longevidad con respecto a la velocidad metabólica y al consumo calórico sugiere que existe una estrecha relación entre el estado energético del organismo y su ritmo de envejecimiento. En Van Leeuwen et al. [23] hemos desarrollado un modelo matemático para explorar esta hipótesis cuantitativamente (Figura 5). La idea fundamental en la que nos basamos es que el envejecimiento es un proceso multicausal, como queda reflejado en los numerosos testimonios a favor de las distintas teorías sobre sus orígenes. El

modelo, que combina aspectos de varias de estas teorías, consta de dos partes, una que describe las características fisiológicas fundamentales del organismo (como el crecimiento corporal, la cantidad de grasa corporal o la velocidad metabólica) y otra que describe el proceso de envejecimiento (como el nivel de estrés oxidativo, la tasa de mortalidad o la probabilidad de supervivencia). Estos dos módulos están conectados entre sí mediante la tasa de metabolismo aerobio en las mitocondrias –la cual es considerada proporcional a la velocidad metabólica– y mediante la masa corporal. Las premisas más importantes de ambos módulos se introducen a continuación. El desarrollo y el análisis matemático del modelo se describen en detalle en [23]. Todas las simulaciones de ordenador mostradas en este artículo han sido generadas utilizando la función `NDSolve` de *Mathematica* para resolver numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales.

4.1 . MÓDULO FISIOLÓGICO

Este modelo está basado en la teoría desarrollada por el biólogo teórico holandés Bas Kooijman [19], conocida como DEB, la cual proporciona reglas generales según las cuales los seres vivos obtienen y utilizan sus recursos energéticos. La teoría considera el cuerpo como un sistema dinámico compuesto por materiales de reserva y de sostén. Este sistema es caracterizado en términos de la variación en el tiempo del volumen total de los materiales de sostén, V , y de la energía total presente en las reservas, E . La dinámica interna de las reservas (Figura 5) es determinada por el balance entre la energía asimilada a partir del consumo de alimentos y el gasto energético del organismo: $E'(t) = A(t) - C(t)$. Basándonos en el consumo de alimento observado en roedores sometidos a regímenes de restricción calórica y desviándonos de la teoría DEB original, hemos expresado la tasa de asimilación de energía como:

$$A(t) = \varrho A_m \quad (5)$$

donde A_m es la tasa máxima de asimilación asociada a la especie animal y la dieta suministrada, y $0 \leq \varrho \leq 1$ es el denominado coeficiente de abastecimiento. Si, por ejemplo, el consumo calórico de un ratón es reducido en un 30%, el correspondiente valor de ϱ es 0,7. Se define $\{A_m\} = A_m V_{1\infty}^{-2/3}$, donde $V_{1\infty}$ es el volumen máximo que pueden alcanzar los materiales de sostén en ausencia de restricción calórica.

De acuerdo con la teoría DEB, la energía extraída de las reservas por unidad de tiempo, C , es:

$$C(t) = \frac{E(t)}{V(t)} \left(v V(t)^{2/3} - V'(t) \right) \quad (6)$$

donde $v = \{A_m\}/[E_m]$ se denomina la conductividad energética, con $[E_m]$ el valor máximo de E/V . Las ecuaciones (5) y (6) permiten caracterizar la variable E . El siguiente paso es encontrar una expresión para la segunda variable, V .

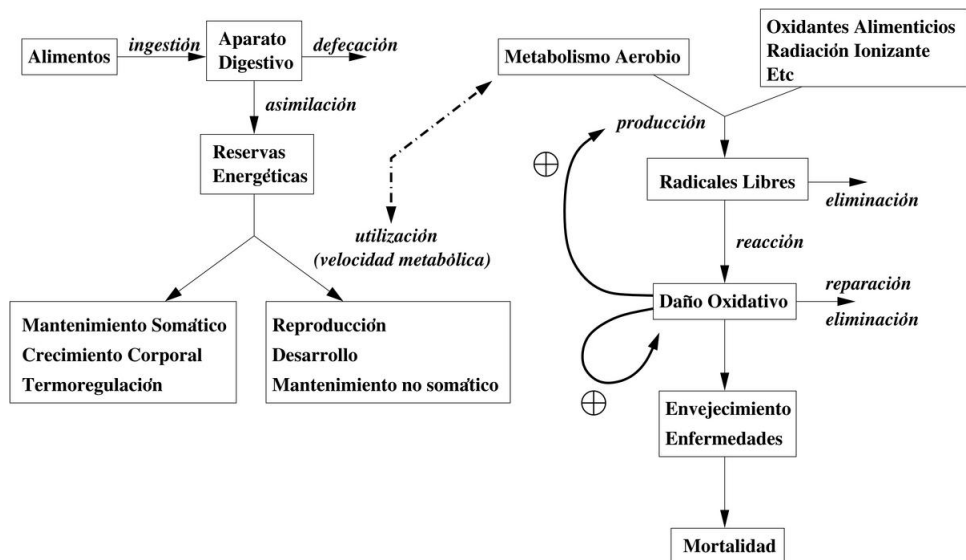


Figura 5: Esquema del modelo matemático de envejecimiento. El módulo fisiológico (*izquierda*) comienza con el consumo de alimentos. De los nutrientes ingeridos por unidad de tiempo sólo una parte penetra en el organismo por absorción a través de las paredes del aparato digestivo. Estas sustancias son añadidas a las reservas energéticas, las cuales están a disposición del organismo para realizar los diferentes procesos fisiológicos. De la energía utilizada por unidad de tiempo (velocidad metabólica), una fracción fija κ es invertida en procesos somáticos, mientras que el resto es usado para realizar procesos reproductivos. En el módulo de envejecimiento (*derecha*), el consumo de oxígeno por las mitocondrias es proporcional a la velocidad metabólica (línea de puntos). Por consiguiente, la producción intracelular de radicales libres está directamente ligada a la dinámica energética del cuerpo. Una fracción fija de los radicales generados es neutralizada por la acción de antioxidantes, pero el resto escapa del sistema de defensa y reacciona con distintos componentes celulares, causando daño oxidativo. Una fracción fija de las macromoléculas afectadas es eliminada o reparada, mientras que las demás impulsan el proceso de envejecimiento. Según este modelo, la probabilidad de supervivencia depende exclusivamente del nivel de estrés oxidativo, $D(t)$. Las relaciones indicadas con \oplus corresponden a dos procesos de retroalimentación.

