



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Relación entre o ritmo metabólico e a esperanza de vida en mamíferos e aves

Revisión biliográfica: Relación entre el ritmo metabólico y la esperanza de vida en mamíferos y aves

Literature review: Relationship between metabolic rate and life expectancy in mammals and birds



Saleta Lombardero Marcos

28 de xuño do 2016

Directores

Dr. Óscar Cabeza Gras

Dra. Montserrat Domínguez Pérez



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Grao en Bioloxía

Revisión bibliográfica: Relación entre o ritmo metabólico e a esperanza de vida en mamíferos e aves

Revisión biligráfica: Relación entre el ritmo metabólico y la esperanza de vida en mamíferos y aves

Literature review: Relationship between metabolic rate and life expectancy in mammals and birds

Traballo de Fin de Grao presentado pola alumna Saleta Lombardero Marcos en Bioloxía,
dirixido por Dr. Óscar Cabeza Gras e Dra. Montserrat Domínguez Pérez

A Coruña, 20 de xuño de 2016

Fdo. Óscar Cabeza Gras

Fdo. Montserrat Domínguez Pérez

ÍNDICE

RESUMO / PALABRAS CLAVE / ABSTRACT / KEYWORDS

1.INTRODUCCIÓN	1
1.1.Marco conceptual.....	1
1.2.Antecedentes históricos.....	2
2.OBXECTIVOS	7
3.MATERIAIS E MÉTODOS	7
4.RESULTADOS	7
4.1.Suministro enerxético para aves e mamíferos.....	7
4.2.Taxa metabólica e tamaño corporal de aves e mamíferos.....	8
4.3.Máxima esperanza de vida, tamaño corporal e gasto enerxético durante a vida en aves e mamíferos	9
4.4.Produción de radicais libres e defensas antioxidantes en aves e mamíferos.....	12
4.5.Composición da membrana, peroxidación lípídica, tamaño do corpo e esperanza de vida en aves mamíferos.....	14
4.6.Manipulación da vida útil por diversos factores.....	15
5. ANÁLISE E DISCUSIÓN DOS RESULTADOS	16
6.CONCLUSIÓNS / CONCLUSIONS	19 / 20
7.BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMO

Os primeiros estudos nos cales os investigadores a través de hipóteses, leis e modelos se percataron de que a taxa metabólica variaba en función do tamaño foron clave para entender o papel do metabolismo no tempo de vida dunha especie. Ao longo da historia, a relación entre metabolismo e a esperanza de vida tratou de explicarse a través de varias teorías que van dende a *teoría da taxa de vida*, seguida da *teoría dos radicais libres* e a *teoría do estrés oxidativo do envellecemento*, a máis aceptada hoxe en día. O coñecemento da composición específica dos ácidos graxos da membrana coa súa diferente susceptibilidade á peroxidación, que difire entre especies, crese que pode ser a explicación a algunha excepción que non pode ser explicada pola teoría da taxa de vida. Finalmente, de entre todos os factores que poden influír na extensión da vida útil o máis eficaz é a restrición calórica en casos concretos.

PALABRAS CLAVE

Envellecemento, taxa metabólica, tamaño corporal, radical libre, defensa antioxidante, máxima esperanza de vida, composición da membrana, restrición calórica, aves e mamíferos.

ABSTRACT

The key to understanding the role of the metabolism lifetime of an animal species was found in early studies by researchers through hypotheses, laws and models. The results show that the metabolic rate varies depending on the size of the animal. Throughout history, the relationship between metabolism and life expectancy was explained through various theories ranging from the *theory of the rate of life*, followed by the *theory of free radicals* and *theory of oxidative stress of aging* which is the most widely accepted today. Knowledge of the specific composition of fatty acids of the membrane, with its different susceptibility to peroxidation, which differs among species, is believed to be the explanation for exceptions that can not be explained by the theory of the rate of life. Finally, calorie restriction, in specific cases, is among the most effective factors that can influence the extension of the life.

KEYWORDS

Aging, metabolic rate, body size, free radical, antioxidant defense, maximum lifespan, membrane composition, caloric restriction, birds and mammals.

1. INTRODUCCIÓN

O presente traballo consiste nun compendio bibliográfico co fin de profundizar na relación existente entre o metabolismo e a esperanza de vida en aves e mamíferos mediante a procura de información dispoñible en artigos e libros de relevancia.

1.1 MARCO CONCEPTUAL

Os seres vivos incorporan ao organismo enerxía química presente nas moléculas dos nutrientes a través dos alimentos e transfórmana en enerxía cinética (para a locomoción e o movemento dos seus órganos internos), en calor e en enerxía química contida nas moléculas que sintetizan. Para poder vivir, os seres vivos atópanse nun intercambio enerxético continuo co medio ambiente (Cussó et al. 2004).

O conxunto de reaccións bioquímicas e procesos fisicoquímicos que ocorren no interior das células dun ser vivo e lle permiten realizar as súas funcións vitais coñécese como **metabolismo enerxético** ou **metabolismo**. A enerxía consumida por unidade de tempo para cada individuo dunha mesma especie denomínase **taxa metabólica** e está condicionada por varios factores como son a idade, o sexo, a reprodución, o equilibrio hormonal, o estrés, a alimentación, a hora do día, a raza, a dispoñibilidade de osíxeno, a temperatura ambiental e o nivel de actividade individual. Todos os animais non presentan a mesma taxa metabólica porque esta increméntase e redúcese coas fluctuacións da temperatura ambiente e segundo a estabilidade da temperatura corporal. Os animais poiquilotermos son animais cuxa temperatura corporal varía en resposta ás condicións ambientais como ocorre cos vertebrados inferiores (réptiles, anfibios e peixes) e a maioría dos invertebrados. En cambio, os animais homeotermos manteñen a súa temperatura corporal relativamente constante independentemente da temperatura á que se atopa o ambiente por medio de procesos fisiolóxicos que regulan as taxas de produción e perda de calor. Nos animais ectotermos é o entorno e a conduta os que determinan a súa temperatura corporal (como os réptiles que aproveitan as horas de sol para conseguir a temperatura necesaria para que o seu metabolismo funcione), e en animais endotermos a temperatura corporal mantense debido á actividade metabólica (como o caso da maioría de aves e mamíferos). Ademais é preciso aclarar as diferenzas entre os diversos tipos de taxas metabólicas. A **taxa metabólica basal** é a taxa estable do metabolismo enerxético medida en aves e mamíferos en condicións de estrés ambiental e fisiolóxico mínimo (en repouso e sin estrés de temperatura) despois de que o xaxún interrompa temporalmente os procesos de absorción e dixestión. Pola contra, a **taxa metabólica estándar** defínese como o metabolismo dun animal en repouso e xaxún a unha temperatura corporal dada. A **taxa metabólica de campo** é a taxa media de uso de enerxía para as funcións vitais. Por último, a **taxa metabólica específica de masa** correspóndese coa cantidade de osíxeno consumido por quilogramo e hora (Randall et al. 1989).

Para unha mellor comprensión deste traballo debemos ter claros algúns conceptos como **tempo fisiolóxico** que é o tempo que se tarda en consumir unha certa cantidade de enerxía por unidade de masa a partir do ritmo metabólico, circulación sanguínea, extracción de osíxeno ou a partir do consumo ou renovación

dalgunha sustancia básica (como unha hormona ou a glucosa). O **envellecemento** refírese á diminución progresiva da eficiencia das funcións biolóxicas. A **vida útil** ou **esperanza de vida** é a medida da cantidade de anos que vive unha poboación ou especie e, a **máxima esperanza de vida** é a idade do organismo de máis longa vida desa poboación ou especie.

