



**ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DO BRASIL** Academia Nacional de Farmácia

**Real Academia Nacional
de Farmacia de España**

Restricción calórica y longevidad

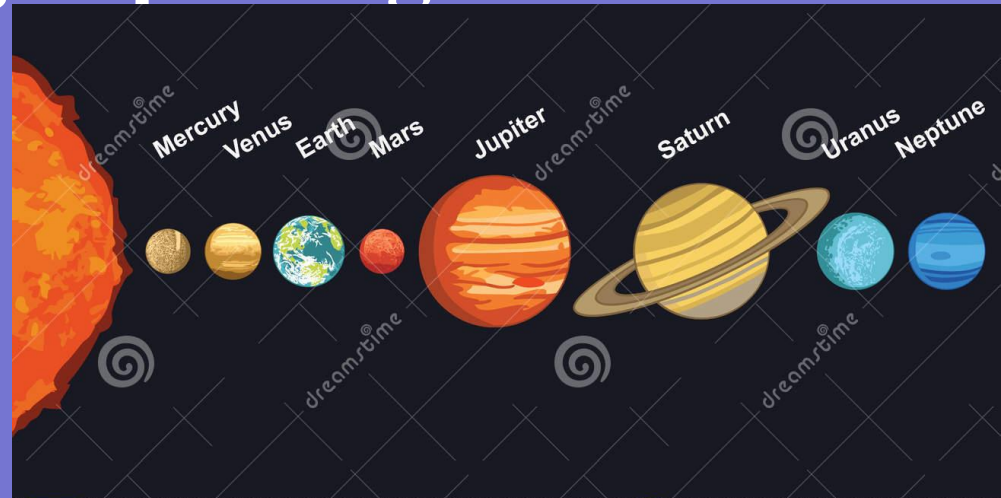
**I Simposio Iberoamericano de Ciências
Farmacêuticas**

Solenidade Comemorativa

82º Aniversario. 15 – 17 Agosto 2019.

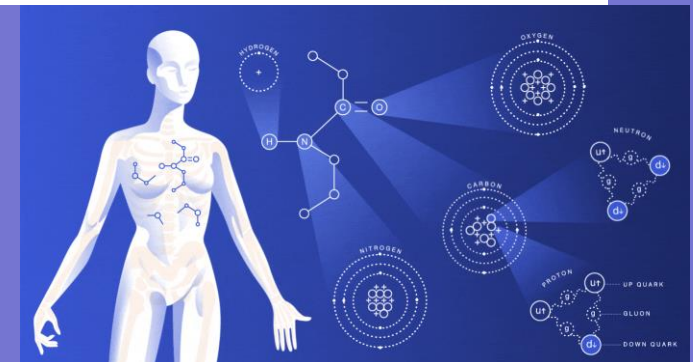
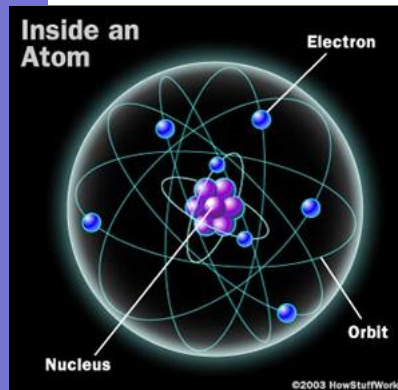
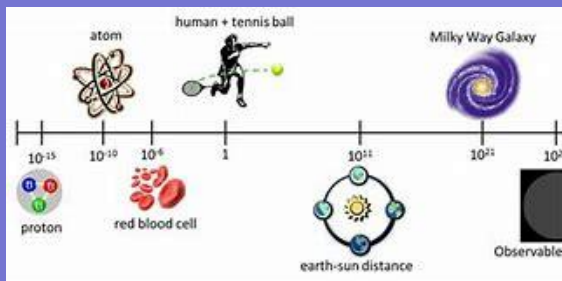
La armonía es esencial

En el universo, sistema solar, el átomo, la música como también en el cuerpo humano. Hasta que emergen patologías con la edad



Download from
Dreamstime.com
This watermarked comp image is for previewing purposes only.

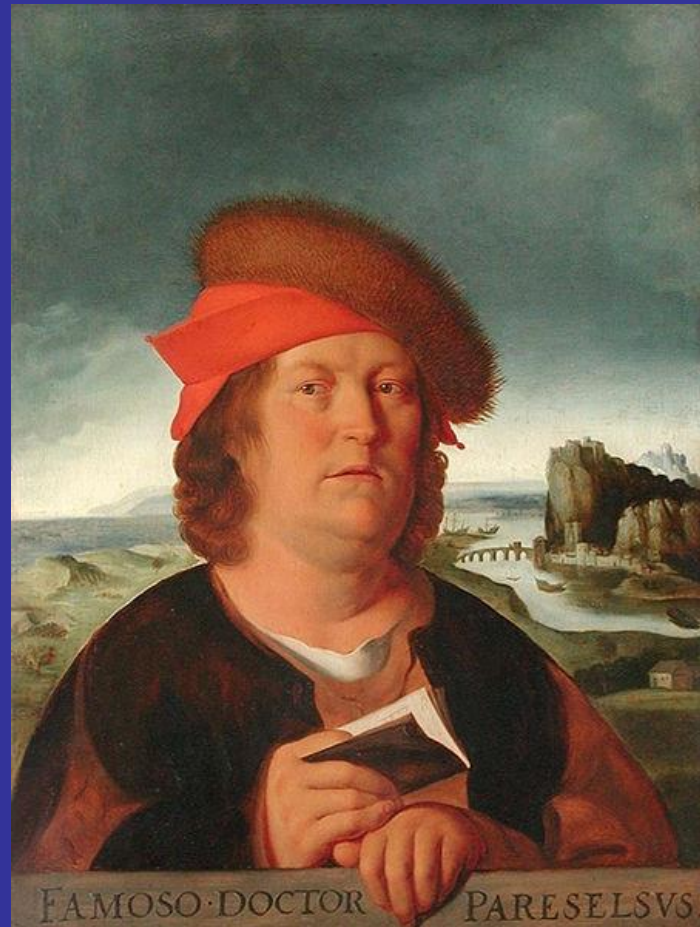
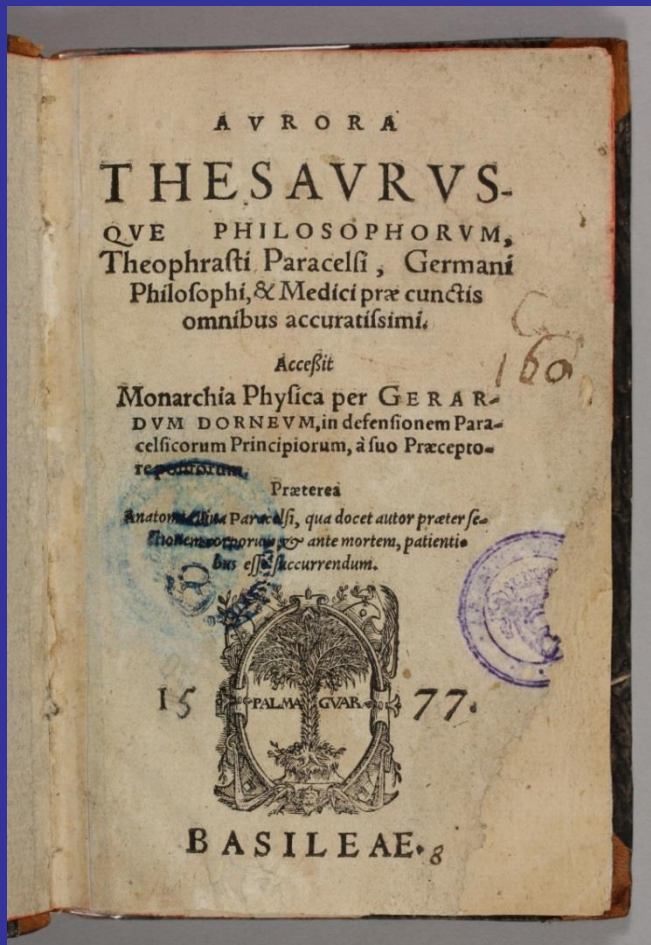
ID 66780117
© Sntpzh | Dreamstime.com



Paracelso (1493-1541)

“La dosis hace que una substancia sea beneficiosa o tóxica”

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim



Don Quijote y Sancho Panza

Don Quijote
representa la
ilusión el ideal
y lo
trascendental
con restricción
calórica
excesiva



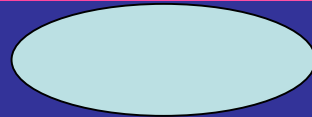
Sancho
Panza
representa el
bienestar y
la dieta
excesiva

Obesidad genómica frente a individuo normal



**LA ARMONÍA, ES ESENCIAL EN
ÓRGANOS, MOLÉCULAS Y EN SUS
ÁTOMOS EN MOVIMIENTO.**

**DE ACUERDO CON EINSTEIN, LA
ENERGÍA ES IGUAL A LA MASA POR EL
CUADRADO DE SU VELOCIDAD
($E=MC^2$)**



**UNA DIETA EXCESIVA, PROVOCA
SATURACIÓN DE LA CADENA DE
TRANSPORTE DE ELECTRONES.**

**EXCESO DE RADICALES LIBRES Y
LESION CELULAR**

Precedents of caloric restriction

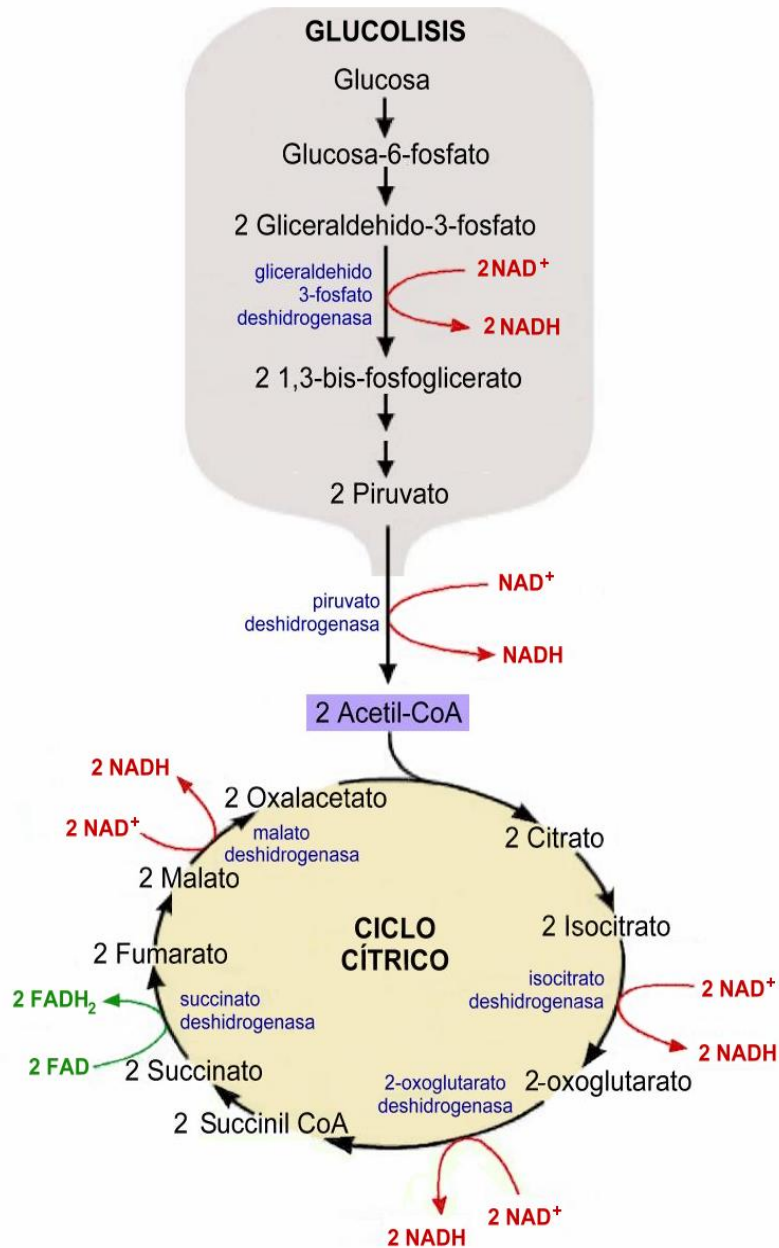
McCay CM. and Crowell MF. (1934) Prolonging the life span. **Sci Month** 39, 405-414.