El uso de la energía disponible se rige por la denominada «regla κ »: una fracción fija $0 \leq \kappa \leq 1$ es invertida en procesos somáticos (mantenimiento somático, crecimiento corporal y termoregulación), mientras que la fracción $(1 - \kappa)$ restante es utilizada para efectuar procesos reproductivos (desarrollo, reproducción y mantenimiento no somático). Es más, con la energía disponible para realizar procesos somáticos, $\kappa C(t)$, el organismo primero cubre sus gastos

de mantenimiento y, con el sobrante, construye nuevos materiales de sostén (crecimiento corporal). Por consiguiente, el proceso de crecimiento corporal cesa cuando κC iguala la suma de los gastos de mantenimiento somático y termorregulación:

$$[G]V'(t) = \kappa C(t) - [M]V(t) - \{H\}V(t)^{2/3}$$

donde las constantes $[G]$ y $[M]$ denotan el costo energético asociado al crecimiento corporal y los gastos de mantenimiento por volumen de materiales de sostén por unidad de tiempo. La constante $\{H\}$ representa la tasa de energía invertida en termorregulación por unidad de superficie corporal. Sustituyendo la función C (ecuación (6)) en la expresión anterior y despejando $V'(t)$ obtenemos que:

$$V'(t) = \frac{V(t)^{2/3}}{\kappa E(t) + [G]V(t)} \left(v\kappa E(t) - \{H\}V(t) - [M]V(t)^{4/3} \right) \quad (7)$$

La masa corporal puede calcularse a partir de V y E : $W(t) = d_V V(t) + d_E E(t)/z_E$, donde z_E es la cantidad de energía por volumen de reserva y d_V y d_E representan las densidades de los materiales de sostén y reserva, respectivamente.

El módulo fisiológico, por lo tanto, consiste en dos ecuaciones diferenciales ordinarias, que describen la variación en E y V , y dos expresiones para calcular la masa corporal (W) y la tasa de consumo de energía (C) en función de E y V . Para simplificar las ecuaciones, y facilitar así la estimación de parámetros, es conveniente reescribir el modelo como sigue:

$$e'(t) = \frac{v}{V(t)^{1/3}} \left(\rho \frac{V(t)^{2/3}}{V(t)^{2/3}} - e(t) \right) \quad (8)$$

$$V'(t) = \frac{v}{e(t)+g} \left\{ \left(e(t) - \frac{V_h^{1/3}}{V_m^{1/3}} \right) V(t)^{2/3} - \frac{V(t)}{V_m^{1/3}} \right\} \quad (9)$$

$$W(t) = d_V (1 + \xi e(t)) V(t) \quad (10)$$

con condiciones iniciales $e(0) = 1$ y $V(0) = W_0/(d_V(1 + \xi))$, donde $W_0 \neq 0$ es la masa corporal inicial. La variable e es la densidad energética normalizada, $e(t) = E(t)/([E_m]V(t))$. Los nuevos parámetros compuestos se definen como sigue:

$$\begin{aligned} g &= \frac{[G]}{\kappa[E_m]} \\ V_h &= \left(\frac{\{H\}}{[M]} \right)^3 \\ V_m &= \left(\frac{v\kappa[E_m]}{[M]} \right)^3 \\ \xi &= \frac{d_E[E_m]}{d_V z_E} \end{aligned}$$

Sean e^* y V^* los valores de e y V cuando el sistema alcanza su estado de equilibrio ($e'(t) = V'(t) = 0$). En animales de sangre fría ($\{H\} = V_h = 0$), el sistema converge a los valores $e^* = \varrho^{1/3}$ y $V^* = \varrho V_{1\infty} = \varrho V_m$. En cambio, en ausencia de restricción calórica ($\varrho = 1$), $e^* = 1$ y $V^* = V_{1\infty} = (V_m^{1/3} - V_h^{1/3})^3$. Es posible, por lo tanto, obtener el valor del parámetro $V_{1\infty}$ a partir de V_h y V_m .

Mientras que el sistema original estaba caracterizado en función de 12 parámetros ($\{A_m\}$, d_E , d_V , $E(0)$, $[E_m]$, $[G]$, $\{H\}$, κ , $[M]$, $V(0)$, $V_{1\infty}$ y z_E), las ecuaciones (8), (9) y (10) sólo contienen siete parámetros independientes desconocidos (d_V , g , v , V_h , V_m , W_0 y ξ). Es sabido, además, que en mamíferos $d_V \simeq 1\text{g/cm}^3$. Es más, en la sección de Resultados y conclusiones, tomamos W_0 igual a la media de las masas corporales iniciales de los roedores objeto de estudio. Los valores de los cinco parámetros restantes (g , v , V_h , V_m y ξ) son obtenidos mediante técnicas de estimación de parámetros a partir de las curvas de crecimiento observadas. Las bases biológicas de la teoría DEB, así como sus numerosas aplicaciones, son descritas en detalle en la obra exhaustiva [19] y en el artículo de divulgación [20].