Para rematar é de interese explicar algúns conceptos bioquímicos **como fosforilación oxidativa**, referida ao proceso metabólico que emprega a enerxía liberada pola oxidación de nutrientes na cadea de transporte electrónico (composta polo complexo I, III e IV) para producir ATP na membrana mitocondrial interna en eucariotas. Un **radical** é unha molécula cun gran poder reactivo e un **antioxidante** é calquera sustancia que cando está presente en baixas concentracións en comparación cun substrato oxidable retrasa e prevén a oxidación do substrato. Por último, a **peroxidación lipídica** coñecida tamén como **lipoperoxidación** consiste na degradación oxidativa de lípidos.

1.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A semellanza xeométrica propón que a forma permanece constante pero que o tamaño cambia, polo tanto, as relacións entre lonxitude (L), superficie (S), e volume (V) (e tamen a masa (M)) cambian. Se V é proporcional (\propto) a L^3 , implica que $L \propto V^{1/3}$ e se $S \propto L^2$, $L \propto S^{1/2}$. Polo tanto, obteríamos que $S \propto V^{2/3}$. A relación entre as distintas variables segue o seguinte modelo, $y = ax^b$, que se empregamos unha representación logarítmica $\log(y) = \log(a) + b \log(x)$, podemos expresala en forma de liña recta, $y = a + bx$ (onde b , que é a pendente da recta, vai ser o expoñente que buscamos). Os parámetros a e b son constantes, x é a variable independente e y a variable dependente. Se o valor de b é 1 a relación xeométrica dise que é isométrica porque o crecemento do obxecto é proporcionado. En cambio se b é distinto de 1 a relación é alométrica porque cambia a forma correlacionado con un cambio de tamaño. Así, se $b < 1$, a relación alométrica é negativa, a variable dependente crece máis despacio que a estrutura de referencia e se $b > 1$, a relación alométrica é positiva, a variable dependente crece máis rápido que a estrutura de referencia. Cando consideramos animais de distintas especies a forma xeométrica non se mantén ao variar o tamaño polo que existe un modelo elástico alternativo ó xeométrico coñecido como semellanza elástica que define que o cambio de forma ao aumenar o tamaño explícase supoñendo dúas lonxitudes distancia lonxitudinal (L) e distancia transversal (D), onde $D \propto M^{3/8}$ e $L \propto M^{1/4}$, polo tanto, $D \propto L^{3/2}$.

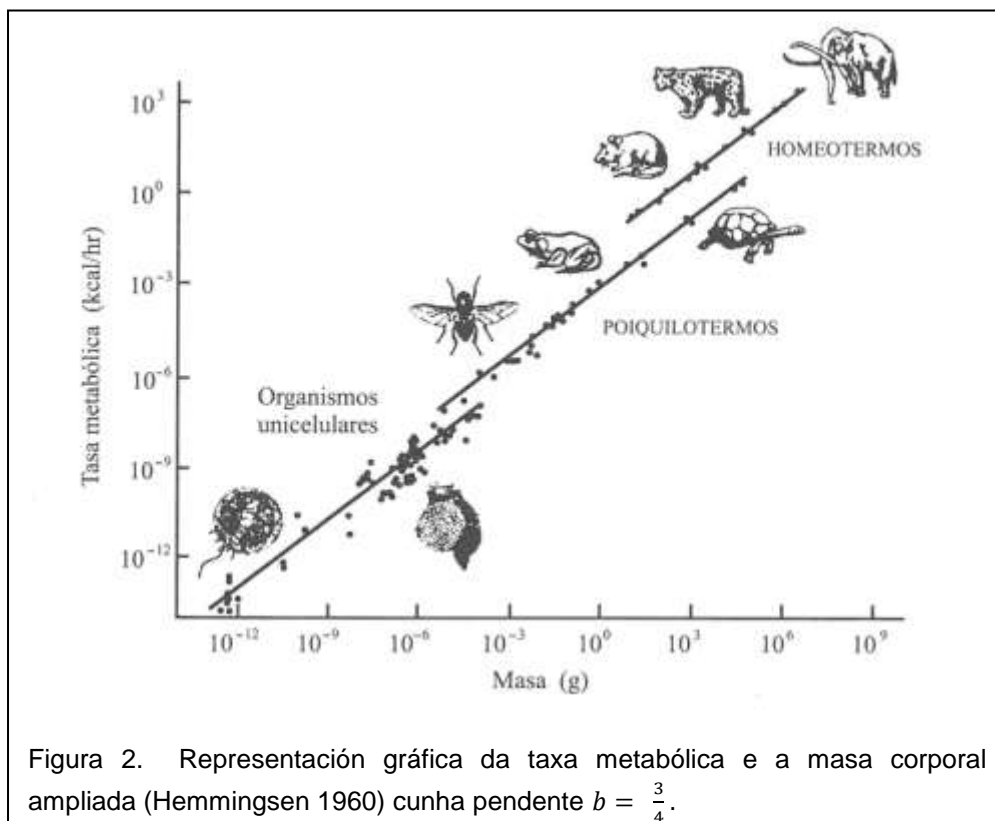
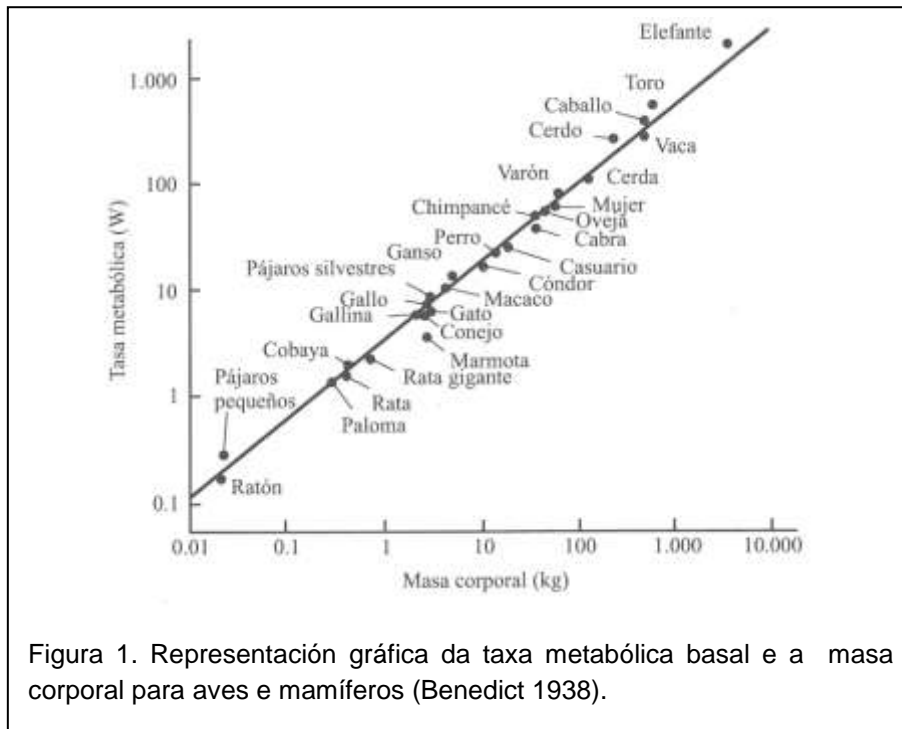
1.2.1. Relación entre masa corporal e taxa metabólica basal

Sarrus e Rameaux foron os primeiros en darlle importancia ao tamaño corporal como factor determinante da taxa metabólica (Sarrus e Rameaux 1839). Para eles o metabolismo só podía variar en proporción á superficie para ser capaz de manter un balance enerxético. Como a calor corporal, resultado dos procesos metabólicos, debe disiparse ao medio ambiente a través da pel, a taxa metabólica debe ser proporcional á superficie corporal e non ao volume (ou masa corporal). Isto levou a Max Rubner a demostrar a través dun estudo con cans de diferentes tamaños, que a taxa metabólica de mamíferos é proporcional a $M^{2/3}$ (Rubner 1883). Segun as observacións de Rubner e segundo o predito por Sarrus e Rameaux, para manter a temperatura constante os animais endotérmicos deben producir metabólicamente suficiente calor corporal para

equilibrar a calor que se perde a través da superficie corporal, coñecida como *hipótese da superficie* de Rubner. A primeira relación entre a masa corporal e a taxa metabólica foi descrita por unha función de potencia (Krogh 1916) a partir do modelo de semellanza xeométrica, de maneira que a taxa metabólica non era proporcional á masa pero sí á súa masa elevada a unha potencia b . Uns anos máis tarde, coa *lei de Kleiber* (Kleiber 1932) propónse que a taxa metabólica total en mamíferos era proporcional á masa elevada a un expoñente de $\frac{3}{4}$, maior que o expoñente $\frac{2}{3}$ predito pola *teoría da superficie*. A partir de entón, e apoiando a lei de Kleiber, varios investigadores ampliaron a relación entre a taxa metabólica e a masa corporal a diversas clases de animais, resaltaron algún posible problema e plantexaron modelos explicativos do expoñente $\frac{3}{4}$.