Masoro EJ. (1988) Food restriction in rodents: An evaluation of its role in the study of aging. **J. Gerontol** 43, B58 – B64.

Masoro EJ. (1990) Assessment of nutritional components in prolongation of life and health by diet. **Proc Soc Exptl Biol Med**, 193, 31-34.

Weindruch R et al. (1986), 1997) The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. **J Nutr** 116, 654

Metabolismo y producción de energía



Ingestión – Absorción –
Metabolismo – Acumulación –
Eliminación y Excreción

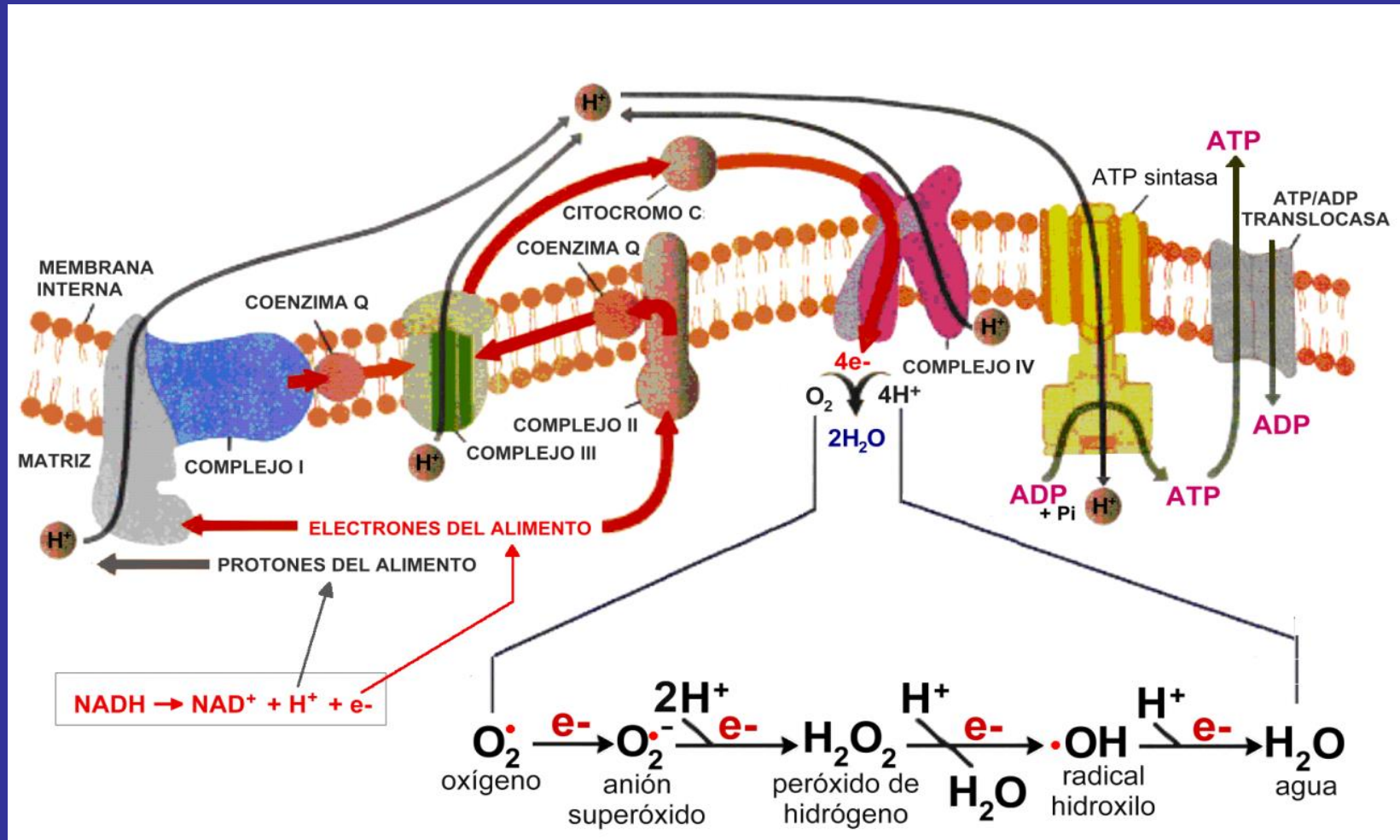
GLUCÓLISIS Y CICLO DE KREBS

NADH y FADH₂

formados durante la glucolisis
y
contienen electrones de alta
energía.

Membrana interna mitocondrial

Cadena de transporte de electrones (fosforilación oxidativa). Esquema de la producción de radicales libres de oxígeno



El exceso de alimento daña la mitocondria

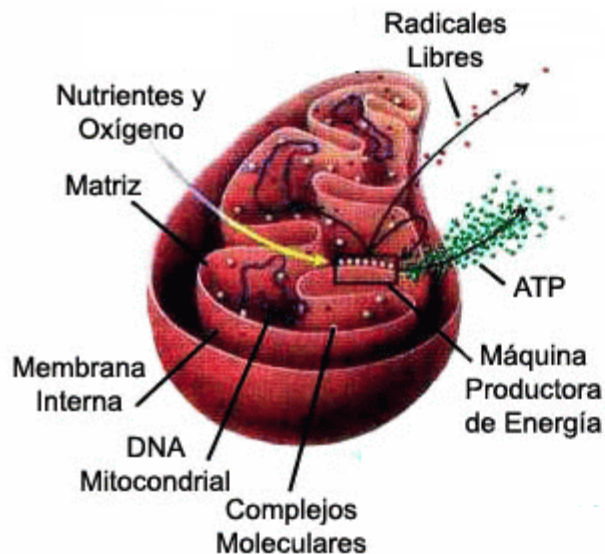
MITOCONDRIA

Turbina metabólica de producción
de energía ATP.

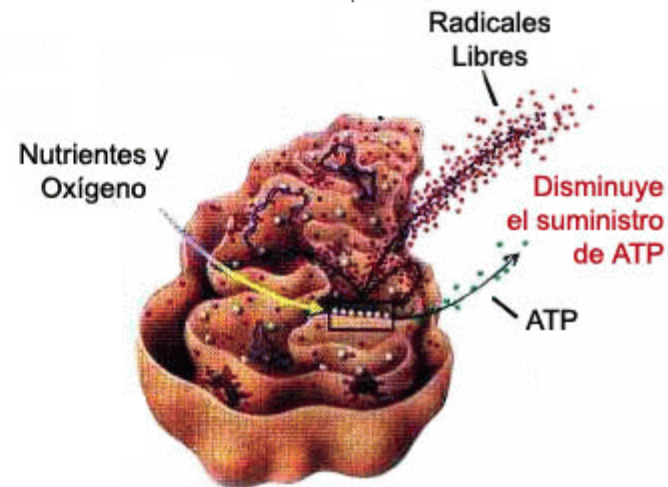
LAS MITOCONDRIAS SON UN REFLEJO E NUESTRO ESTADO DE SALUD.

ENVEJECEN CON EL TIEMPO
Y MUCHO MÁS POR RADICALES LIBRES

MITOCONDRIA SALUDABLE



MITOCONDRIA DETERIORADA



JUVENTUD

ANCIANIDAD
TOXICIDAD

Las células tienen el número de mitocondrias que necesitan el tejido. tiene una célula