4.2 . MÓDULO DE ENVEJECIMIENTO

Este modelo está basado principalmente en la teoría de los radicales libres, según la cual el progresivo deterioro fisiológico del organismo se debe a un incremento en el nivel de estrés oxidativo (D) con la edad. Esta hipótesis puede formularse como sigue:

$$h_T(t) = \Phi \frac{D(t)}{V(t)}, \quad t \geq 0 \quad (11)$$

donde Φ es una constante, $h_T(t)$ es la tasa de mortalidad, y $V(t)$ es el volumen de los materiales de sostén. La traducción del esquema mostrado en la Figura 5 a ecuaciones se basa en un número de premisas, entre las cuales destacan cuatro. Primero, como se ha mencionado en la sección sobre la teoría de los radicales libres, la tasa de producción de radicales libres en las mitocondrias es proporcional a la tasa de consumo de oxígeno durante el metabolismo aerobio [9]. En el contexto de la teoría DEB, esto significa que también es proporcional al uso de energía por unidad de tiempo, $C(t)$.

Segundo, el tiempo transcurrido entre la producción de un radical libre y su reacción con un componente celular es extremadamente corto [25, 42]. Por consiguiente, la producción de radicales libres se traduce de manera prácticamente inmediata en la generación de daño oxidativo. Asumiendo, además, que las defensas antioxidantes no sufren saturación y que una fracción fija de los radicales libres producidos es neutralizada, la velocidad de producción de daño oxidativo a través del metabolismo aerobio es proporcional a la velocidad de producción de radicales libres en las mitocondrias.

Tercero, entre las víctimas del ataque de los radicales libres se encuentran las propias mitocondrias (Figura 3) y, en particular, las macromoléculas que constituyen la maquinaria de producción de energía [29, 34], la denominada cadena de transporte de electrones. La consiguiente pérdida de precisión de esta maquinaria brinda la oportunidad para que más electrones escapen de la cadena de transporte. Cuando estos electrones reaccionan directamente con moléculas de oxígeno, dan lugar a la formación de radicales libres. Consecuentemente, el número de radicales libres producidos por molécula de oxígeno consumida depende del nivel de estrés oxidativo sufrido por las mitocondrias.

Finalmente, otra consecuencia de la acción de los radicales libres es la inducción de reacciones de glicosilación, es decir en la combinación no enzimática de azúcares y proteínas. Las reacciones de este tipo son las principales responsables del sabor y el color de las proteínas (como, por ejemplo, el olor dulce de la leche) por lo que su uso comercial está muy extendido. Sin embargo, en el organismo juegan un importante papel en el proceso de envejecimiento, ya que favorecen el entrecruzamiento intra- e inter-molecular de proteínas provocando la pérdida de sus propiedades biológicas [21]. El aspecto típico de la piel envejecida, por ejemplo, se debe principalmente al entrecruzamiento del colágeno. Asimismo, las reacciones de glicosilación están involucradas en diversas patologías como la diabetes *mellitus*, las cataratas, el Parkinson, la aterosclerosis y el Alzheimer [41, 43]. Además de sus efectos inmediatos sobre la estructura y la función de las proteínas, los productos finales de las reacciones de glicosilación (denominados productos de Maillard en conjunto) constituyen nuevos generadores de radicales libres y, con ello, una fuente de propagación del estrés oxidativo [49].

En resumen, la variación en la cantidad de moléculas oxidadas presentes en el organismo puede describirse mediante una ecuación diferencial ordinaria del tipo:

$$D'(t) = rC(t) + (\psi + \mu C(t)) D(t) \quad (12)$$

donde r , ψ y μ son constantes no negativas y $D(0) = D_0$ es el daño oxidativo presente en el instante inicial. El primer término de la derecha, $rC(t)$, corresponde a la producción neta de nuevo daño oxidativo que ocurre de manera independiente al presente nivel de estrés oxidativo y, el segundo término, $\psi D(t)$, a la producción neta a través del proceso de retroalimentación que genera la producción de nuevo estrés oxidativo por propagación. Finalmente, el último término, $\mu C(t)D(t)$, es la producción neta de nuevo daño oxidativo a través del segundo proceso de retroalimentación por el cual aquellas mitocondrias que han sufrido daño oxidativo transforman un mayor porcentaje de moléculas de oxígeno en radicales libres. En la siguiente sección los valores de los parámetros son estimados mediante el principio de máxima verosimilitud a partir de la mortalidad observada en roedores (para más información, véase el Apéndice).

5 . RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En esta sección analizamos el comportamiento de nuestro modelo mediante simulaciones de ordenador y discutimos las implicaciones de los resultados obtenidos.

Como puede verse a partir de las ecuaciones (6), (8), (9) y (10), el módulo fisiológico no depende del daño oxidativo presente en cada momento, por lo que puede emplearse para analizar curvas experimentales de crecimiento corporal sin necesidad de conocer la tasa de mortalidad. Así, en Van Leeuwen *et al.* [23] hemos estudiado las diferencias en masa corporal observadas en un estudio de restricción calórica en ratones (*Mus musculus*) llevado a cabo por Weindruch *et al.* [45], el cual es una referencia esencial en biogerontología gracias a su excepcional duración, que iguala la longevidad máxima observada (≈ 5 años). El único estudio comparable es el que actualmente se está realizando con primates *Macaca mulatta* (el cual prosigue tras 10 años), pero los resultados disponibles en estos momentos son tan sólo parciales, debido a la mayor longevidad de esta especie [26].

En Van Leeuwen *et al.* [23] hemos estimado los cinco parámetros del modelo fisiológico a partir de las curvas de crecimiento de tres grupos de ratones sometidos a 0%, 25% y 56% de restricción, variando únicamente el valor de ρ entre los distintos grupos. La calidad de las predicciones de nuestro modelo puede verse en la Figura 6.I. Para ilustrar que nuestro modelo fisiológico es capaz de predecir los efectos de la restricción calórica en otras especies, la Figura 6.III muestra los resultados obtenidos a partir de un estudio con ratas (*Rattus norvegicus*) [13, 24]. El modelo fisiológico proporciona excelentes predicciones para ambas especies.