A taxa metabólica basal e a masa corporal de aves e mamíferos (Benedict 1938) estaba ben axustada a unha liña recta (ver Figura 1) cunha pendente de $\frac{3}{4}$ e foi ampliada (Hemmingsen 1960) a organismos unicelulares, poiquiloterms e homeoterms (ver Figura 2). En 1945 Brody (Brody 1945) a partir dunha representación dun rango bastante variable de masas de mamíferos (dun rato a un elefante) destacou dous problemas a ter en conta. Por un lado, a fermentación microbiana da celulosa, que é o compoñente principal dos vexetais dos que se alimentan os mamíferos herbívoros, incrementaba a taxa metabólica basal e ademais a temperatura corporal entre especies era diferente. Tanto o modelo McMahon (McMahon 1973) como o modelo fractal (West et al. 1997) explican a lei de Kleiber. No primeiro modelo McMahon comezou por estudar as dimensións elásticas dos ósos das extremidades que resisten o peso do organismo e as tensións elásticas xeradas durante o movemento. Segundo este modelo a expresión $P \propto d^2 \propto (M^{3/8})^2 = M^{3/4}$ describe que o expoñente alométrico explica a potencia desenrolada pola masa muscular e os procesos metabólicos. O modelo fractal consiste nun modelo fundamentado nunha rede de distribución de recursos común a todos os organismos como é a existencia dunha rede xerárquica para chegar a todas as partes do organismo, os capilares, que son as unidades terminais, son invariables e unha selección natural optimizaría a rede para que a enerxía requerida para distribuír os recursos fose mínima. Os resultados obtidos por este modelo fractal foron unha rede fractal con infinitas ramificacións en cada nivel onde o volume total de fluído na rede (volume de sangue) é proporcional á masa corporal e por último a taxa metabólica é proporcional á potencia $\frac{3}{4}$. A *hipótese dos límites de nivel metabólico* (Glazier 2005) é un modelo que trata de explicar a extensa variación do expoñente alométrico b para o metabolismo entre $\frac{2}{3}$ como resultado das limitacións de superficie, residuos e calor (característico de organismos inactivos e baixos niveis metabólicos) e 1 como resultado das limitacións de masa, volume, consumo de enerxía, etc. (como ocorre en animais endotérmicos expostos ao frío e a altas taxas metabólicas). Os últimos modelos que trataron de explicar a variación dos expoñentes alométricos foron os modelos de cascada alométrica que xurdiron como forma de expresión da importancia dos procesos metabólicos en detalle analizando o comportamento en cada un dos pasos. En 2006 propúxose unha teoría que incorpora novos aspectos dos fenómenos biolóxicos asociados ao metabolismo e que predice diferentes expoñentes alométricos para diferentes estados metabólicos (da Silva et al. 2006). Para eles a escala

alométrica desenrólase nun espazo dimensional D+1 (con D lonxitudes biolóxicas nun tempo fisiolóxico) dos estados metabólicos dos organismos. Os distintos estados metabólicos (basal e metabólico) son descritos por considerar que as lonxitudes biolóxicas e fisiolóxicas do tempo están relacionadas por diferentes procesos de transporte de enerxía e masa. Desde o punto de vista empírico e teórico non existe un expoñente alométrico universal para as taxas metabólicas polo que son necesarios novos datos de taxas metabólicas basais e máximas así como medicións fisiolóxicas (como a frecuencia respiratoria e cardíaca) máis precisas, en condicións máis controladas e en novos taxóns.



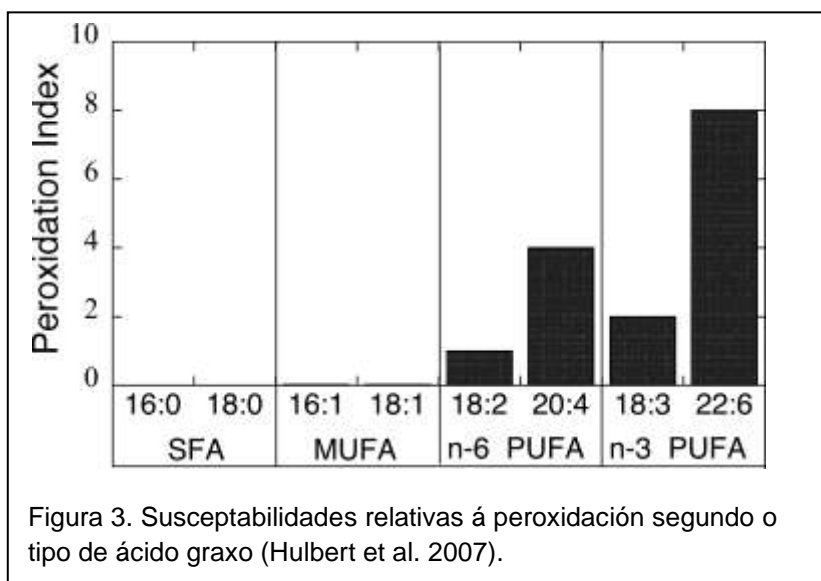
1.2.2. Relación entre metabolismo e esperanza de vida

Aristóteles observou que os animais máis grandes vivían máis tempo que os animais pequenos (Aristóteles 350 BC), pero a súa tese principal era que o envellecemento e a morte estaban relacionados coa deshidratación. Non foi ata o 1908 cando se suxeriu que a relación entre as rutinas diarias e por qué envellecemos e morremos radica nun metabolismo enerxético (Rubner 1908) que demostrou cun estudo no cal combinou a esperanza de vida e as taxas metabólicas de cinco especies de mamíferos (coello de indias, gatos, cans, vacas e cabalos) e observou que un gramo de tecido do corpo gasta aproximadamente a mesma cantidade de enerxía antes de morrer independentemente se o tecido pertence a un animal ou outro. Propuxo que a esperanza de vida dos mamíferos aumentaba co tamaño corporal (os animais máis grandes vivían máis tempo) e a taxa metabólica específica dos mamíferos diminuía co tamaño corporal. En 1922, Raymond Pearl no seu libro "The Biology of Death" deduciu que a duración da vida é unha función de dúas variables (Pearl 1922) como son a constitución xenética e a taxa metabólica. Plantexou que o gasto enerxético por ciclo de vida era constante, e concluíu que o rápido emprego da enerxía aceleraría a morte. Este plantexamento coñécese como *teoría da taxa de vida* (ROL). Seis anos máis tarde, a través dunha análise estadística sobre a taxa de mortalidade en *Drosophila* e sementes de melón (Pearl 1928) propuxo que tanto os individuos de *Drosophila* como as sementes de melón estaban dotados dunha vitalidade innata que diminuía coa taxa de crecemento. Para el esta vitalidade innata era un factor hereditario relacionado coa organización celular.