Célula completa

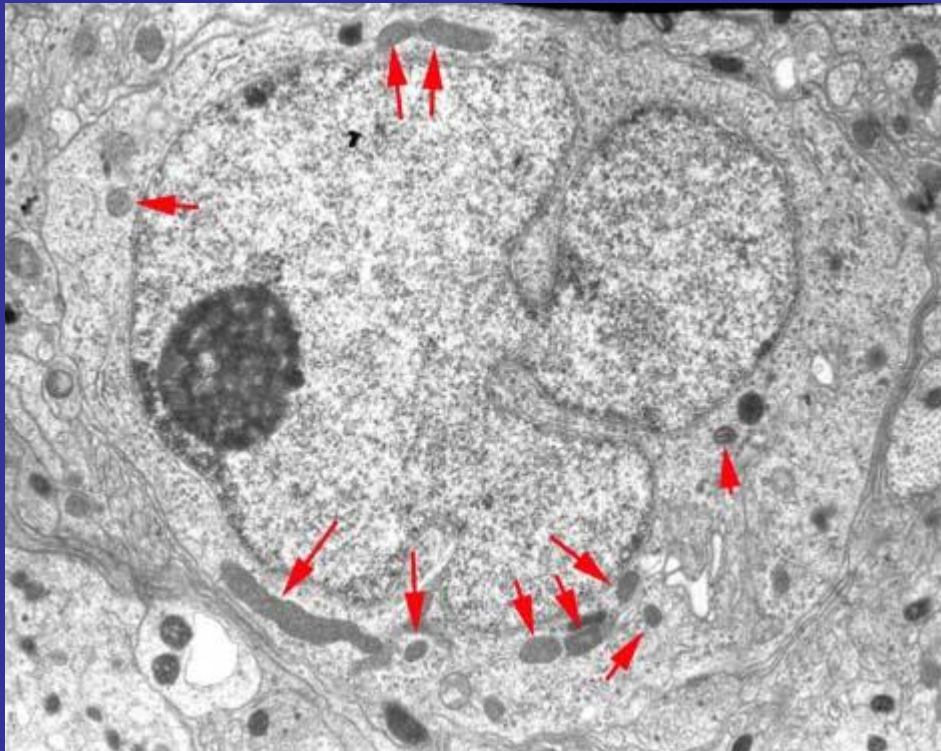
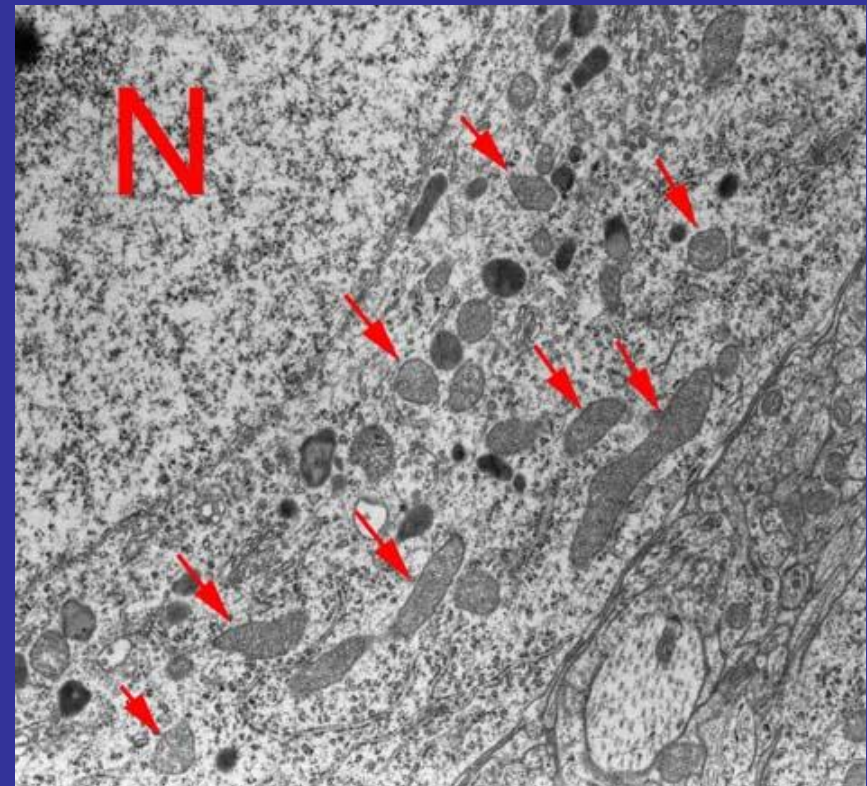
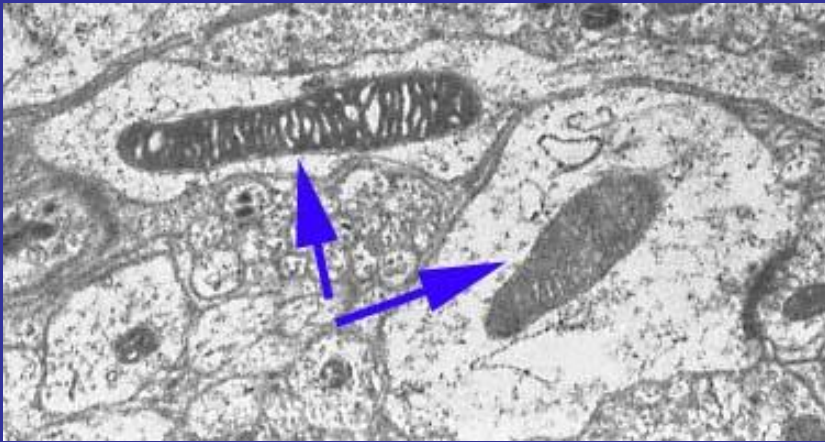


Imagen parcial



Las mitocondrias constan de m. externa y de interna formando crestas

Crestas



División

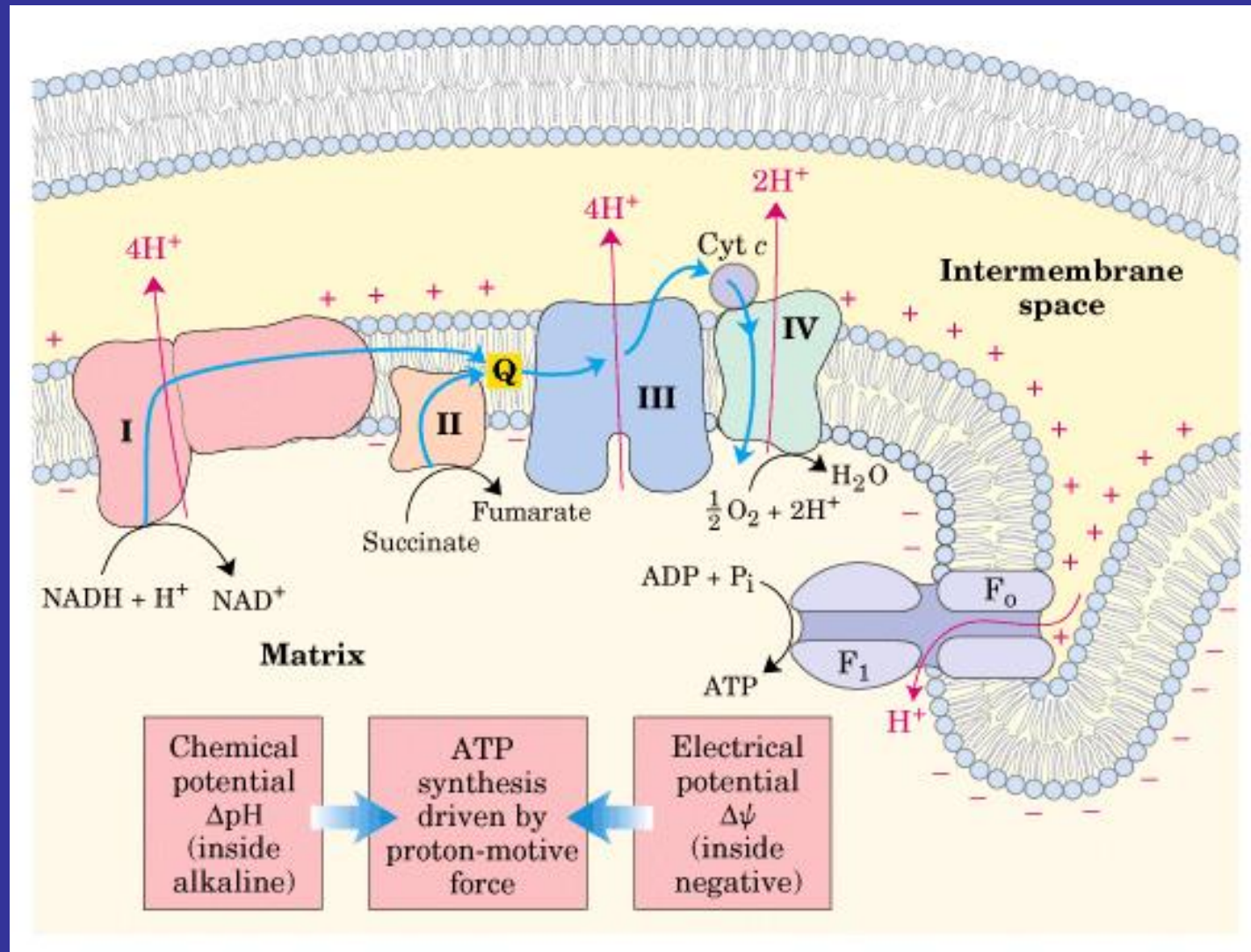


El nº de mitocondrias depende del tipo celular. Hepatocito 800. Tej. muscular activo 1.000. Célula músculo cardíaco 3.000.

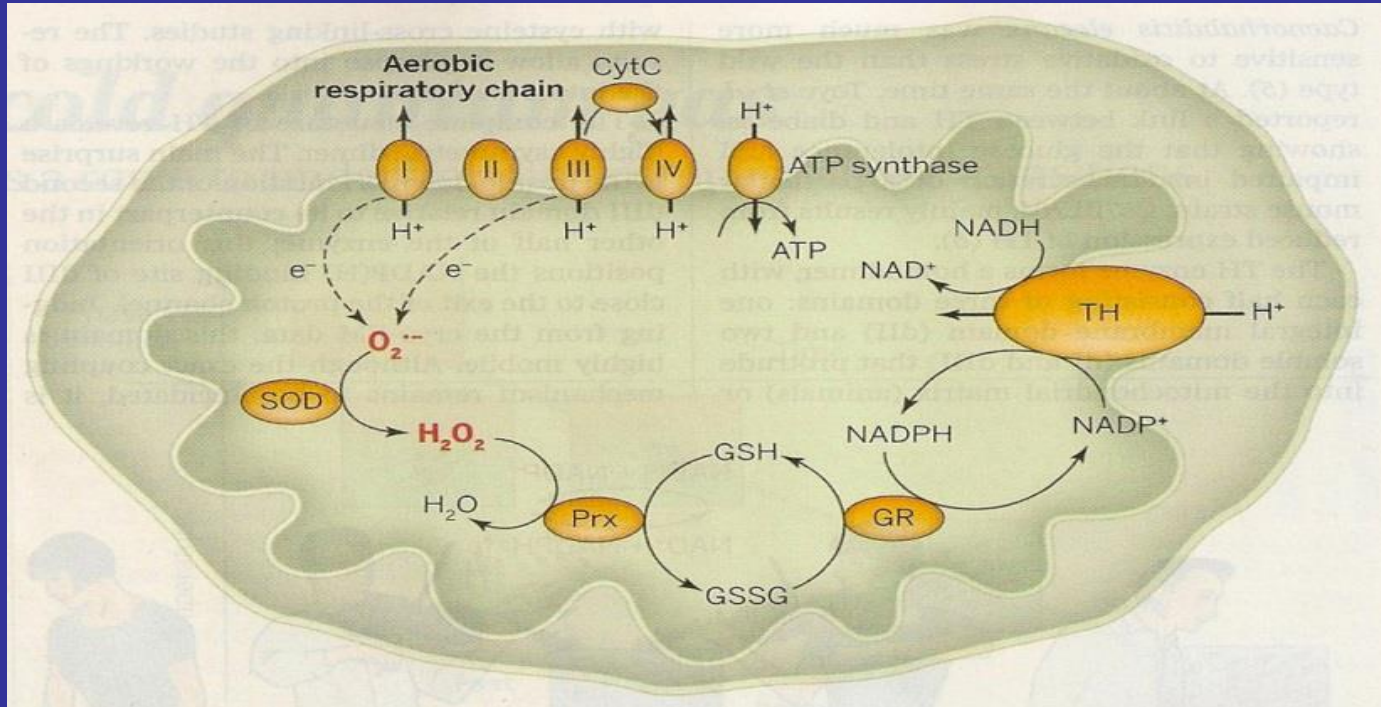
Pueden aumentar o disminuir en función de su actividad. Dividirse por gemación o fisión.

Muerte cel. Programada, autofagia.

El bombeo de protones crea un potencial químico y potencial eléctrico



La Trans-hidrolasa (nicotinamida-nucleotido-trans-hidrogenasa = TH) reduce el NADP⁺ a NADPH dependiente de la glutation-reductasa, que mantiene los niveles de Glutation mitocondrial.