El modelo de envejecimiento (ecuaciones (11) y (12)) depende del consumo calórico únicamente de forma indirecta, a través de las funciones V y C (ecuaciones (6) y (9)). Dados los parámetros fisiológicos estimados en la Figura 6.I y, por lo tanto, conocidos los valores de $V(t)$ y $C(t)$ para todo t , en Van Leeuwen *et al.* [23] hemos estimado los cuatro parámetros del modelo de envejecimiento a partir de la mortalidad observada en los tres grupos de ratones mediante el principio de máxima verosimilitud (ver Apéndice). Los resultados, mostrados en la Figura 6. II, demuestran que la dependencia del modelo fisiológico del nivel de consumo calórico permite predecir las diferencias en longevidad.

Una posible hipótesis para explicar los beneficios en salud y longevidad de la restricción calórica es que esta manipulación afecta al ritmo de vida. Una menor velocidad metabólica (R) debida simplemente a una reducción en masa corporal (W) no basta, no obstante, ya que de acuerdo a la teoría del ritmo de vida, la cantidad de vida ($L \times R/W$) es invariable (ecuaciones (3) y (4)). Una reducción en R/W , en cambio, si conlleva el efecto deseado. Esta hipótesis se ha visto comprometida, sin embargo, por la observación de que, aunque la velocidad metabólica total es más baja en los animales sometidos a restricción calórica, la velocidad metabólica por cada gramo de materiales de sostén (R/W_V) no depende del consumo calórico. Ramsey *et al.* [37], en particular,

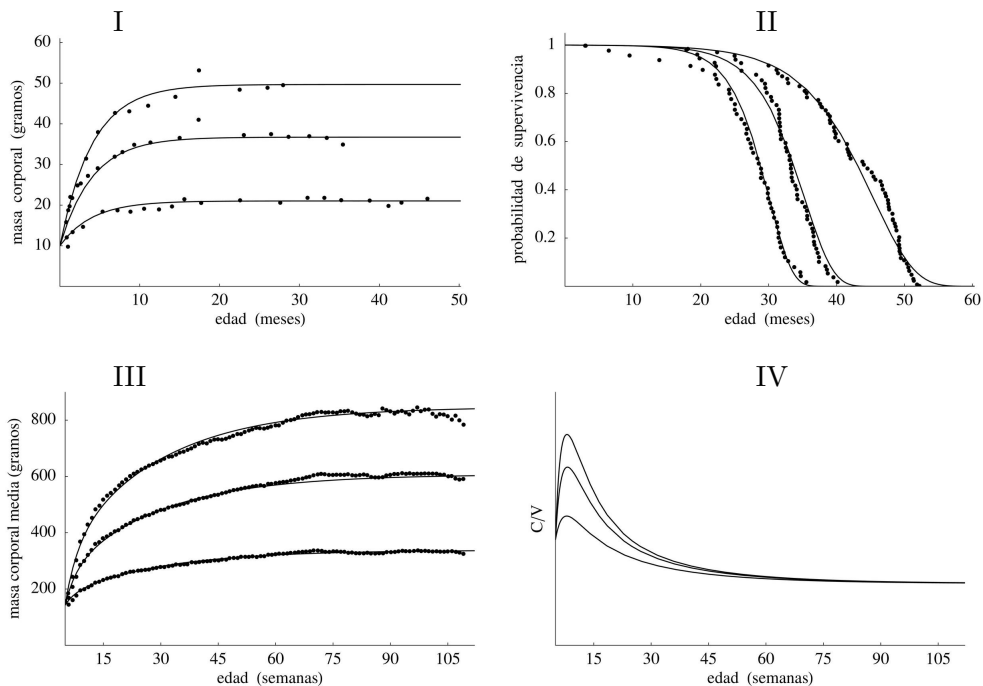


Figura 6: Predicciones del modelo de envejecimiento. Los datos experimentales (\bullet) proceden de estudios de restricción calórica en ratones (gráficas superiores) y en ratas (gráficas inferiores), llevados a cabo por Weindruch *et al.* [45] y por Hubert *et al.* [13], respectivamente. La mejor estimación de los parámetros se ha realizado mediante la técnica de mínimos cuadrados (curvas de crecimiento) y el principio de máxima verosimilitud (curvas de supervivencia) [23, 24]. Las curvas muestran las predicciones de nuestro modelo para los parámetros así obtenidos. (I) Curvas de crecimiento de tres grupos de ratones sometidos a $\varrho = 1$, $\varrho = 0,75$, y $\varrho = 0,44$, respectivamente. (II) Curvas de supervivencia de los mismos ratones. (III) Curvas de crecimiento de tres grupos de ratas sometidas a $\varrho = 1$, $\varrho = 0,75$, y $\varrho = 0,45$, respectivamente. (IV) Comportamiento de la función C/V para los parámetros obtenidos a partir de los datos mostrados en la figura III. Como puede verse a partir de estas gráficas, nuestro modelo es capaz de describir con asombrosa precisión las diferencias en masa corporal y supervivencia como resultado del nivel de restricción calórica. Figuras tomadas de Van Leeuwen *et al.* [23, 24].

han afirmado que R/W_V varía al principio del régimen de restricción calórica, pero que, a largo plazo, el organismo se adapta al régimen y R/W_V converge a un mismo valor, independientemente del valor de ρ . Por consiguiente, se ha puesto en duda que las diferencias en el ritmo de vida puedan ser responsables de la reducción en mortalidad.

Nuestro modelo constituye una herramienta ideal para explorar esta hipótesis, ya que, una vez que los parámetros fisiológicos son conocidos, es posible predecir la velocidad metabólica por centímetro cúbico de material de sostén, C/V . Por definición, el valor de esta función es aproximadamente proporcional a $R(t)/W_V(t)$. Como puede observarse a partir de la gráfica de la función C/V (Figura 6. IV), las predicciones de nuestro modelo fisiológico están en correspondencia con los datos experimentales descritos por Ramsey *et al.* [37]. Más interesante aún es que, a pesar de ello, las diferencias puramente energéticas en función del consumo calórico permiten predecir las diferencias en supervivencia. Concluimos, por tanto, que las observaciones de Ramsey *et al.* [37] no constituyen un argumento para desechar la hipótesis de que existe una relación entre el ritmo de vida y los beneficios de la restricción calórica. Nuestros resultados sugieren que el régimen de restricción calórica prolonga el tiempo de vida incrementando la cantidad de vida.