Xa en 1908 Mectchnikoff cría que o envellecemento e a morte eran consecuencia de subprodutos tóxicos do metabolismo (Mectchnikoff 1908), idea a partir da cal se propuxo a teoría dos radicais libres do envellecemento (Gershchman et al. 1954; Harman 1956). Os radicais libres e oxidantes (hidroxilo, peróxido de hidróxeno e superóxido principalmente) poden proceder de fontes exógenas (como a radiación UV e gamma) ou endógenas (como a fosforilación oxidativa predominantemente). Os radicais libres son altamente reactivos e interactúan con macromoléculas do corpo (lípidos, ácidos nucleicos e proteínas) causando danos que conlevan a un deterioro fisiolóxico que conduce á morte. A *teoría dos radicais libres* do envellecemento converteuse no último medio século na teoría do estrés oxidativo do envellecemento (Hulbert et al. 2007) e ten presente que non todas as especies reactivas de osíxeno (ROS) producidas polo metabolismo son radicais libres, poden ser tamén ións de osíxeno e peróxidos. Ademais as defensas antioxidantes van minimizar as ROS (antioxidantes endógenos enzimáticos como a superóxido dismutasa, catalasa e glutatión peroxidasa, algúns endógenos non enzimáticos como o ubiquinol, ascorbato e o glutatión e algúns exógenos como a vitamina E, tocoferoles e carotenoides). E por último, existen mecanismos para a reparación ou eliminación de moléculas biolóxicas danadas por as ROS como é a eliminación de bases por un mecanismo de escisión de bases; un mecanismo de reparación de proteínas; a protección de membrana por reparación de lípidos; a substitución de lípidos ou lipoperoxidación derivada e por descenso de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA).

A idea de que o uso de osíxeno por parte dun organismo para producir enerxía explica a relación entre a taxa metabólica e a lonxevidade maniféstase ao longo da historia. En primeiro lugar a *teoría da taxa de vida* desencadeou na *teoría dos radicais*

libres e posteriormente na *teoría do estrés oxidativo* (referido o estrés oxidativo ao desequilibrio entre especies ROS e os sistemas antioxidantes). As especies ROS poden exercer un dano oxidativo en diversas biomoléculas. En concreto a susceptibilidade dos lípidos de membrana ao dano oxidativo (lipoperoxidación ou peroxidación lipídica) relaciónase co feito de que o osíxeno e moitas especies radicais son máis solubles en bicapas lipídicas da membrana lipídica ca solución acuosa (Moreau et al. 2005) e ademais non todas as cadeas de ácidos graxos son igual de susceptibles aos danos. Por exemplo, as cadeas de ácidos graxos saturados (MUFA) e monoinsaturados (SFA) son os máis resistentes á peroxidación mentres que as cadeas de acilo dos PUFA son mais vulnerables (Hulbert et al. 2007). Medindo o consumo de osíxeno determinouse empíricamente a susceptibilidade relativa de distintas cadeas de acilo (Holman 1954) e observouse que o ácido docosahexanoico é o ácido graxo máis poliinsaturado (ver Figura 3). A relación entre a composición dos ácidos graxos da membrana e a máxima vida útil levou a propoñer a teoría de marcapasos da membrana para o envellecemento que presta especial importancia á peroxidación lipídica e aos produtos reactivos como determinantes da lonxevidade (Hulbert et al 2014). Por último, propóñense varios estudos para saber se o factor xenético, ambiental, antioxidante e calórico poden variar a lonxevidade.



2. OBXECTIVOS

1. Detallar cómo as aves e os mamíferos adquiren a enerxía.
2. Concretar a importancia do tamaño corporal no metabolismo.
3. Estimar a máxima esperanza de vida en aves e mamíferos a través do gasto enerxético durante a vida e dependendo do tamaño.
4. Analizar o papel dos radicais libres, defensas antioxidantes e composición da membrana na lonxevidade de aves e mamíferos.
5. Expoñer posibles métodos de extensión da vida útil.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboración do traballo realizouse unha busca bibliográfica para aclarar conceptos básicos sobre o tema empregando diversos libros de texto como: “Física de los procesos biológicos” (Cussó et al. 2004) e “Fisiología Animal, Mecanismos y Adaptaciones” (Randall et al. 1989). Logo procedeuse a unha procura de información en artigos que fosen de relevancia científica (fixándonos no número de citas e que fosen actuais na medida do posible) en bases de datos como Web of Science, Scopus e Pubmed, filtrando por palabras clave como “mammals metabolic rate”, “birds metabolic rate”, “body size”, “energy metabolism”, “maximun lifespan”, “membrane composition and lifespan”, “caloric restriction”, “mitochondrial free radical production”, “antioxidant defense”, “aging”.

4. RESULTADOS

4.1.SUMINISTRO ENERXÉTICO PARA AVES E MAMÍFEROS

Para as aves e os mamíferos o suministro enerxético depende do sistema respiratorio (para captar o osíxeno) e do sistema circulatorio (para transportalo a todas as células do corpo) (Cussó et al. 2004).

4.1.1.O sistema respiratorio

	Mamíferos	Aves
Eficacia extractora de O_2	3% do volume de ar respirado	4% do volume de ar respirado

4.1.2.O sistema circulatorio

	Mamíferos	Aves
Diámetro glóbulos vermellos	5-9 micrómetros	Maior de 9 micrómetros
[Hemoglobina]	130-150 g/L sangue -En mamíferos pequenos (como as musarañas) e mamíferos que viven en ambientes de gran altitude (como as llamas) superan os 150 g/L sangue.	Menor de 130 g/L sangue
Volume total de sangue	6-7 % do volume de masa corporal -Os mamíferos mergulladores presentan un maior volume total de sangue como adaptación a un medio de vida que esixe almacenar O_2 durante longos períodos de tempo.	6-7 % do volume de masa corporal
Frecuencia cardíaca	Un elefante de 5 t late a 22 pulsacións /min e unha	A frecuencia cardíaca é menor en aves a igual

	<p>rata de 100 g a 410 pulsación/min</p> <p>-Os mamíferos pequenos (como as musarañas) poden latir a 1300 pulsacións/min.</p>	<p>masa corporal que os mamíferos.</p> <p>-Aves pequenas (como os colibrís) poden latir a 1300 pulsacións/min.</p>
Tamaño do corazón	<p>0,6 % da masa corporal</p> <p>-Mamíferos pequenos (como as musarañas) representa o 1,7 % da masa corporal.</p> <p>-Os morcegos presentan características metabólicas similares ás das aves polo que o corazón a unha masa corporal dada é máis parecido ao das aves que ao dos mamíferos.</p>	<p>0,8 % da masa corporal</p> <p>-Aves pequenas (como os colibrís) representa un 2,4 % da masa corporal.</p>
Ritmo cardíaco	<p>No máximo de actividade pode aumentar un factor de 2-3 (as musarañas apenas chegan a un factor de 2).</p>	<p>No máximo de actividade poden aumentar un factor de 2-3.</p> <p>-Nas pombas o número de pulsacións en repouso multiplícase por un factor de 6 nos momentos de máximo esforzo cunha taxa metabólica 15 veces a de repouso polo que deben influír ademais do aumento do ritmo cardíaco, o aumento da presión arterial e a fracción extractora de O_2.</p>

4.2.TAXA METABÓLICA E TAMAÑO CORPORAL DE AVES E MAMÍFEROS

4.2.1.Mamíferos

A taxa metabólica basal escala alométricamente coa masa corporal cun expoñente 0,67 ou 0,75 (White e Seymour 2003).

Non todos os tecidos do corpo contribúen por igual á taxa metabólica basal. A variación entre especies débese á variación no tamaño do tecido e a taxa metabólica do tecido (Hulbert 2000). A taxa metabólica celular diminúe ao aumentar a masa corporal en mamíferos, polo que a contribución dos diversos procesos metabólicos celulares non repercute na actividade metabólica total.