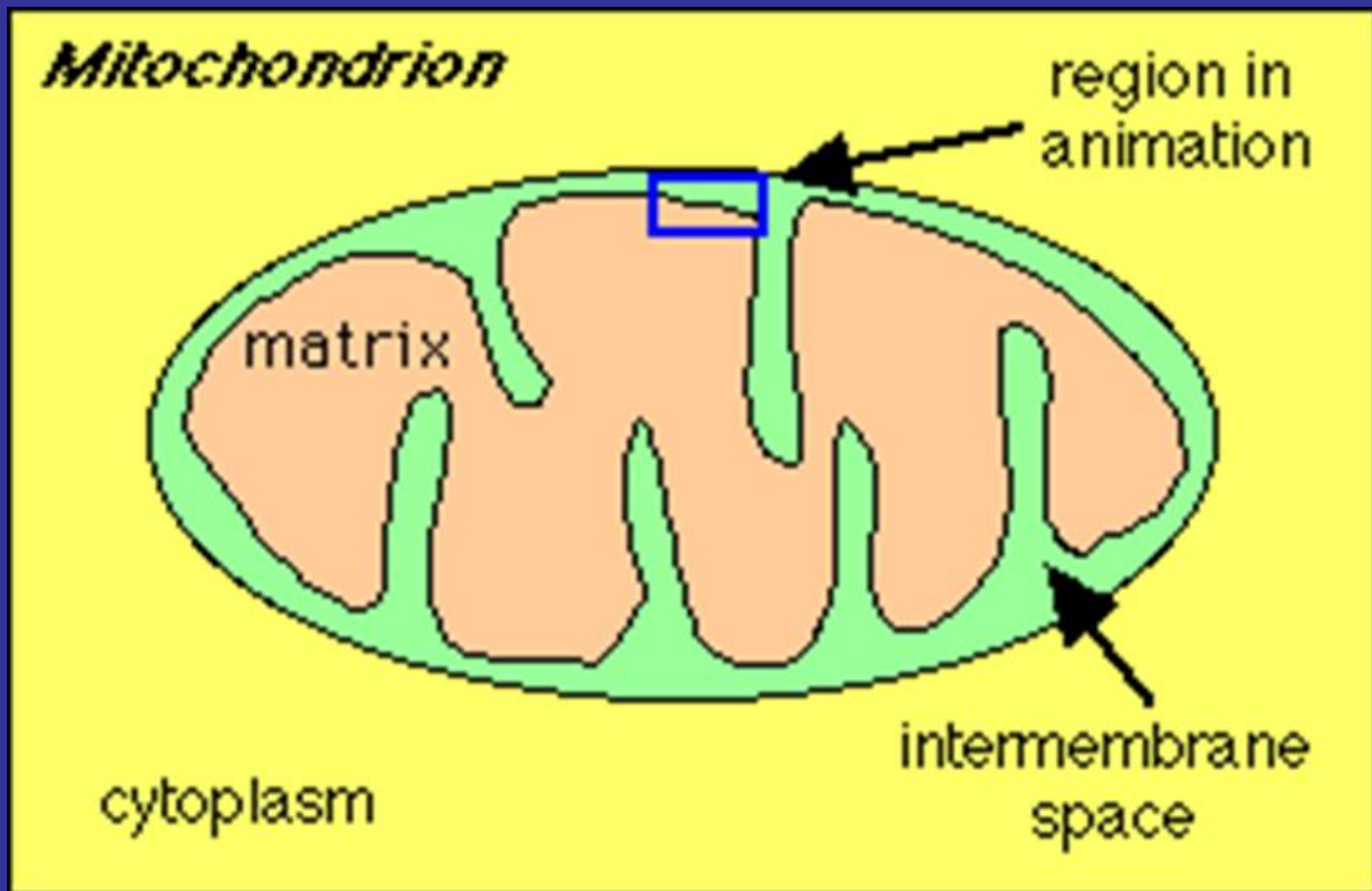
El sistema de defensa mitocondrial transforma los radicales de oxígeno a H₂O₂ que es detoxificado por peroxidasa a agua con la ayuda de glutatión reducido (G-SH) como sustrato.

Krengel U and Törnroth-Horsefield S. (2015) Coping with oxidative stress. Science, vol 347, 125-126.

Dinámica mitocondrial

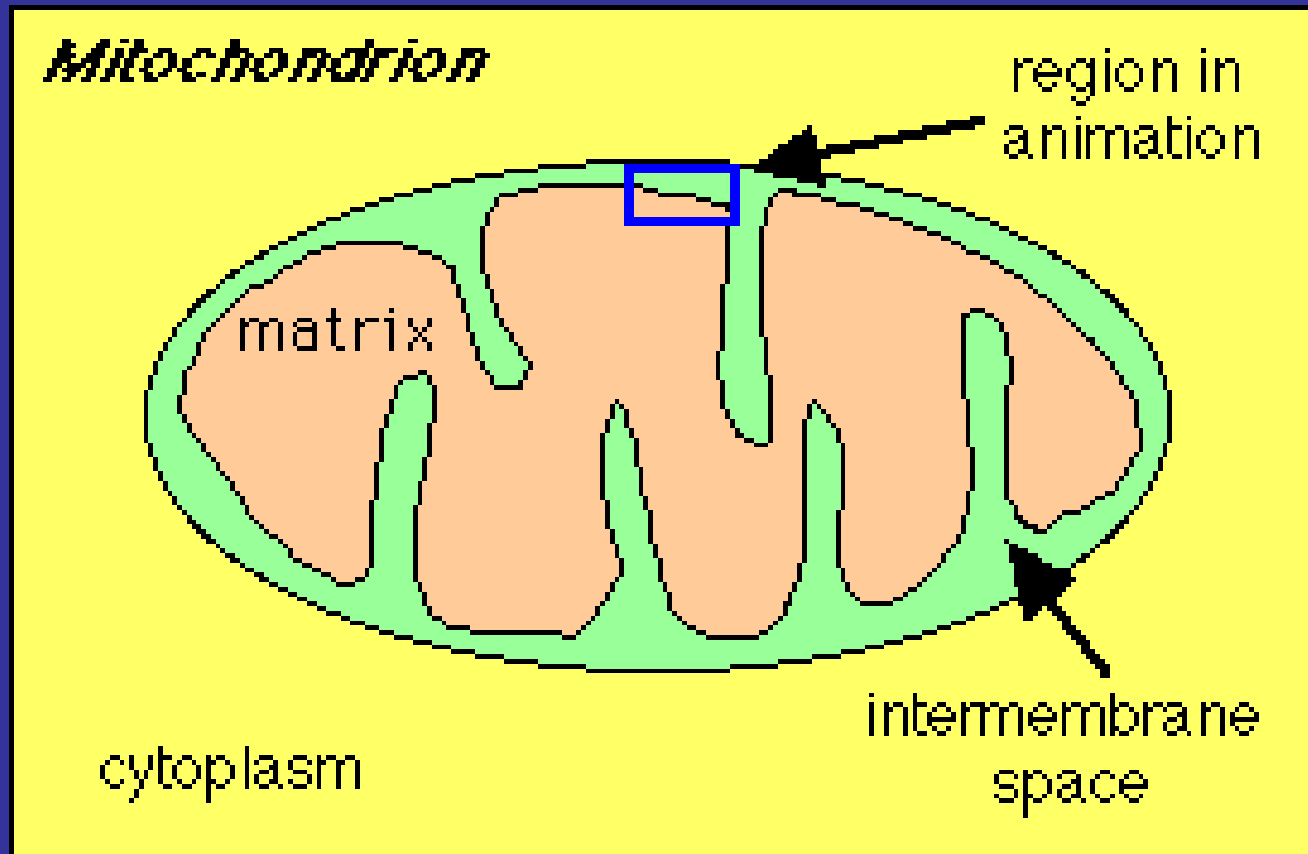
Esquema de una mitocondria.

Doble membrana, la interna con sus crestas donde acaece la fosforilación oxidativa

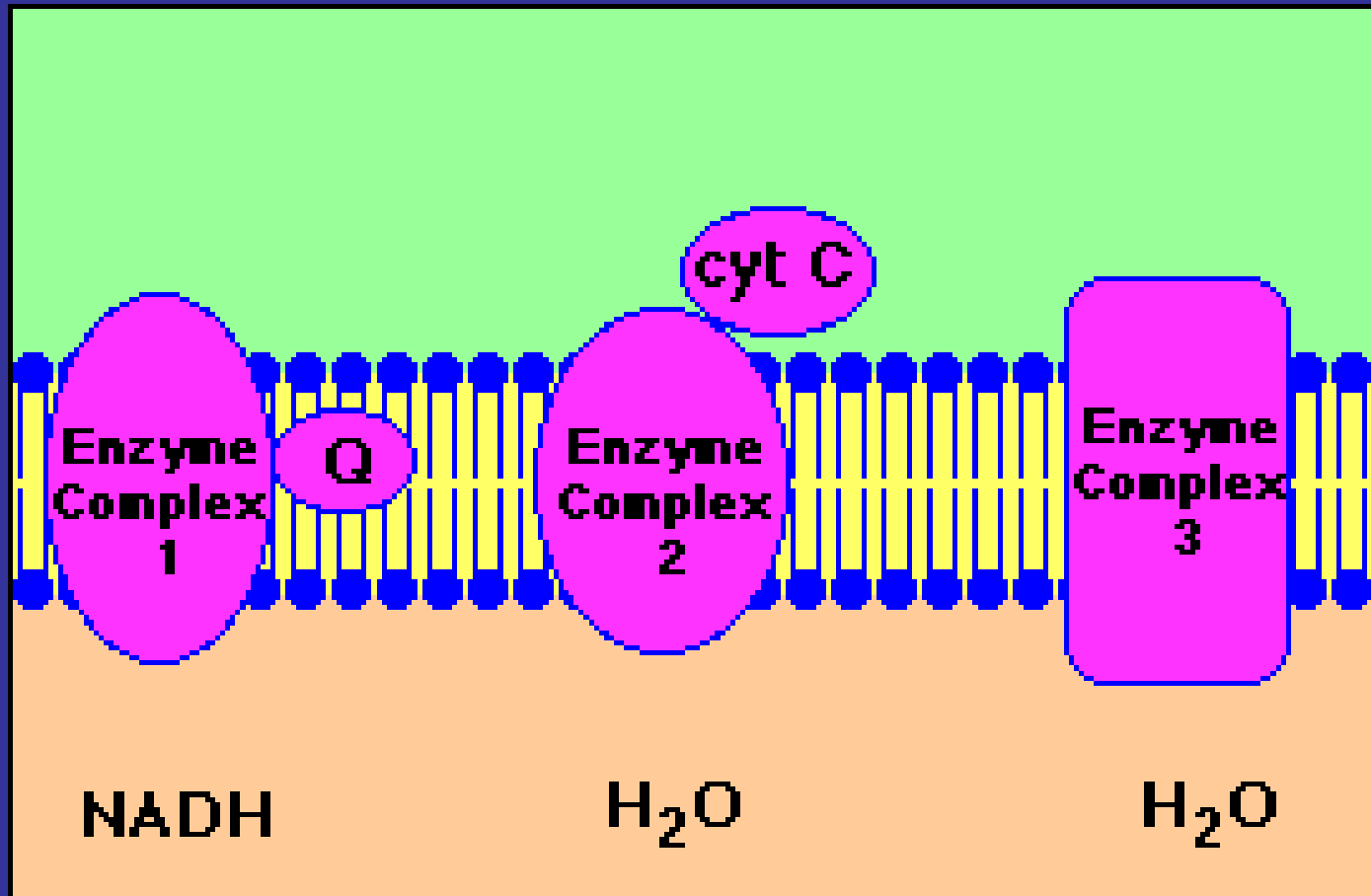


Animación de la membrana interna mitocondrial donde se sintetiza el ATP.