En resumen, nuestro modelo es capaz de predecir las diferencias en masa corporal y supervivencia observadas en experimentos de restricción calórica en animales de laboratorio. El modelo permite, además, explicar la relación entre el nivel calórico y la velocidad metabólica. Veamos ahora que, asimismo, proporciona una interpretación biológica del modelo de Gompertz (ecuaciones (1) y (2)). En organismos adultos la producción de radicales libres ocurre predominantemente a través de los mecanismos de retroalimentación y, por consiguiente, el término $rC(t)$ en la ecuación (12) es relativamente pequeño. Bajo estas condiciones, las ecuaciones (11) y (12) pueden aproximarse como sigue:

$$\begin{aligned}h_T(t) &= \Phi D(t)/V^* \\ D'(t) &= (\psi + \mu C^*)D(t)\end{aligned}$$

donde las constantes V^* y C^* son el volumen de los materiales de sostén y la velocidad metabólica de un organismo adulto, respectivamente. Resolviendo esta sencilla ecuación diferencial lineal de coeficientes constantes, obtenemos el modelo de Gompertz (ecuación (1)), con $\gamma = (\psi + \mu C^*)$ y $h_0 = \Phi D_0/V^*$. Esta reducción hasta la ecuación de Gompertz no es un logro en sí misma, ya que cualquier modelo que exprese la tasa de mortalidad como consecuencia de un proceso de primer orden proporciona el mismo resultado. Lo que en cambio sí es excepcional es que nuestro modelo permite caracterizar la dependencia del coeficiente de Gompertz del nivel de restricción calórica. De hecho, puede demostrarse que esta relación es lineal para organismos adultos: debido al hecho de que han completado su crecimiento corporal $V'(t) = 0$ y $e'(t) = 0$ y

entonces (a partir de las ecuaciones (6) y (8))

$$C^* = [E_m]e^*v(V^*)^{2/3}$$

$$e^* = \varrho \left(\frac{V_{1\infty}}{V^*} \right)^{2/3}$$

Por lo tanto: $\gamma(\varrho) = \psi + \mu C^* = \psi + \mu\varrho[E_m]vV_{1\infty}^{2/3}$. Esta relación lineal en ϱ no es una premisa del modelo, sino una consecuencia. Para comprobar si esta predicción queda reflejada en los datos experimentales, hemos estimado cuatro valores para el coeficiente de Gompertz a partir de las curvas de supervivencia correspondientes a cuatro valores de ϱ . Como puede verse en la Figura 7, la relación entre los coeficientes de Gompertz y de abastecimiento es efectivamente lineal.

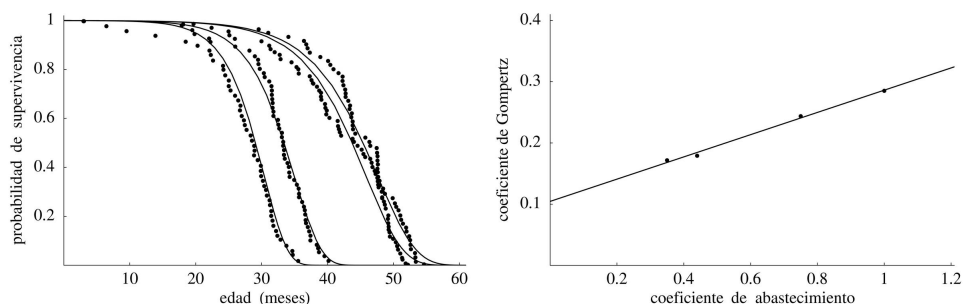


Figura 7: Predicciones del modelo de Gompertz (ecuaciones (1) y (2)). Los cuatro grupos de ratones sometidos a los distintos niveles de restricción calórica proceden de una misma población inicial, por lo que el valor de h_0 es más o menos el mismo para todos ellos. Mediante el principio de máxima verosimilitud hemos estimado el valor de h_0 y cuatro valores de γ , uno para cada grupo de animales. La gráfica de la derecha muestra estos valores de γ en función de los correspondientes valores de ϱ , junto a la recta de regresión.

Incluso una versión reducida de nuestro modelo (la ecuación de Gompertz) es capaz de describir la mortalidad de un gran número de poblaciones y especies. Asimismo, el modelo completo es capaz de predecir las diferencias observadas en la masa corporal, la velocidad metabólica y la esperanza de vida en función del nivel de restricción calórica. En un futuro próximo esperamos investigar la interacción entre los procesos de envejecimiento y de reproducción y, en particular, la relación entre nuestro modelo y la teoría del soma perecedero (Sección 2.3). También nos ha quedado pendiente en el presente artículo el explorar la relación alométrica (ecuación (4)) entre la masa corporal y la longevidad de distintas especies. Sin embargo, nuestro modelo está formulado de manera idónea para ambos propósitos, puesto que la teoría DEB, sobre la que se ha construido, consta de principios generales que se cumplen

para un amplio número de especies. Es más, esta teoría ya tiene en cuenta las implicaciones energéticas de la reproducción.

Aparte de su excelente aplicabilidad y sus sólidos fundamentos biológicos, otra característica importante de nuestro modelo es que no se limita a describir un único nivel de organización. Así, mientras que el módulo de envejecimiento cubre procesos a nivel molecular como las reacciones de oxidación iniciadas por radicales libres, el módulo fisiológico describe procesos a nivel del organismo como el crecimiento corporal. Es decir, nuestro modelo puede considerarse como un ejemplo muy simple de los denominados modelos multiescala. En una nueva era en la que la demanda computacional constituye un factor cada vez menos limitante, la modelización multiescala es el procedimiento en el cual muchos científicos están poniendo sus esperanzas y esfuerzos para resolver problemas biológicos complejos. Ilustrativos del potencial de este nuevo enfoque son el desarrollo de un corazón virtual [30] y de modelos del crecimiento de tumores [1].