4.2.2.Aves

A taxa metabólica basal foi tamén relacionada alométricamente coa masa corporal (King e Farner 1961) e variaba en función do tipo de ave, as máis pequenas, como os páxaros cantores, presentaban unha taxa metabólica maior. Polo que deduciron que a relación era máis positiva para as aves de percha (paserinas como o

caso dos gorrións) que para as aves non paserinas. Un estudo posterior, mostrou estadísticamente que non había diferenza para os valores da taxa metabólica basal entre ambos grupos de aves (Reynolds e Lee 1996).

Os procesos asociados á membrana son compoñentes significativos da taxa de respiración de hepatocitos aviares mentres que a taxa respiratoria total diminúe coa masa corporal a contribución dos diversos procesos metabólicos celulares non repercute moito na actividade metabólica total.

4.2.3. Comparación entre aves e mamíferos

Mamíferos pequenos teñen unha taxa metabólica basal específica máis alta que os mamíferos grandes, por cada duplicación da masa corporal prodúcese un descenso do 15-20% da taxa metabólica basal específica (White e Seymour 2003). A taxa metabólica específica en relación coa masa corporal é indistinguible para aves e mamíferos (ver Figura 4), pero as aves teñen unha taxa metabólica basal aproximadamente 1,5 veces maior que os mamíferos de tamaño comparable (Speakman 2005; White e Seymour 2005).

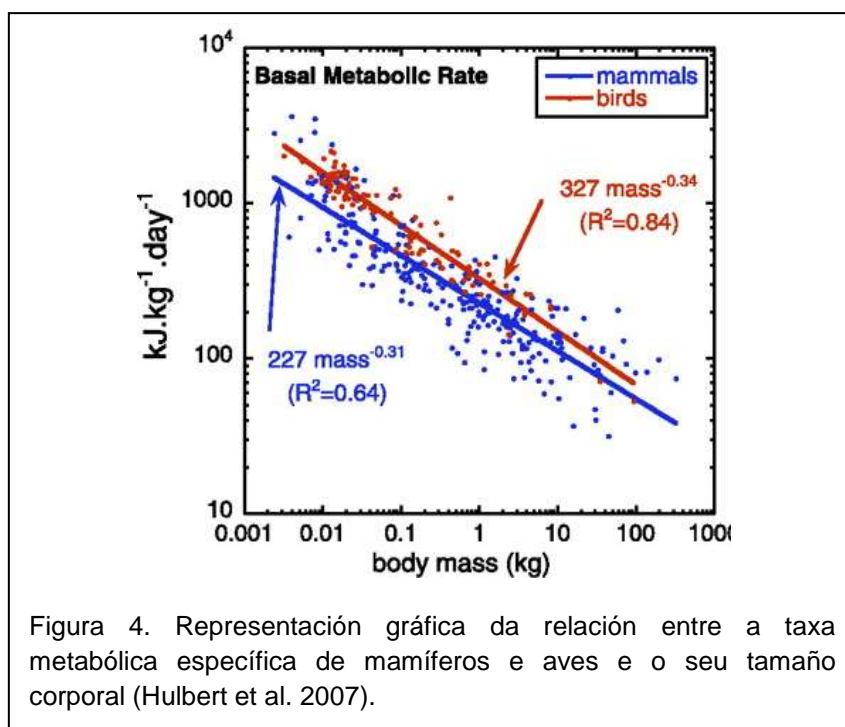


Figura 4. Representación gráfica da relación entre a taxa metabólica específica de mamíferos e aves e o seu tamaño corporal (Hulbert et al. 2007).

4.3. MÁXIMA ESPERANZA DE VIDA, TAMAÑO CORPORAL E GASTO ENERXÉTICO DURANTE A VIDA EN AVES E MAMÍFEROS

4.3.1. Mamíferos

O primeiro en tratar de relacionar a taxa metabólica basal co envellecemento e a máxima esperanza de vida foi Raymond Pearl (Pearl 1928) quen observou unha produción metabólica total constante que denominou LEP (enerxía potencial durante a

vida, concretamente, o número de calorías transformadas por quilogramo total durante a vida) en algunas especies de mamíferos.

A taxa de consumo basal de osíxeno (por gramo de peso) correlacionase negativamente co peso corporal, cun expoñente -0,25 en mamíferos, mentres que se relaciona positivamente a máxima esperanza de vida co peso corporal, cun expoñente 0,20 en mamíferos. Así, o LEP (Rubner 1908; Cutler 1984), que é o resultado de multiplicar a taxa metabólica específica pola máxima esperanza de vida, é un parámetro independente do tamaño na maioría dos mamíferos porque se considera que ao facelo produto ambos expoñentes anúlense ao teren signo oposto.

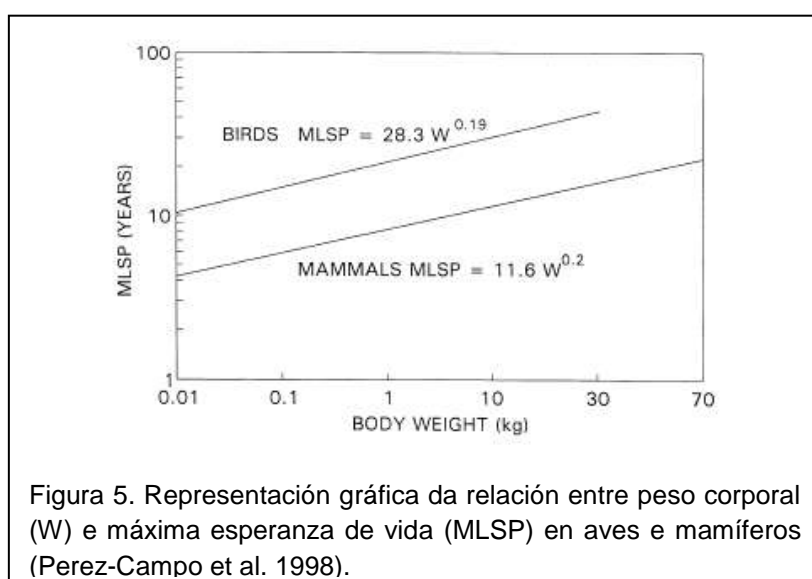
Segundo Carey e Judge a máxima esperanza de vida de mamíferos aumenta co tamaño corporal de maneira que pequenos mamíferos viven aproximadamente 1 ano, mentres que a máxima esperanza de vida para elefantes é de 80 anos (Carey e Judge 2000). Polo que en mamíferos a máxima esperanza de vida relaciónase positivamente coa masa corporal, entón por cada duplicación da masa corporal hai un promedio de aumento da máxima esperanza de vida do 16% (Speakman 2005).

4.3.2. Aves

A primeira relación entre o tamaño corporal e a máxima esperanza de vida foi a través do tempo fisiolóxico (Lindstedt e Calder 1976) debido a que a taxa metabólica e a lonxevidade variaron co tamaño corporal, e o tempo fisiolóxico podería escalarse co tamaño do corpo. Observaron que as aves vivían máis tempo en relación a mamíferos estudados anteriormente de tamaño similar.

4.3.3. Comparación entre aves e mamíferos

Aves e mamíferos mostran diferentes LEPs, observando a figura 5 apréciase que a pendente da recta que relaciona o peso corporal coa máxima esperanza de vida é similar en aves (cun expoñene +0.19) e en mamíferos (cun expoñente +0.20) . O coeficiente alométrico é maior en aves en relación con mamíferos (Calder 1985; Prizinger 1993).