El ATP es la energía del cuerpo humano

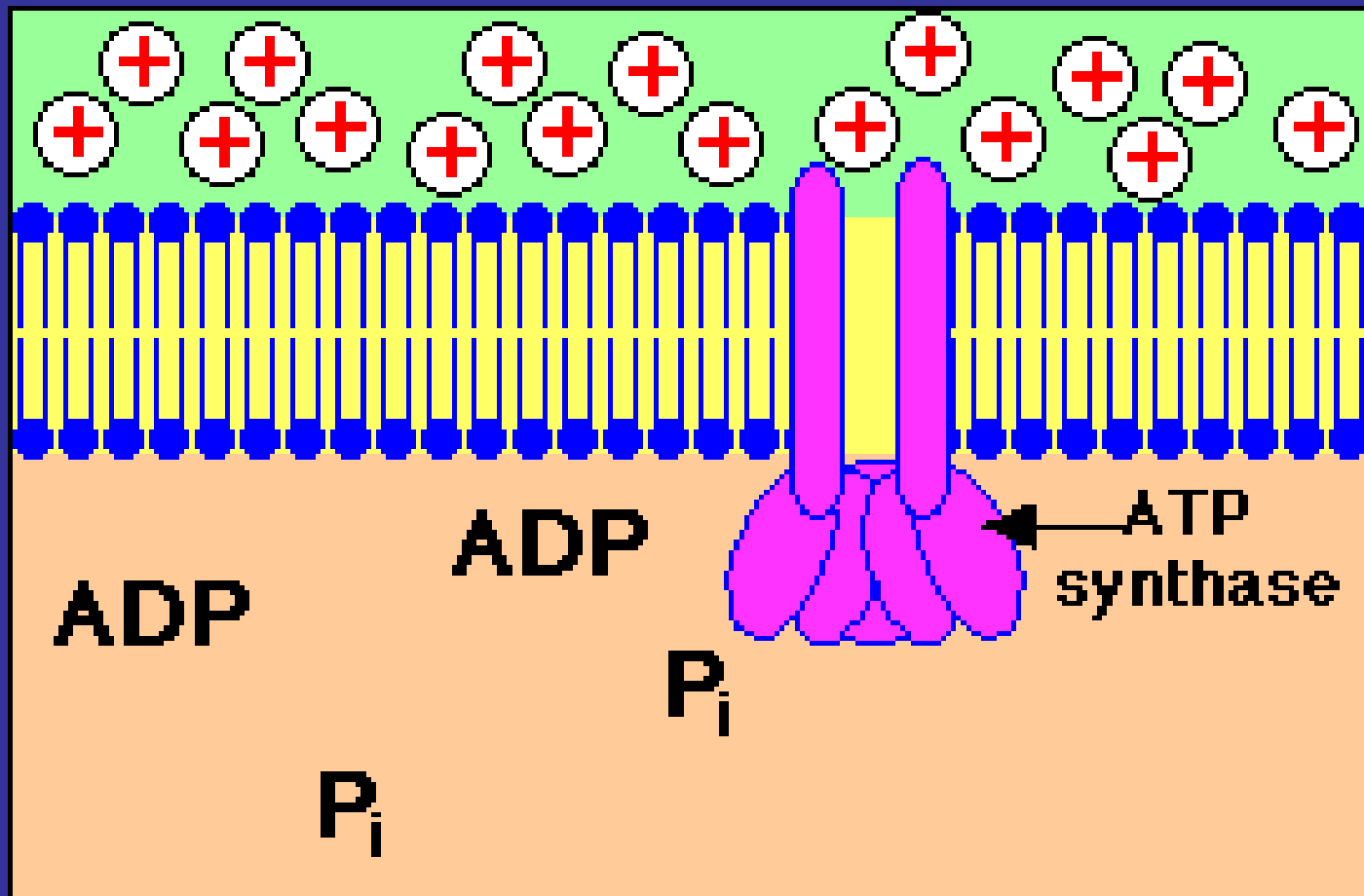


Flujo de electrones a través de los complejos enzimáticos de la membrana interna mitocondrial para la formación de ATP



Síntesis de ATP por ATP-sintasa

ATP-sintasa utiliza el gradiente energético para producir ATP, la energía de la dieta.



Beneficios de limitar la ingesta

MEJORA LA SALUD

EVITA LA OBESIDAD

PREVIENE Y RETRASA PATOLOGÍAS:

Enferm degenerativas, Park. Alzheimer. Sindr.

Metabólico (diabetes mellitus tipo II, ELA, etc).

RETRASA EL ENVEJECIMIENTO

BENEFICIA: longevidad activa o vejez robusta

DEBEN EVITARSE ADICCIONES: tabaco, alcohol, drogas, tóxicos, etc.

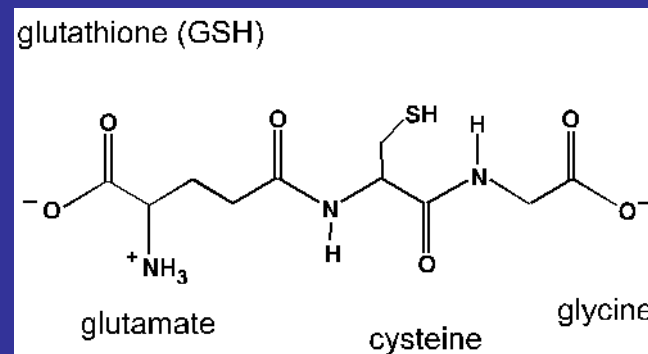
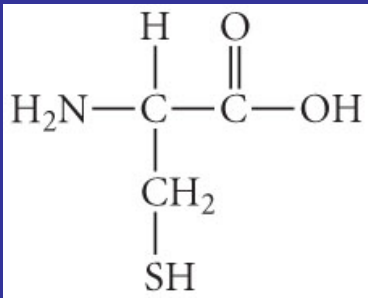
La dieta influye en el genotipo y fenotipo

La dieta induce cambios en los cromosomas, en los genes y en la conducta.

Un equipo de científicos del **Centro de Regulación Genómica de Barcelona**, ha descubierto cómo la dieta modifica la estructura de los genes de estructuras cerebrales. Una dieta rica en calorías, **“Dieta obesogénica”** induce cambios en la expresión de los genes de diferentes áreas del cerebro.

- **Glutation y cisteina moléculas reductoras esenciales (G-SH y Cys)**

- Los elevados niveles mitocondriales de glutation (G-SH) son mantenidos por Nicotinamin-adenin-dinucleótido-fosfato (NADPH)-dependiente de glutation-reductasa, y es donde actua la trans hidrogenasa (TH).



- Kregel U. and Törnroth-Horsefield A. 2015; Coping with oxidative stress. Science vol 347, 125-126.

Otra proteína todavía no aplicada: Metalotioneína

Margoshes B.B. and Vallee B.1958

Regulación de la acumulación lipídica.

Reduce la lesión oxidativa celular.

Previene el estrés del retículo endoplásmico.

Beneficia las patologías asociadas y también las del Síndrome Metabólico.

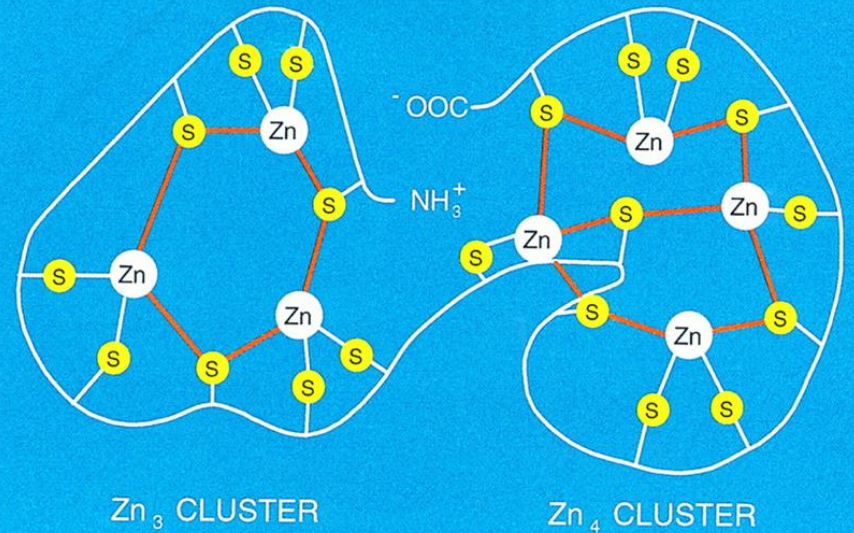
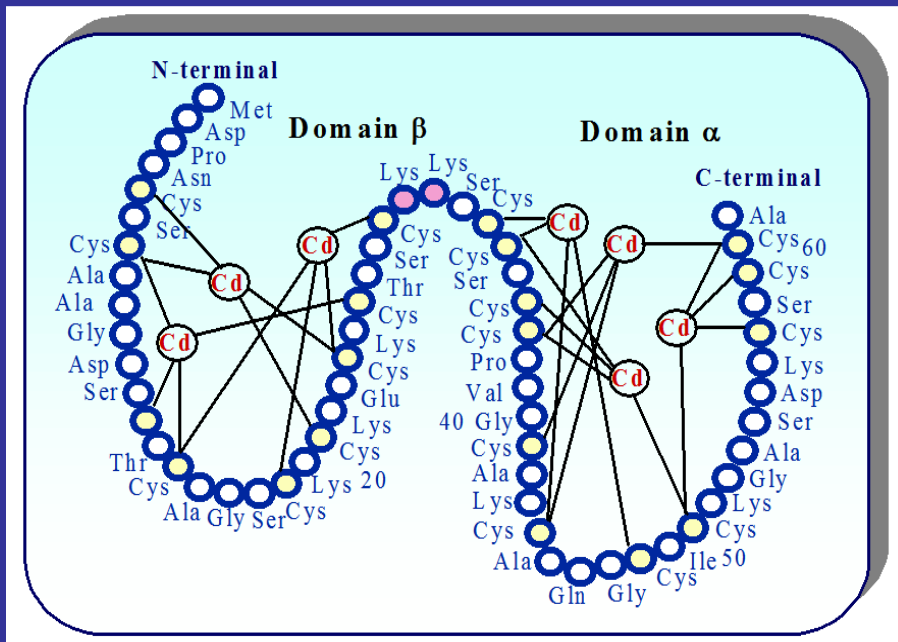
Patología en el adipocito: exceso de lípidos, hipertrofia.