6 . AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer los consejos y comentarios recibidos del biólogo Miguel Angel Padilla Vargas y la periodista Eva Fontiveros Cuñado. Asimismo, desea dar gracias al EPSRC por la ayuda financiera recibida a través del proyecto GR/S72023/01.

APÉNDICE

DISTRIBUCIÓN DEL TIEMPO DE VIDA

El análisis de supervivencia es la disciplina estadística que se encarga del estudio de la frecuencia de un suceso específico denominado «fallo», donde un fallo se define como cualquier evento que ocurre a lo sumo una vez, como, por ejemplo, la muerte en un ser vivo. Sea T una variable aleatoria continua y no negativa que representa el tiempo transcurrido desde un instante inicial hasta la observación del suceso de fallo y sea F_T su función de distribución, $F_T(t) = P\{T \leq t\}$. Entonces, la función de supervivencia de T se define como $S_T(t) = 1 - F_T(t)$ y corresponde a la probabilidad de que T adopte valores mayores que t . Derivando esta expresión, obtenemos que:

$$\frac{dF_T}{dt} = -\frac{dS_T}{dt} = f_T(t) \quad (13)$$

donde f_T es la función de densidad de T . Finalmente, la función de mortalidad asociada a la variable aleatoria T se define como [6]:

$$h_T(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P\{t < T \leq t + \Delta t | T > t\}}{\Delta t}$$

Esta expresión puede reescribirse como sigue:

$$h_T(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F_T(t + \Delta t) - F_T(t)}{P\{T > t\}\Delta t} = \frac{1}{S_T(t)} \frac{dF_T}{dt}$$

Dada la relación expresada en la ecuación (13), se cumple que:

$$\frac{dS_T}{dt} = -h_T(t)S_T(t)$$

Si $S_T(0) = 1$, la solución analítica de esta ecuación diferencial ordinaria es:

$$S_T(t) = e^{-\int_0^t h_T(s)ds}, \quad t \geq 0 \quad (14)$$

Esta expresión general permite calcular la probabilidad de supervivencia a partir de la tasa de mortalidad. Así, en particular, la sustitución de la tasa de mortalidad exponencial (ecuación (1)), da lugar a la función de supervivencia de Gompertz (ecuación (2)).

PRINCIPIO DE MÁXIMA VERSIMILITUD

Los modelos matemáticos que caracterizan la variable aleatoria «tiempo de vida», T , generalmente consisten en una ecuación que expresa h_T en función de un número de parámetros, $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_p) \in \Theta$, donde Θ representa el espacio paramétrico p -dimensional. Los datos experimentales disponibles para estimar el valor del vector θ a partir de la mortalidad observada en un grupo de animales (Figuras 6 y 7) pueden denotarse de forma genérica como una lista: $\mathcal{M} = \{(t_1, n_1), \dots, (t_i, n_i), \dots, (t_N, n_N)\}$, donde N es el número inicial de individuos y t_i el instante en cual el individuo i -ésimo abandona la muestra, con $t_{i-1} \leq t_i, \forall i = 2, \dots, N$. El coeficiente n_i adopta el valor *uno* si dicho abandono es debido a un suceso fallo y el valor *cero* en caso contrario. Como el recuento de individuos se realiza una única vez por unidad de tiempo, $n_i = 1$ significa que la muerte natural del individuo i -ésimo ha tenido lugar en el intervalo $(t_i - 1, t_i]$. Es decir, $n_i = 1$ corresponde a una observación de $t_i - 1 < T \leq t_i$. En cambio, si $n_i = 0$, el individuo i -ésimo ha abandonado la muestra por causas ajenas al proceso de envejecimiento (t_i se denomina un suceso de censura) y corresponde a una observación de $T > t_i$.

Intuitivamente, el principio de máxima verosimilitud consiste en obtener aquel valor de θ , $\hat{\theta}(\mathcal{M})$, para el cual la probabilidad de la ocurrencia de \mathcal{M} es máxima. Si T es una variable aleatoria continua, la observación de un suceso fallo contribuye un término $f_T(t_i|\theta)$ a la función de verosimilitud, mientras que cada suceso de censura contribuye con $S_T(t_i|\theta)$:

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{\mathcal{M}}(\theta) &= \prod_{i=1}^N f_T(t_i|\theta)^{n_i} S_T(t_i|\theta)^{1-n_i} \\ -\ln \mathcal{L}_{\mathcal{M}}(\theta) &= \sum_{i=1}^N (1 - n_i) \int_0^{t_i} h_T(s|\theta)ds - \sum_{i=1}^N n_i \ln f_T(t_i|\theta) \end{aligned}$$

donde $\mathcal{L}_{\mathcal{M}}(\theta)$ es la función de verosimilitud asociada a \mathcal{M} . Buscar el máximo de la función $\mathcal{L}_{\mathcal{M}}$ es equivalente a obtener el valor $\hat{\theta}(\mathcal{M})$ para el cual la función $-\ln \mathcal{L}_{\mathcal{M}}$ alcanza su valor mínimo. Para realizar la segunda operación, sin embargo, existe un amplio abanico de procedimientos numéricos. En el presente artículo se ha empleado la función `FindMinimum` de *Mathematica*.

NOTACIÓN

Parámetros y variables empleados. Las dimensiones se expresan en función de: m = masa, τ = tiempo, ϵ = energía, $\#$ = número, l = longitud, y $-$ = sin dimensión.