Segundo os traballos de Calder, Holmes e Austad, para un tamaño dado e consumo de osíxeno, as aves viven entre 3-4 veces máis (Calder 1985; Holmes e Austad 1995) que os mamíferos (o LEP é maior para as aves). En aves, a masa corporal (ver Figura 6.A) é un mellor marcador da taxa metabólica basal (explica un 84% da variación da taxa metabólica basal) en comparación con mamíferos (onde a masa corporal explica un 64% da variación na taxa metabólica basal). Ademais, a masa corporal (ver Figura 6.B) en aves tamén é mellor marcador da variación na máxima esperanza de vida en aves (48%) que en mamíferos (35%).

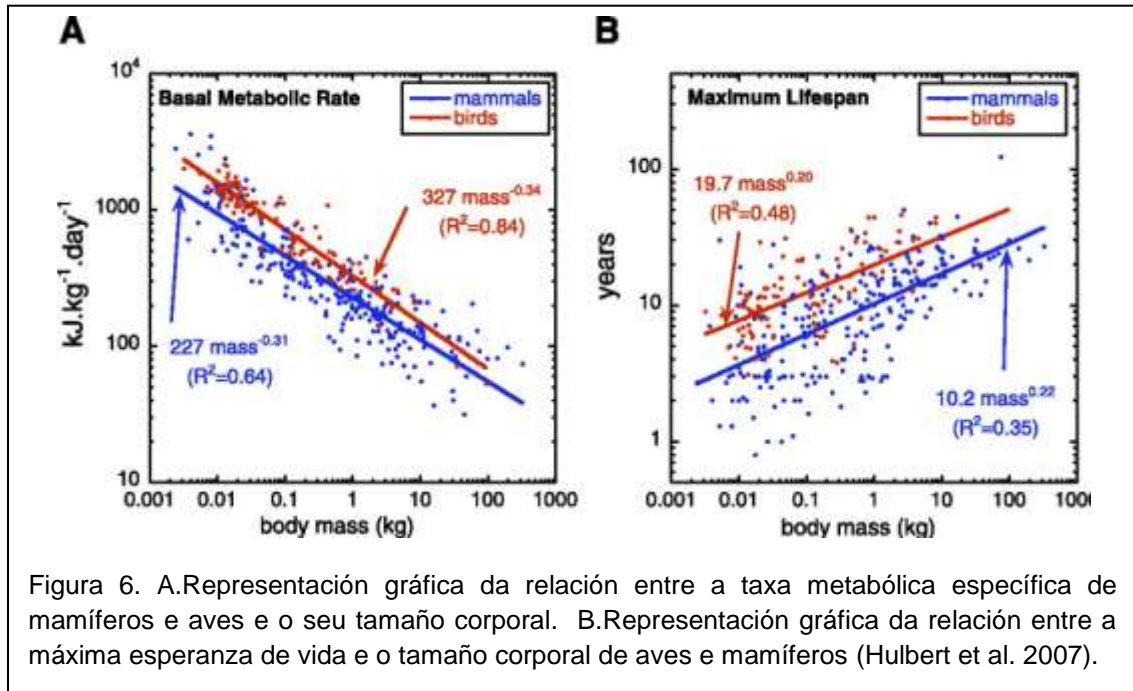


Figura 6. A.Representación gráfica da relación entre a taxa metabólica específica de mamíferos e aves e o seu tamaño corporal. B.Representación gráfica da relación entre a máxima esperanza de vida e o tamaño corporal de aves e mamíferos (Hulbert et al. 2007).

Se enfrontamos a máxima esperanza de vida coa taxa metabólica basal (ver Figura 7) o resultado é unha relación inversa entre máxima esperanza de vida e taxa metabólica basal para aves e mamíferos.

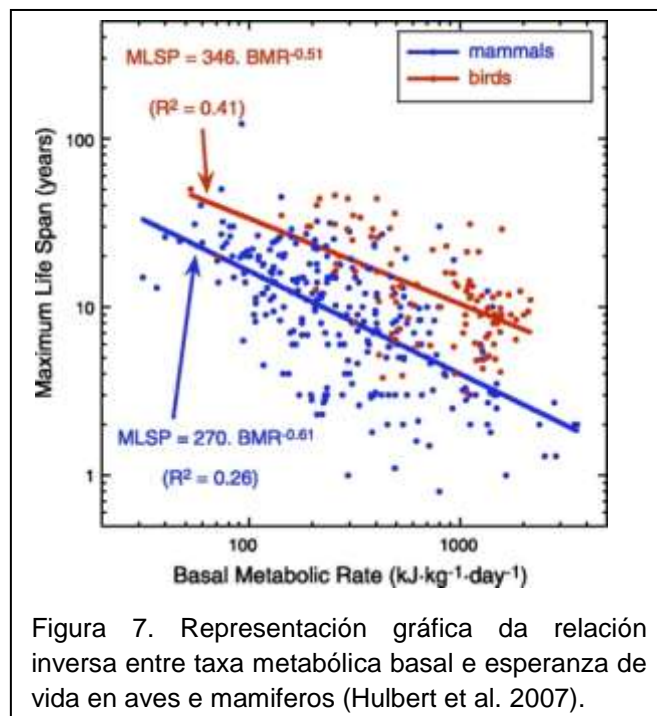


Figura 7. Representación gráfica da relación inversa entre taxa metabólica basal e esperanza de vida en aves e mamíferos (Hulbert et al. 2007).