**Su ausencia causa: hiperplasia - acumulación grasa,
Obesidad.**

**Sato M, y cols., (2013) Obesity and metallothionein.
Curr Pharm Biotechnol. 14 (4), 432-440.**

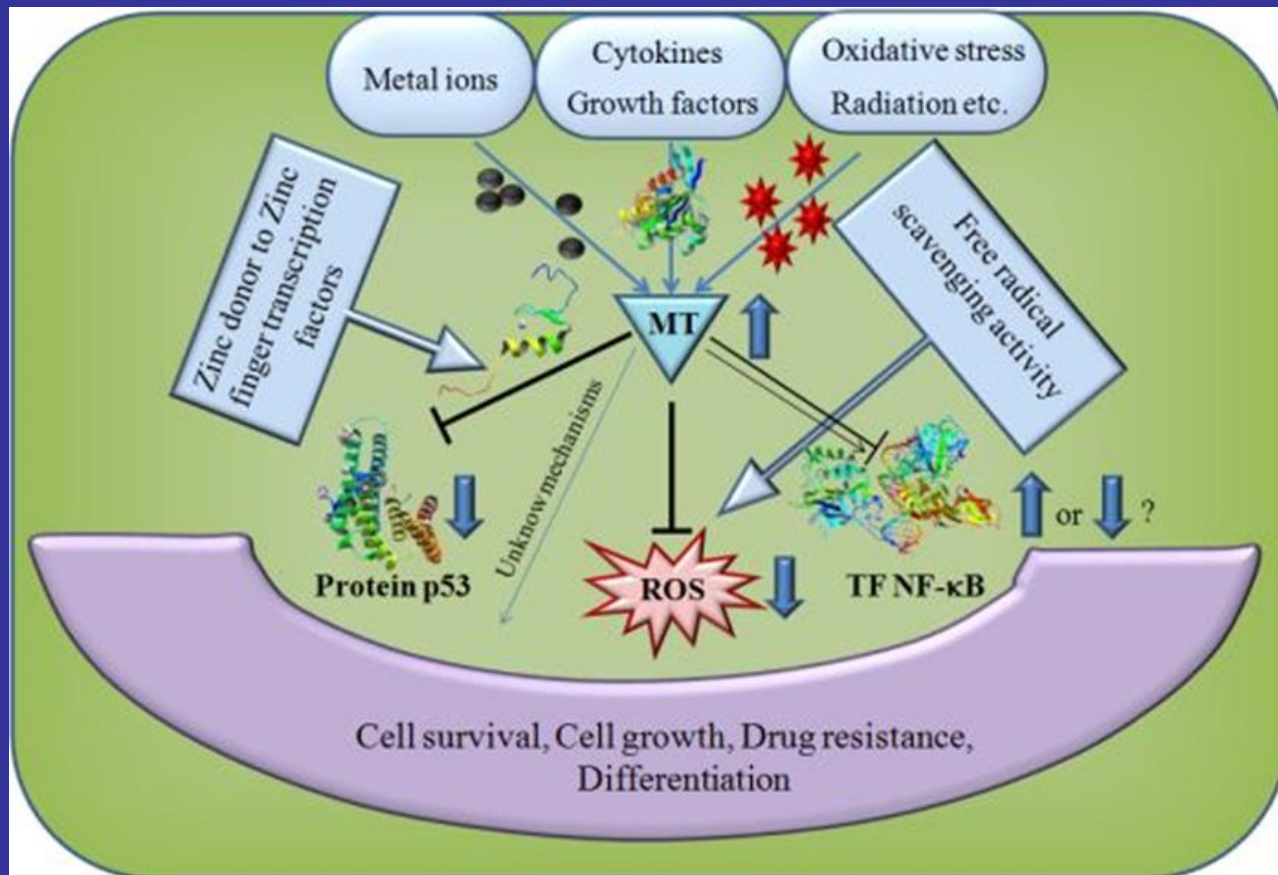
Metalotioneína

Estructura según Otvos JD y Armitage IM. (1980) Proc Natl Acad Sci USA, 77, 7094-7098.



Metalotioneína

Buttkay-Nedecky and cols. (2013) The Role of metallothionein in oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2013, 14(3), 6044-6066.



- Significado de los genes en el cuerpo humano: longevidad y sirtuinas.
- El progreso en **genética cuantitativa, genómica y bioinformática** ha contribuido a una mejor comprensión de la genética molecular, terapia génica, obesidad, patologías, etc.
- Determinan la estructura molecular de las proteínas, enzimas y la capacidad de neutralizar radicales libres que dañan membranas, detección de patologías silentes, Sirtuinas, patología del envejecimiento, muerte celular, acúmulo de lípidos, y los numerosos genes responsables de la obesidad.

Longevidad y Sirtuinas

- La restricción calórica aumenta las concentraciones de Sirtuinas. Tienen **actividades deacilasa y mono-ADP-ribosil-transferasas**.
- La dieta hipoclorica eleva las conc. de NAD, y esta de sirtuinas consideradas **proteínas de longevidad**.
- Las Sirtuinas están implicadas en numerosos procesos celulares: **transcripción, apoptosis, inflamación, prevención y resistencia al estrés**, así como en la **eficiencia energética y metabólica**.

L. Guarente descubrió que una dieta reducida en calorías activaba el gen Sirtuina-2, y rejuvenecía la conducta en ratas y ratones.

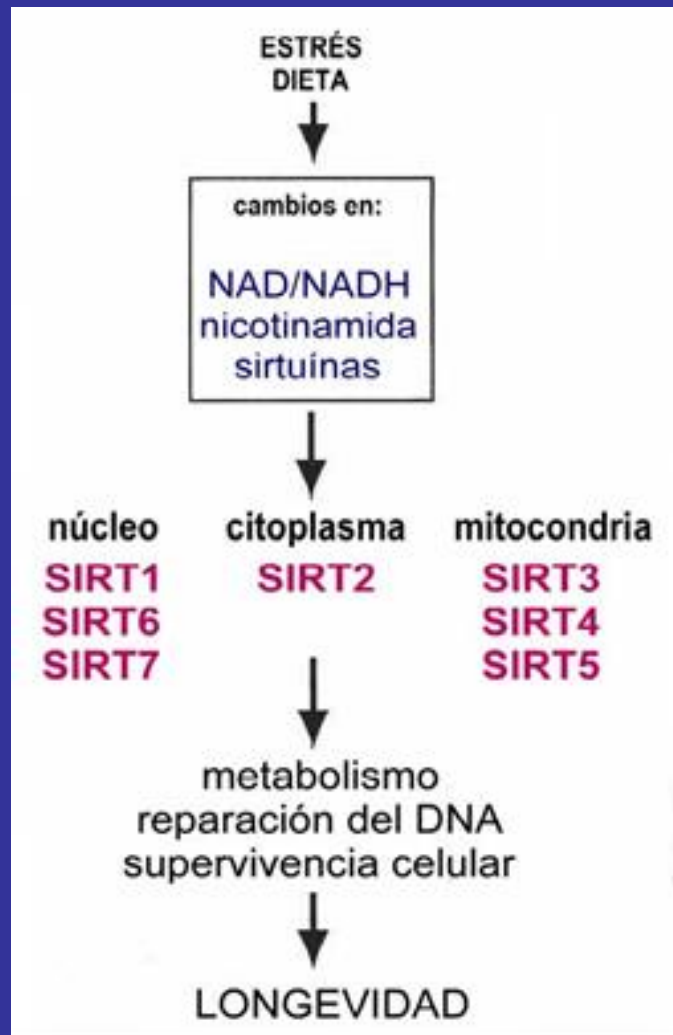
- El cociente elevado NAD/NADH eleva las concentraciones de Sirtuinas 1, 3 y 6
- Sirtuina 1: regula los genes CLOCK/BMAL, y de la síntesis peptídica en el hígado.
- Sirtuina 3: regula el metabolismo oxidativo por desacilación de enzimas mitocondriales.

Funcion de la Sirtuina-6

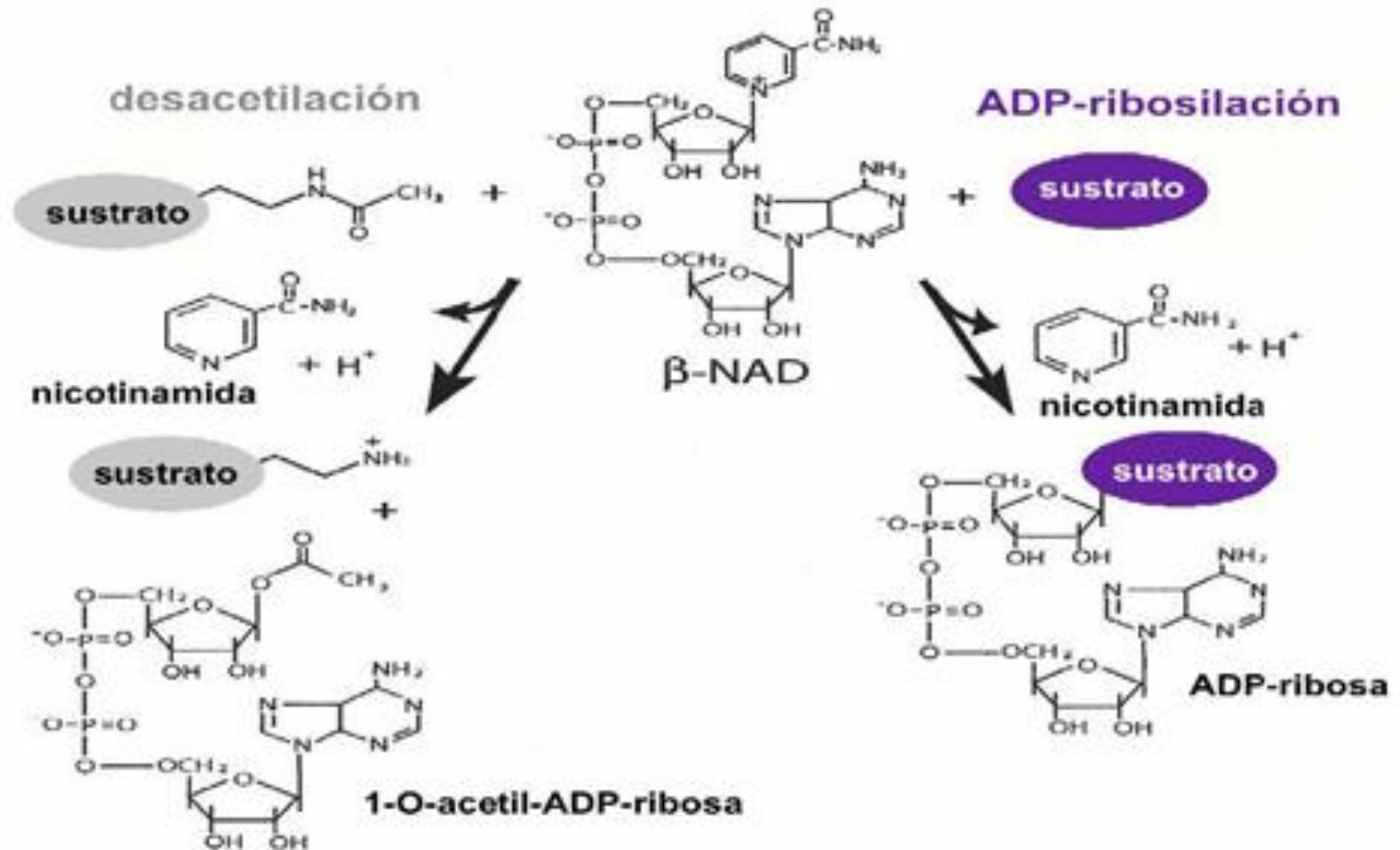
(Silent information regulator)

- Sirtuina 6: regulación del metabolismo de Carbohidratos y Lípidos. Control del gen activador de cromatina con el gen CLOCK/BMAL y del SREB1,