Símbolo	Dim	Denominación
$A(t)$	$\epsilon\tau^{-1}$	Velocidad de asimilación
A_m	$\epsilon\tau^{-1}$	Valor máximo de A (depende de la composición de la dieta)
$\{A_m\}$	$\epsilon\tau^{-1}l^{-2}$	Máxima velocidad de asimilación por superficie corporal
$C(t)$	$\epsilon\tau^{-1}$	Energía extraída de las reservas por unidad de tiempo
C^*	$\epsilon\tau^{-1}$	Valor de la función C cuando $e' = V' = 0$, $e = e^*$ y $V = V^*$
d_E	ml^{-3}	Densidad de los materiales de reserva
d_V	ml^{-3}	Densidad de los materiales de sostén
$D(t)$	$\#$	Número de macromoléculas afectadas por daño oxidativo
$e(t)$	$-$	Densidad energética normalizada, $e(t) = E(t)V(t)^{-1}[E_m]^{-1}$
e^*	$-$	Asíntota horizontal de la variable e
$E(t)$	ϵ	Cantidad de energía presente en las reservas
$[E_m]$	ϵl^{-3}	Valor máximo de la función E/V
$f_T(t)$	τ^{-1}	Función de densidad de la variable aleatoria T
$F_T(t)$	$-$	Función de distribución de la variable aleatoria T
g	$-$	Coefficiente de costo del proceso de crecimiento corporal
$[G]$	ϵl^{-3}	Costo energético asociado al crecimiento corporal
γ	τ^{-1}	Coefficiente de Gompertz
$h_T(t)$	τ^{-1}	Función de mortalidad de la variable aleatoria T
$\{H\}$	$\epsilon\tau^{-1}l^{-2}$	Gastos de termoregulación por superficie corporal
κ	$-$	Coefficiente de partición
L	τ	Longevidad
$[M]$	$\epsilon\tau^{-1}l^{-3}$	Gastos de mantenimiento por volumen de materiales sostén por tiempo
μ	l^{-3}	Coefficiente de disfunción mitocondrial
Φ	$l^3\#^{-1}\tau^{-1}$	Índice de letalidad del estrés oxidativo
ψ	τ^{-1}	Tasa de propagación del estrés oxidativo
r	$\#l^{-3}$	Coefficiente de estrés oxidativo en ausencia de retroalimentación
$R(t)$	$\epsilon\tau^{-1}$	Velocidad metabólica
ϱ	$-$	Coefficiente de abastecimiento
$S_T(t)$	$-$	Función de supervivencia de la variable aleatoria T
t	τ	Edad
T	τ	Variable aleatoria continua y no negativa

continua en la página siguiente

continuación de la página anterior

v	$l\tau^{-1}$	Conductividad energética
V_h	l^3	Reducción en volumen debida a gastos de termorregulación
V_m	l^3	Volumen máximo en la ausencia de termorregulación
$V(t)$	l^3	Volumen de los materiales de sostén
$V_{1\infty}$	l^3	Volumen máximo en ausencia de restricción calórica
V^*	l^3	Asíntota horizontal de V
$W(t)$	m	Masa corporal
ξ	—	Coefficiente de densidad de los materiales de reserva
z_E	ϵl^{-3}	Energía por unidad de volumen de materiales de reserva

REFERENCIAS

- [1] T. ALARCÓN, H.M. BYRNE & P.K. MAINI, Towards whole organ modelling of tumour growth. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **85** (2004), pp. 451–472.
- [2] R.C. ALLSOPP, H. VAZIRI, C. PATTERSON, S. GOLDSTEIN, E.V. YOUNGLAI, A.B. FUTCHER, C.W. GREIDER & C.B. HARLEY, Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** (1992), pp. 10114–10118.
- [3] G.V. AMDAM & R.E. PAGE, Intergenerational transfers may have decoupled physiological and chronological age in a eusocial insect. *Ageing. Res. Rev.* **4** (2005), pp. 398–408.
- [4] N. ARANTES-OLIVEIRA, J.R. BERMAN & C. KENYON, Healthy animals with extreme longevity. *Science* **302** (2003) p. 611.
- [5] M.M. BERGER, Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin. Nutr.* **24** (2005), pp. 172–183.
- [6] D.R. COX & D. OAKES, *Analysis of Survival Data*. Chapman & Hall, London, 1984.
- [7] P.S. DODDS, D.H. ROTHMAN & J.S. WEITZ, Re-examination of the “3/4-law” of metabolism. *J. Theor. Biol.* **209** (2001), pp. 9–27.
- [8] C.E. FINCH & M.C. PIKE, Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model. *J. Gerontol. A (Biol. Sci.)* **51** (1996), pp. 183–194.
- [9] T. FINKEL & N.J. HOLBROOK, Oxidants, oxidative stress and the biology of aging. *Nature* **408** (2000), pp. 239–247.
- [10] B. GOMPERTZ, On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Phil. Trans. R. Soc. London* **115** (1825), pp. 513–585.
- [11] D. HARMAN, Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* **11** (1956), pp. 298–300.