4.4.PRODUCCIÓN DE RADICAIS LIBRES E DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN AVES E MAMÍFEROS

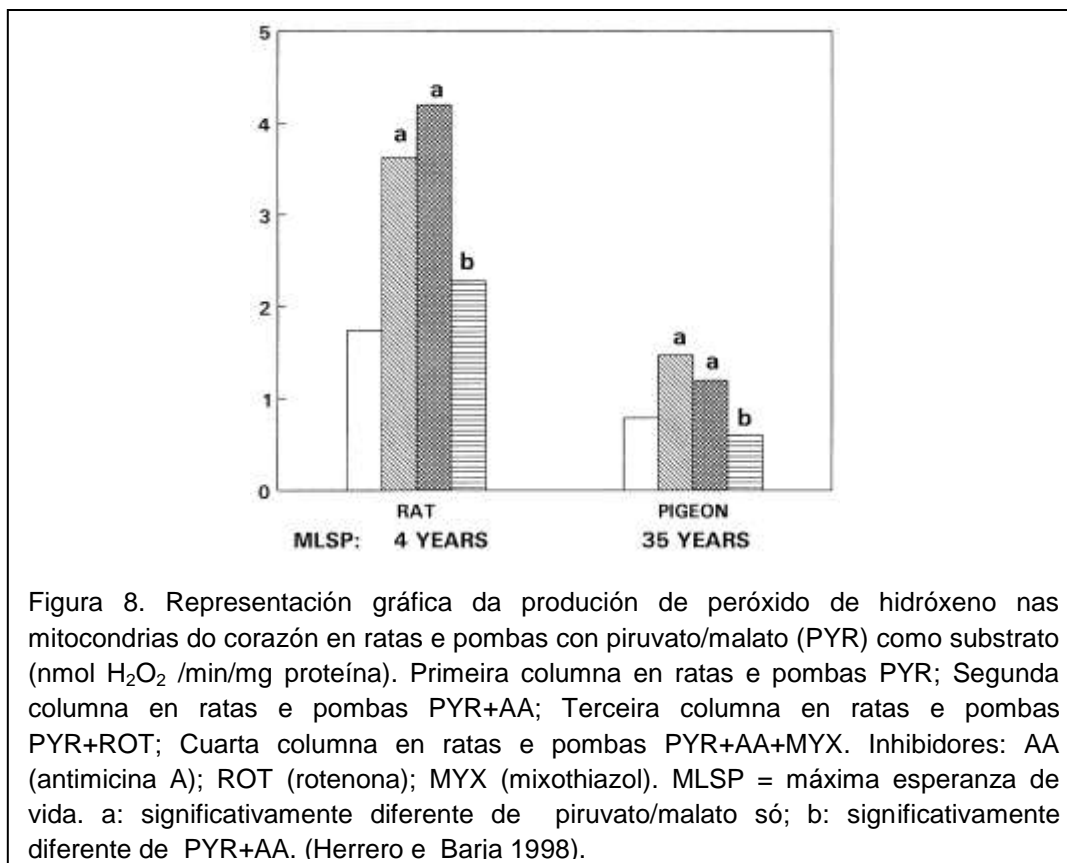
4.4.1.Mamíferos

A redución da taxa metabólica específica co aumento do tamaño corporal en mamíferos asóciase cunha diminución na densidade do tecido das membranas mitocondriais internas (Else e Hulbert 1985) onde se producen as especies ROS. Á hora de asociar a variación na produción de ROS mitocondrial no fígado, que estaba relacionado coa relación entre taxa metabólica específica e máxima esperanza de vida en mamíferos, é preciso destacar dous estudos importantes. En primeiro lugar nun estudo mediuse as taxas de produción de dismutasa (Sohal et al. 1989) e peróxido de hidróxeno (Sohal et al. 1990) polas mitocondrias do fígado aisladas en mamíferos que van desde ratos a gando vacún (como vacas, touros ou bois) e como resultado obtiveron unha diminución do 10% na produción de superóxido e diminución do 18% na produción de peróxido de hidróxeno por miligrama de proteína mitocondrial con cada duplicación da masa corporal de especies de mamíferos. En segundo lugar, analizáronse mitocondrias do fígado illadas en mamíferos que van dende ratos a cabalos (Porter et al. 1996) e os resultados obtidos foron que a cantidade de membrana mitocondrial por miligrama de proteína mitocondrial diminúe aproximadamente un 7% para cada duplicación da masa corporal en mamíferos.

4.4.2.Comparación entre aves e mamíferos

Destacaron dous grupos pioneiros, o grupo de Sohal en Estados Unidos (analizando mitocondrias do cerebro, corazón e pulmón) e mais o grupo de Barja en España (analizando mitocondrias do cerebro e do pulmón) que realizaron estudos comparativos sobre a produción de radicaís libres e defensas antioxidantes en aves e mamíferos, en concreto comparando ratas de vida curta, cunha máxima esperanza de vida de 3 anos aproximadamente, con pombas de vida máis longa. Obtiveron os seguintes resultados: a lonxevidade das pombas con respecto ás ratas é dez veces maior, polo que creron que se debeu a unha taxa de produción de peróxido de hidróxeno mitocondrial menor e formación de superóxido nas mitocondrias do cerebro, corazón e pulmón (Barja et al. 1994; Ku e Sohal 1993); o grupo de Sohal suxeriu unha maior defensa de antioxidante (Ku e Sohal 1993), mentres que o outro grupo chegou á conclusión de que os antioxidantes de ambos grupos de animais non difiren tanto como para estar inversamente relacionados coa máxima esperanza de vida (Lopez-Torres et al. 2002); a produción de ROS mitocondrial por unidade de osíxeno consumido foi considerablemente menor en pombas que en ratas (Barja et al. 1994) polo que as aves teñen unha esperanza de vida máxima maior e taxa metabólica máis alta.

Algúns estudos empregaron substratos e inhibidores específicos de diferentes segmentos da cadea respiratoria mitocondrial en ratas e pombas para un tecido postmitótico do corazón (ver Figura 8). En ambas especies a produción de radicaís libres con piruvato/malato foi incrementando a niveis similares que co inhibidor rotenona e antimicina A, e a maior adición de inhibidor mixothiazol diminúe a produción de radicaís libres para os niveis observados con piruvato/malato só (Herrero e Barja 1997). Como resultado, as taxas de produción de radicaís libres foron maiores en mitocondrias do corazón de ratas que en pombas.



Noutro estudo (Herrero e Barja 1998) a produción de especies ROS en mitocondrias do corazón de canarios (cunha máxima esperanza de vida de 24 anos) e periquitos (cunha máxima esperanza de vida de 21 anos) tamén foi menor que en ratos (cunha máxima esperanza de vida de 3,5 anos aproximadamente). Polo tanto, a máxima esperanza de vida parece estar inversamente relacionada coa produción de ROS mitocondrial.

En 2007 algúns investigadores non encontraron unha relación entre a xeneración de ROS mitocondrial do corazón e a máxima esperanza de vida nunha variedade de mamíferos e aves cando empregaron piruvato/malato como substrato, pero sí o fixeron cando se proporcionou succinato (Lambert et al. 2007). Os resultados mostraron que se existe unha relación causal entre a taxa de produción de ROS en mitocondrias aisladas e a esperanza de vida, o lugar de produción de superóxido durante o transporte de electróns no complexo I ten que estar activo in vivo.

Dous anos máis tarde (Brown et al. 2009) demostrouse que as mitocondrias do fígado de ratos teñen unha taxa de produción de ROS baixa en comparación coa longa lonxevidade dos gorrións (cunha máxima esperanza de vida de 14 anos aproximadamente). Os complexos I e III están menos reducidos en condicións fisiolóxicas en gorrións que en ratos. A diferente lonxevidade pode deberse ó uso de distintos mecanismos que reducen a taxa de liberación de ROS mitocondrial.

En estudos máis recentes (Montgomery et al. 2012) comparouse a produción de especies ROS mitocondriais illadas do corazón, músculo esquelético e do fígado en codornices de vida curta e loros de longa vida, que presentan en promedio unha

diferenza de 5 veces na máxima esperanza de vida e non se explica por diferenzas na produción de ROS mitocondrial.

O nivel de antioxidantes en tecidos de vertebrados non decrece co envellecemento (Barja 2004). A concentración de antioxidantes é menor en animais lonxevos, e se os niveis de antioxidantes aumentan pode incrementarse a supervivencia, pero non significa que prolonguen a máxima esperanza de vida.

4.5.COMPOSICIÓN DA MEMBRANA, PEROXIDACIÓN LIPÍDICA, TAMAÑO DO CORPO E ESPERANZA DE VIDA EN AVES E MAMÍFEROS

4.5.1.Mamíferos

En 1978 demostrouse unha relación positiva entre a frecuencia cardíaca de mamíferos de diferentes tamaños (un rango que abarca de ratos a baleas) e o contido de ácido docosahexanoico nos seus fosfolípidos de membrana cardíacos (Gudbjarnason et al. 1978). Non estaba claro se a variación de este ácido graxo moi poliinsaturado estaba relacionado directamente coa frecuencia cardíaca ou inversamente relacionado co tamaño do corpo dos mamíferos analizados.

Uns anos máis tarde suxeriuse que a variación na composición dos ácidos graxos de membrana de mamíferos estaba asociada coa variación na máxima esperanza de vida de mamíferos (Pamplona et al. 1998). En mamíferos lonxevos (Pamplona et al. 2000) observaron unha redución do índice de peroxidación e unha diminución no nivel de modificación de proteínas fronte ao dano oxidativo.

O índice de peroxidación de fosfolípidos do músculo esquelético e fosfolípidos do fígado de ratos silvestres derivados de cepas con lonxevidade prolongada redúcese significativamente en comparación con ratos de laboratorio en condicións idénticas (Hulbert et al. 2006).

Un descenso no contido de ácidos graxos PUFA nas membranas de mamíferos co aumento do tamaño corporal podería desencadear un descenso da taxa de peroxidación lipídica en mamíferos de gran tamaño (Hulbert et al. 2007).

En resumo, os mamíferos de maior tamaño (que ademais posuían un baixo contido en PUFA) e os mamíferos máis lonxevos (que teñen tamén un baixo nivel de reparación proteica debida ao estrés oxidativo) son menos susceptibles á degradación oxidativa dos seus lípidos de membrana.