Sirtuínas en las células y longevidad

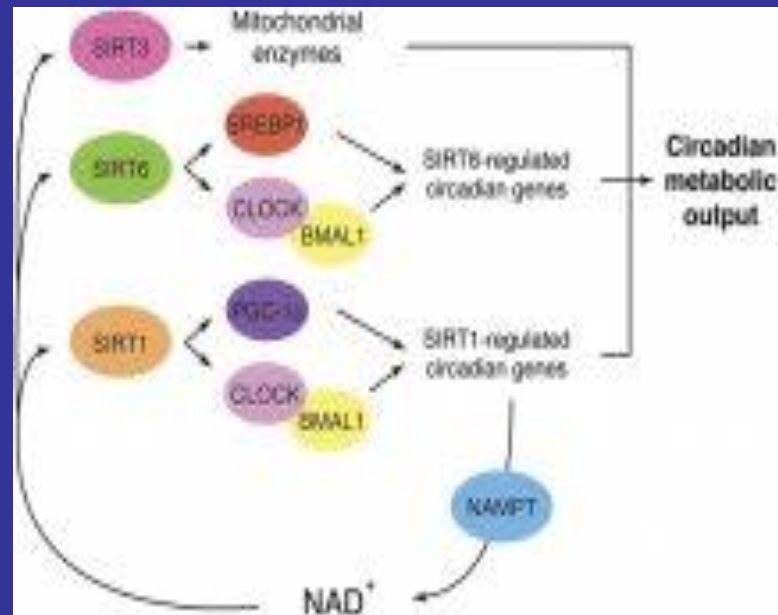


Reacciones de desacetilación y ADP-ribosilación por sirtuínas. Ambas reacciones



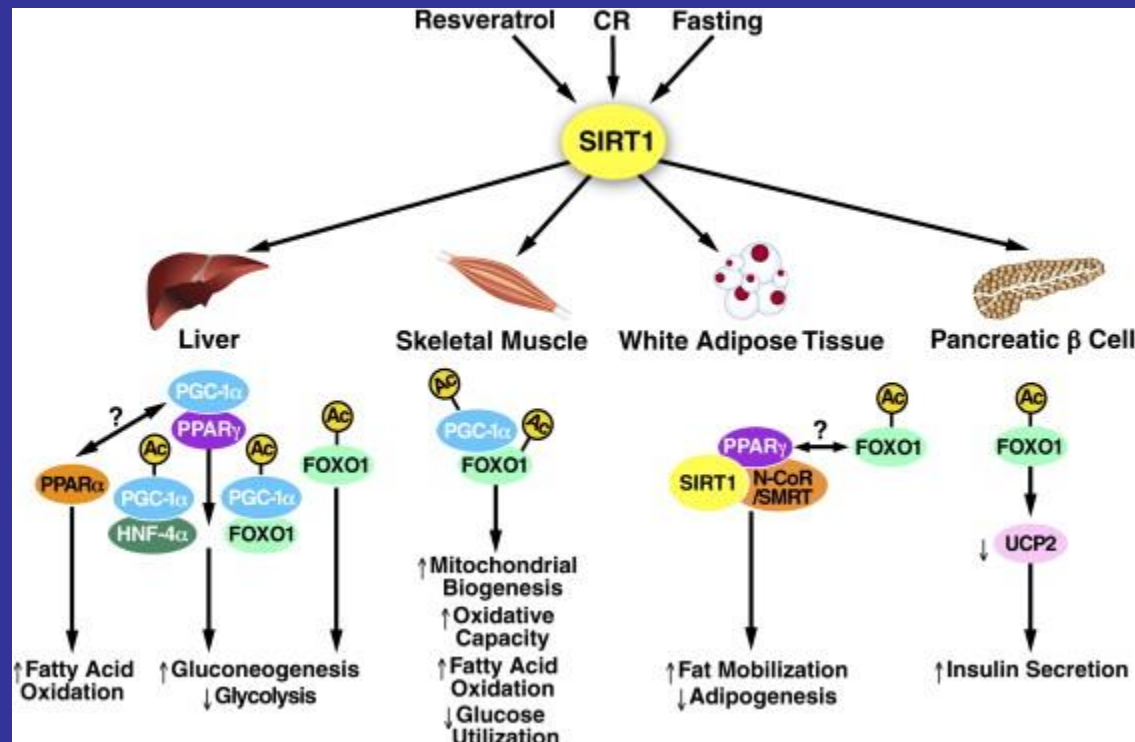
Dieta baja en calorías (elevada conc. NAD) y el estrés elevan las concentraciones de sirtuinas 1 a 7.

El estrés mitocondrial por bajas calorías, elevada t^a ,
exesivo ejercicio elevan las conc de sirtuinas. reparan el
DNA, activan el metabolismo y la supervivencia celular, y
con ello la longevidad.



Síntesis y funciones de Sirtuinas por dieta RC, ayuno y estrés.

Desacetilación y ADP-ribosilación conducen NAD a Nicotinamida libre en tejidos.

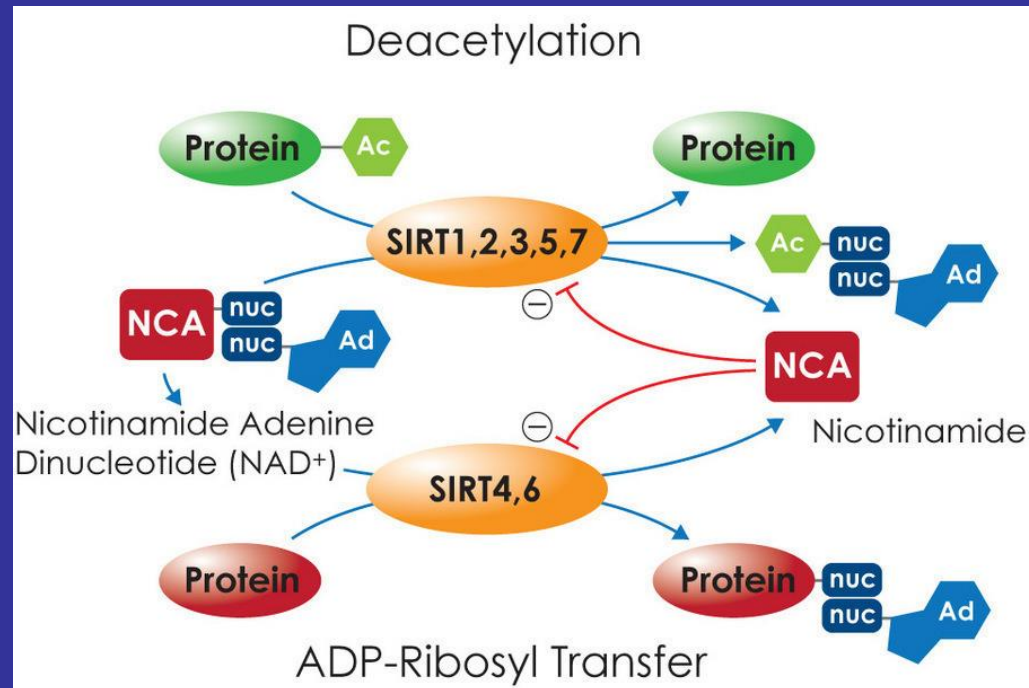


La síntesis y mecanismo de acción de Sirtuinas ha sido establecido en:

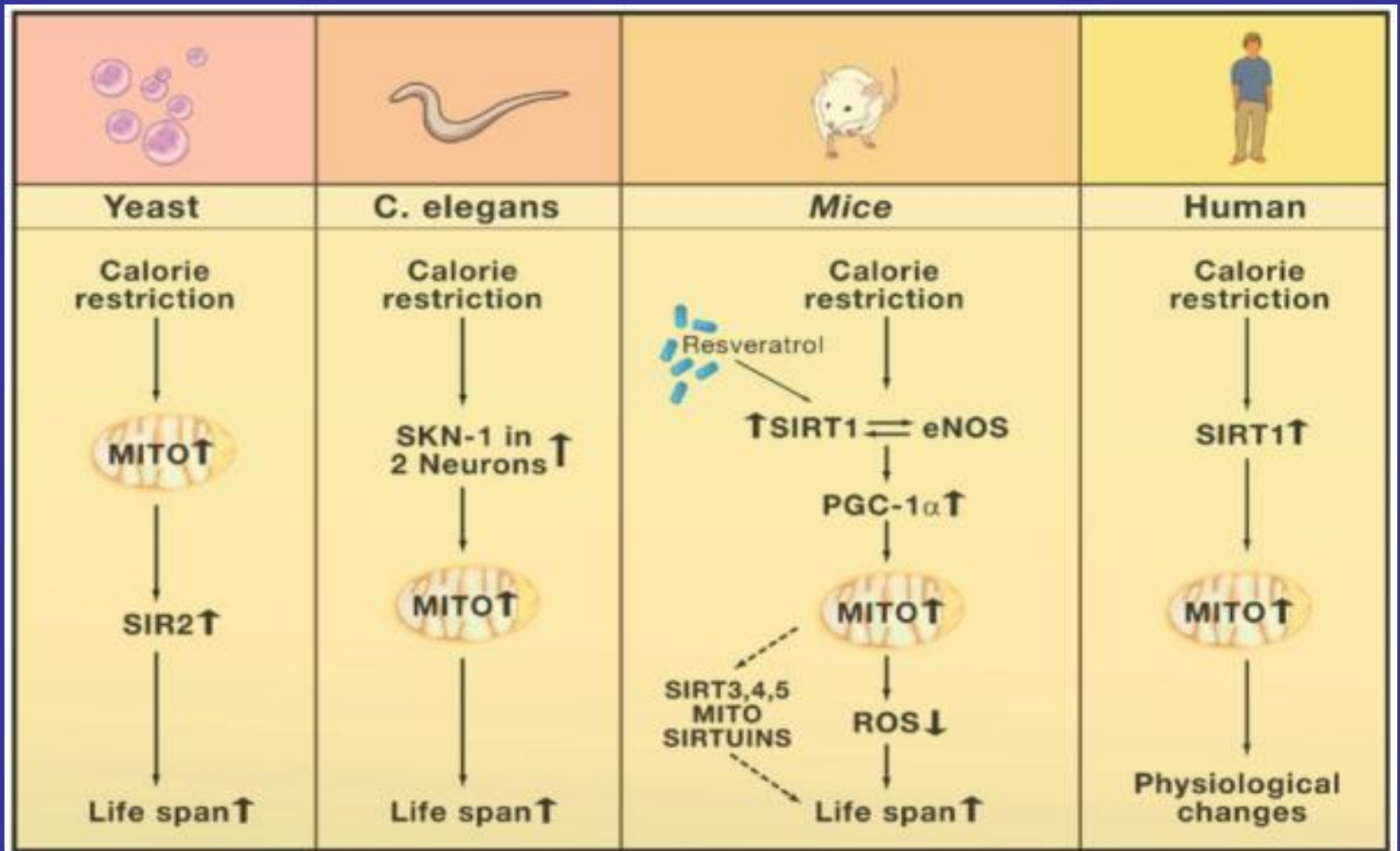
Saccharomyces cerevisiae

Caenorhabditis elegans

Drosophila melangaster, levadura, ratas, ratones, etc.



Esquema de esperanza de vida y longevidad en algunas especies.



Efectos beneficiosos de las Sirtuinas

Alargan la edad y longevidad, bienestar y calidad de vida.

Retrasan patologías de la edad, como el Síndrome metabólico y Enf. degenerativas (diabetes mellitus tipo II, cáncer, arteriosclerosis, gota, etc.

Restricción calórica, Ritmo circadiano y hábitos.

Secreción numerosas hormonas.

Metabolismo del triptófano:

serotonina, melatonina.

Cortisol.

Hormona de crecimiento.