- [12] L. HAYFLICK, Mortality and immortality at the cellular level. *Biochem.* **62** (1997), pp. 1180–1190.
- [13] M.F. HUBERT, P. LAROQUE, J.P. GILLET & K.P. KEENAN, The effects of diet, *ad libitum* feeding, and moderate and severe dietary restriction on body weight, survival, clinical pathology parameters, and cause of death in control Sprague–Dawley rats. *Toxicol. Sci.* **58** (2000), pp. 195–207.
- [14] T.E. JOHNSON, Increased life–span of *age-1* mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science* **249** (1990), pp. 908–912.
- [15] T.B.L. KIRKWOOD, Evolution of ageing. *Nature* **270** (1977), pp. 301–304.
- [16] T.B.L. KIRKWOOD, *El Fin del Envejecimiento*, Volumen 64 de *Metatemas*. Tusquets Editores, Barcelona, 1999.
- [17] M. KLEIBER, Body size and metabolism. *Hilgardia* **6** (1932), pp. 315–353.
- [18] S.A.L.M. KOOLJMAN, Energy budgets can explain body size relations. *J. Theor. Biol.* **121** (1986), pp. 269–282.
- [19] S.A.L.M. KOOLJMAN, *Dynamic Energy & Mass Budgets in Biological Systems. Theory & Applications*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [20] S.A.L.M. KOOLJMAN, Quantitative aspects of metabolic organization; a discussion of concepts. *Phil. Trans. R. Soc. London* **356** (2001), pp. 331–349.
- [21] B.S. KRISTAL & B. P. YU, A emerging hypothesis: Synergistic induction of aging by free radicals and Maillard reactions. *J. Gerontol.* **47** (1992), pp. B107–B114.
- [22] M.A. LANE, D.K. INGRAM & G.S. ROTH, The serious search for an anti–aging pill. *Sci. Am.* **287** (2002), pp. 36–41.
- [23] I.M.M. v. LEEUWEN, F.D.L. KELPIN & S.A.L.M. KOOLJMAN, A mathematical model that accounts for the effects of caloric restriction on body weight and longevity. *Biogerontol.* **3** (2002), pp. 373–381.
- [24] I.M.M. v. LEEUWEN, C. ZONNEVELD & S.A.L.M. KOOLJMAN, The embedded tumor: Host physiology is important for the evaluation of tumor growth. *Br. J. Cancer.* **89** (2003), pp. 2254–2263.
- [25] L.J. MARNETT, Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* **21** (2000), pp. 361–370.
- [26] J.A. MATTISON, M.A. LANE, G.S. ROTH & D.K. INGRAM, Calorie restriction in rhesus monkeys. *Exp. Gerontol.* **38** (2003), pp. 35–46.
- [27] B.M. MCALLAN, Effect of testosterone and cortisol administration on the reproductive tract of male *Antechinus stuartii* (Marsupialia). *J. Reprod. Fertility* **112** (1998), pp. 199–209.
- [28] H.J. MCQUILLAN, P.M. LOKMAN & G. YOUNG, Effects of sex steroids, sex, and sexual maturity on cortisol production: An in vitro comparison of chinook salmon and rainbow trout interrenals. *Gen. Comp. Endocrinol.* **133** (2003), pp. 154–163.

- [29] J. MIQUEL, A.C. ECONOMOS, J. FLEMING & J.E.J. JOHNSON, Mitochondrial role in aging. *Exp. Gerontol.* **15** (1980), pp. 579–591.
- [30] D. NOBLE, Modeling the heart – from genes to cell to the whole organ. *Science* **295** (2002), pp. 1678–1682.
- [31] A.M. OLOVNIKOV, A theory of marginotomy. *J. Theor. Biol.* **41** (1973), pp. 181–190.
- [32] S.J. OLSHANSKY & B.A. CARNES, Ever since Gompertz. *Demography* **34** (1997), pp. 1–15.
- [33] W.C. ORR & R.S. SOHAL, Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* **263** (1994), pp. 1128–1130.
- [34] S. PAPA & V.P. SKULACHEV, Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol. Cell. Biochem.* **174** (1997), pp. 305–319.
- [35] R. PEARL, *The Rate of Living*. Knopf, New York, 1928.
- [36] A.A. PUCA, M.J. DALY, S.J. BREWSTER, T.C. MATISE, J. BARRETT, M. SHEA-DRINKWATER, S. KANG, E. JOYCE, J. NICOLI, E. BENSON, L.M. KUNKEL & T. PERLS, A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98** (2001), pp. 10505–10508.
- [37] J.J. RAMSEY, M.E. HARPER & R. WEINDRUCH, Restriction of energy intake, energy expenditure and aging. *Free Rad. Biol. Med.* **29** (2000), pp. 946–968.
- [38] R.E. RICKLEFS & C.E. FINCH, *Aging: A Natural History*. Scientific American Library, New York, 1995.
- [39] J.M. SEDIVY, Can ends justify the means? Telomeres and the mechanisms of replicative senescence and immortalization in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95** (1998), pp. 9078–9081.
- [40] J.R. SPEAKMAN, C. SELMAN, J.S. MCLAREN & E.J. HARPER, Live fast, die when? the link between aging and energetics. *J. Nutr.* **132** (2002), pp. 1583S–1597S.
- [41] G. SUJI & S.SIVAKAMI, Glucose, glycation and aging. *Biogerontol.* **5** (2004), pp. 365–373.
- [42] C.E. THOMAS & B. KALYANARAMAN, EDITORES, *Oxygen Radicals & the Disease Process*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1997.
- [43] S.R. THORPE & J.W. BAYNES, Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs & Aging* **9** (1996), pp. 69–77.
- [44] G. WALKER, K. HOUTHOFD, J.R. VANFLETEREN & D. GEMS, Dietary restriction in *C. elegans*: From rate-of-living effects to nutrient sensing pathways. *Mech. Ageing Dev.* **126** (2005), pp. 929–937.
- [45] R. WEINDRUCH, R.L. WALFORD, S. FLIGIEL & D. GUTHRIE, The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J. Nutr.* **116** (1986), pp. 641–654.

- [46] R. WEINDRUCH, Restricción calórica. En Temas 11: *Biología del Envejecimiento*, pp. 82–89. Investigación y Ciencia (Edición Española de *Scientific American*), Barcelona, 1998.
- [47] G.B. WEST, J.H. BROWN & B.J. ENQUIST, A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* **276** (1997), pp. 122–126.
- [48] A.P. WICKENS, *The Causes of Aging*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1998.
- [49] M.B. YIM, H.S. YIM, C. LEE, S.O. KANG & P.B. CHOCK, Protein glycation: Creation of catalytic sites for free radical generation. *Ann. New York Acad. Sci.* **928** (2001), pp. 48–53.

Ingeborg M.M. van Leeuwen
Centre for Mathematical Medicine
School of Mathematical Sciences
University of Nottingham
Nottingham, NG7 2RD
Reino Unido

Correo electrónico: pmzivl@maths.nottingham.ac.uk