Muchas gracias

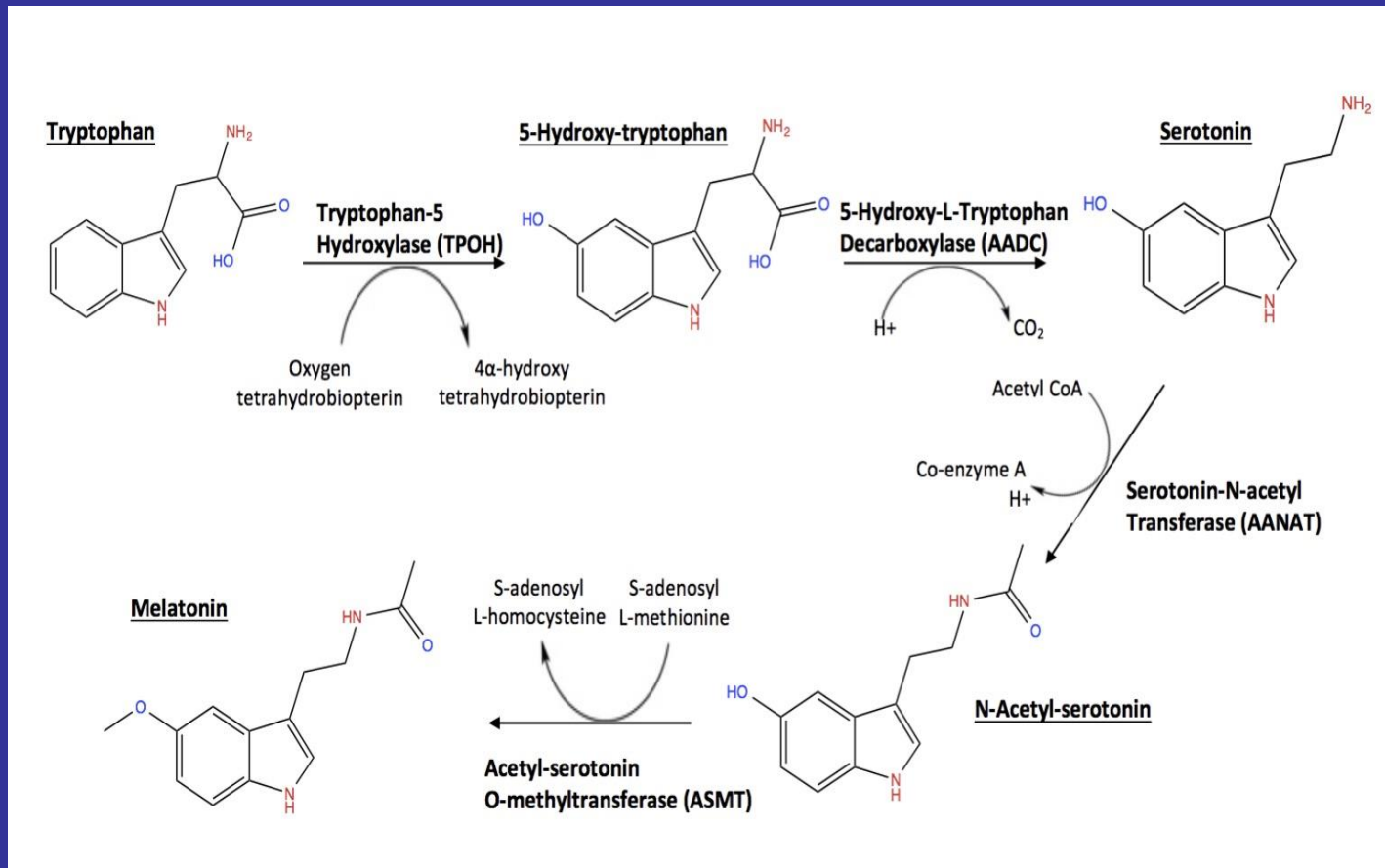
por su atención

Metabolites of Tryptophan: Serotonin and Melatonin

They are implicated in the circadian rhythm (day-night) both related to sleep, happiness and wellbeing.

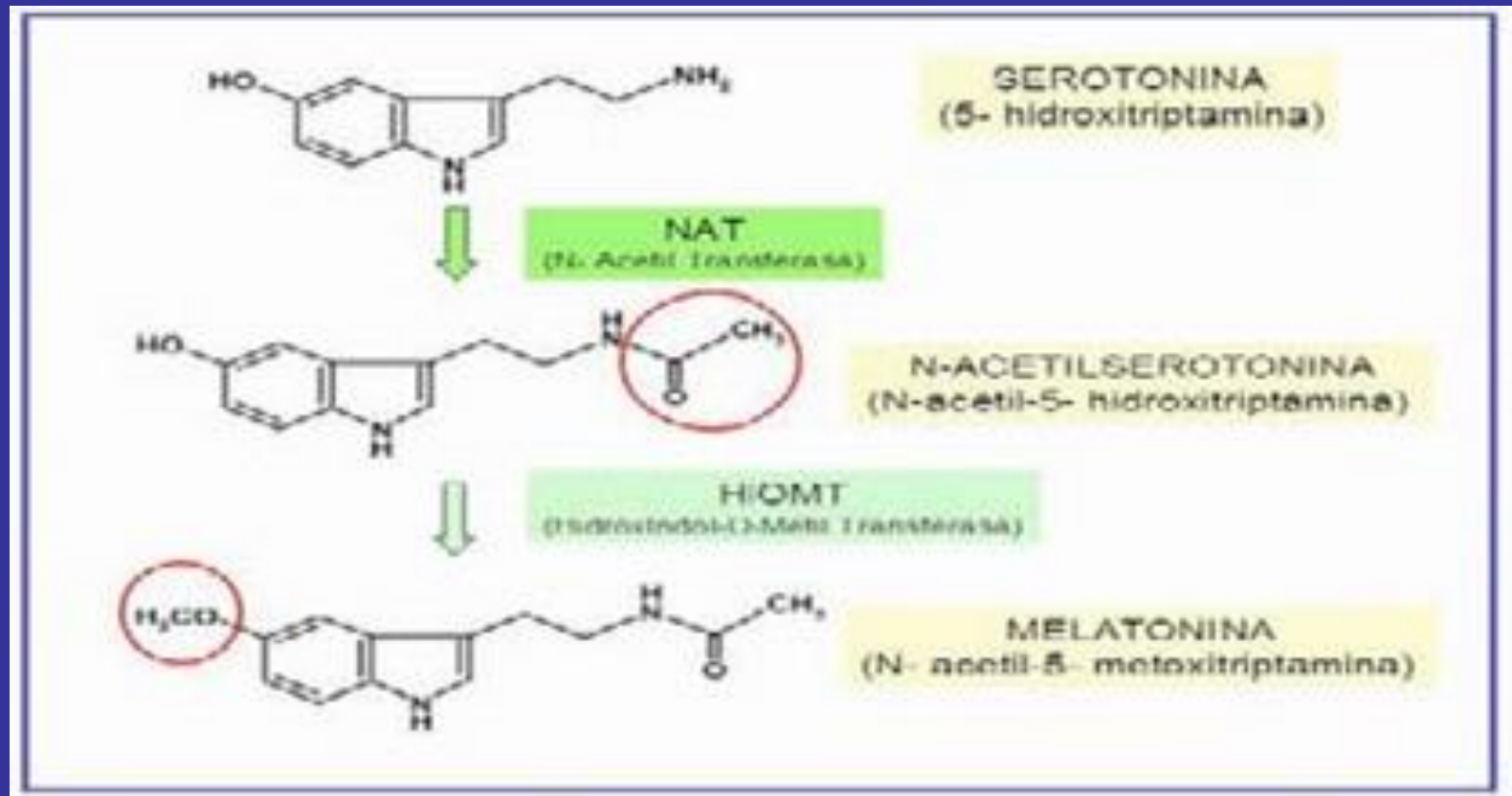
The neurotransmitter serotonin regulates also appetite. Increase at night induce stimulus through the CNS along and between synapses contributing to eat more than in the morning. In the morning rejection of breakfast.

Some interesting metabolites of Tryptophan: Serotonin and Melatonin



<https://sites.tufts.edu/sleep/biochemical-pathway/>

Serotonina y Melatonina, metabolitos del triptófano, interés metabólico.



Serotonin at night induce obesity.

The 95%, blood peripheral serotonin plays a role in obesity.

Too much peripheral serotonin in the blood inhibits the brown fat that burns energy and glucose to make heat, which leads to obesity and the development of diabetes.

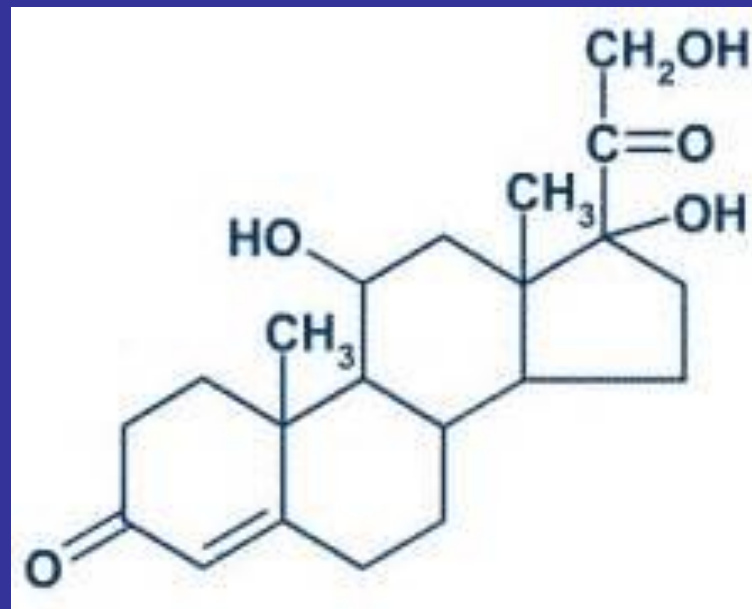
Hormones levels governs the normal body, together with the solar rithm day-night.

Molecular structure of cortisol.

Its activity uses fat reserves as fuel.

Maintain blood glucose levels

No activity no fat mobilisation (obesity)



Hormone (Somatotropin) Sun-light regulation

Human growth hormone (hGH) plays a vital role in growth and development. It is naturally produced by somatotropic cells in the anterior pituitary gland. The hormone is produced as a 217 amino acid precursor protein.

As other hormones steady state with circadian and hormone rhythms

Circadian rhythm, restricted diet and diabetes.

At fasting, and night blood glucose are low.

By food intake insulin secretion, two peaks.

Copious meal and obesity = diabetes risk, aging

Caloric restriction minimize blood glucose conc.,
action of glycolysis, Krebs Cyclic and electron
chain.

Caloric restriction prevents numerous pathologic diseases.

- Prevents inflammation (periodontitis and others).
- Metabolic Syndrome (diabetes, degenerative diseases, etc.)
- Aberrant lipid metabolism
- Disregulation of circadian rhythm and its numerous hormones.
- Regulation function of adipocytes (weight and appetite, leptin = thin, control body weight, thermogenesis).
- TNF- α : associated with insulin resistance, obesity.

Obesidad genómica frente a atleta

Atleta



Obesidad genómica



shutterstock

IMAGE ID: 57286149
www.shutterstock.com