4.5.2.Comparación entre aves e mamíferos

En aves como as pombas (cunha máxima esperanza de vida de 35 anos) o grado de insaturación dos ácidos graxos e a sensibilidade á peroxidación lipídica nas membranas mitocondriais do fígado é menor que en mamíferos como as ratas (cunha máxima esperanza de vida de 4 anos) a pesar de teren taxas metabólicas similares (Pamplona et al. 1998).

A medición de ácidos graxos de tecidos a partir de 8 especies de aves que van dende pinzóns de 14 gramos, a emús, de 34 quilogramos, que demostra que ao igual

que en mamíferos, as aves pequenas teñen membranas máis poliinsaturadas que as especies máis grandes (Hulbert et al. 2002), e confirma ademais unha menor cantidade de ácidos graxos poliinsaturados a nivel de membrana en aves, en comparación con mamíferos.

As aves viven máis anos que os mamíferos de tamaño similar e noutro estudo con pombas e ratas os resultados reforzaron o papel dos compoñentes estruturais como a insaturación da membrana e a composición proteica, na determinación da máxima esperanza de vida que é maior para aves que para mamíferos de igual tamaño (Portero-Otin et al. 2004).

Aves e mamíferos difiren na composición de ácidos graxos de membrana. Un exemplo claro é que o contido de ácido docosahexanoico de fosfolípidos microsomais dos riles e do corazón é moito menor en aves en comparación con mamíferos de tamaño similar (Turner et al. 2005, 2006).

Os fosfolípidos de aves en comparación cos fosfolípidos de mamíferos, teñen un equilibrio PUFA que polo xeral favorece os ácidos graxos poliinsaturados omega-6 sobre os ácidos graxos poliinsaturados omega-3. Esta diferenza tradúcese en membranas de aves que teñen un índice de peroxidación inferior ás de mamíferos (Hulbert et al. 2007).

En resumo, as diferenzas na maior lonxevidade de aves con respecto a mamíferos poden ser debidas á insaturación dos ácidos graxos de membrana e á composición proteica que ademais varía dependendo do tamaño corporal.

4.6.MANIPULACIÓN DA VIDA ÚTIL POR DIVERSOS FACTORES

4.6.1.Factor xenético

Mutacións naturais poden ter efectos destacables nas taxas de envellecemento e vida útil dun organismo modelo como é o rato (Migliacco et al. 1999; Blüher et al. 2003). Un cambio na secuencia dun nucleótido nas vías da insulina, diminúe a sinalización celular extendendo a vida útil en ratas (Blüher et al. 2003)

Speakman e os seus colaboradores (Speakman et al. 2000) mediron o gasto enerxético diario de 42 ratos individuais da cepa consanguínea MF1 tanto aos 6 meses e aos 13 meses, e logo seguiron os ratos ata morrer e deduciron unha relación positiva entre o gasto enerxético e a esperanza de vida. Tres anos mais tarde Speakman (Speakman et al. 2003) mediron as demandas de enerxía de distintas razas de cans e atoparon unha asociación positiva entre metabolismo enerxético e esperanza de vida.

4.6.2.Factor ambiental

Nun estudo realizado con ratas demostrouse que a exposición ó frío non inflúe na vida útil (Hollozsy e Smith 1986). E noutro (Derenberg et al. 1995) forzaron a cernícalos *Falco tinnunculus* a aumentar as taxas de traballo ao alimentar ás crías e observouse que os adultos que se ven forzados a traballar máis, morren antes (Daan et al. 1996).

4.6.3.Factor antioxidante

Os niveis de antioxidantes non incrementan a máxima lonxeidade de vertebrados (Sanz et al. 2006). Os antioxidantes protexen contra o aumento do estrés oxidativo de situación patolóxicas ou danos endóxenos pero non cambian a velocidade de envellecemento. En estudos con animais transxénicos, mentres que as defensas antioxidantes específicas poden ser perxudiciais, as melloradas non parecen ralentizar o envellecemento endóxeno, non son responsables da máxima vida útil (Hulbert et al. 2007).

4.6.4.Factor calórico

In vivo redúcese a peroxidación de lípidos durante un período de doce semanas de restrición calórica en ratas e descenso na exhalación de pentano (indicador de peroxidación n-6 PUFA) e mantemento da exhalación de etano (indicador de peroxidación n-3 PUFA) (Matsuo et al. 1993).

En ratas e ratos a lonxeidade está directamente relacionada co grao de restricción calórica e o tempo de exposición á restrición calórica (Merry 2002). As ratas sometidas a restrición calórica presentan unha taxa metabólica basal baixa en comparación co control e un tamaño corporal menor. Os ratos non reducen a taxa metabólica específica en relación á masa corporal total (McCarter et al. 1985).

In vitro redúcese a produción de ROS en mitocondrias do corazón de rata coa restrición calórica durante un ano pero non despois de seis semanas (Gredilla et al. 2001).

A restricción calórica protexe a membrana da redución da peroxidación de lípidos porque reduce a dispoñibilidade de ácidos graxos peroxidizables (Yu 2005).

5.ANÁLISE E DISCUSIÓN DOS RESULTADOS

Os seres vivos necesitan un consumo enerxético para poder realizar as súas funcións vitais e dependendo do gasto enerxético o sistema respiratorio e circulatorio axustará o aporte de nutrientes e o osíxeno. O suministro de osíxeno relaciónase exclusivamente co ritmo respiratorio. A frecuencia respiratoria é maior no caso dos animais pequenos, e menor, no caso dos animais grandes cunha dependencia da masa corporal igual á taxa metabólica específica. Polo tanto, a frecuencia respiratoria diminúe en función do tamaño corporal do animal. O osíxeno extráese do ar nos pulmóns e fíxase a unha molécula chamada hemoglobina presente nos glóbulos vermellos do sangue e transpórtase a través dos capilares sanguíneos ao longo do sistema circulatorio ata as células que o consumen. A capacidade de transporte do sistema circulatorio vai depender da concentración da hemoglobina no sangue sendo ésta proporcional á masa do corpo. O corazón é un órgano que actúa como bomba para mover o sangue polo sistema respiratorio e necesita un tempo para contraerse, expulsar o sangue, relaxarse e encherse de sangue outra vez polo que hai un período inferior entre latidos sucesivos duns 50 milisegundos (1200 pulsacións por minuto) por debaixo do cal é imposible completar o ciclo, esta é a explicación do maior tamaño do corazón en mamíferos como musarañas e aves pequenas como os colibrís, dado que alcanzan á máxima frecuencia cardíaca. Por último, a capacidade de impulso do

corazón depende do tamaño, do volume de sangue que se move en cada contracción e da frecuencia de latido.

O aumento de tamaño das especies, obviamente implica un requerimento de enerxía maior pero a taxa metabólica non aumenta en proporción directa co aumento da masa corporal. Para que a taxa metabólica crecese de forma proporcional ao tamaño do corpo, a taxa metabólica específica tería que ser a mesma para todos os animais pero non é así, dado que todos os animais teñen diferente actividade metabólica, ritmo cardíaco, consumo de osíxeno, etc. O metabolismo non escala coa masa corporal dacordo cunha única lei universal, senón que depende de múltiples limitacións físicas cuxa influencia depende do estado metabólico no cal se analizan os organismos. Recentemente houbo contribucións importantes como demostracións empíricas de que a lei de Kleiber non é aplicable en mamíferos (Kolokotronis et al. 2010). O valor do expoñente alométrico crece co tamaño do corpo, polo que a taxa metabólica crece máis rapidamente coa masa corporal en mamíferos grandes respecto aos pequenos. Ademais, introducen modificacións á teoría da rede de distribución de nutrientes que se utiliza para entender o por qué a taxa metabólica non varía en proporción directa coa masa corporal. Suxíren que a taxa metabólica non está limitada polo tamaño do animal. Maior tamaño significa que un aumento do X % da masa corporal require máis dun aumento do X % na taxa metabólica.

Nun intento de relacionar a máxima esperanza de vida co tamaño corporal e o gasto enerxético de por vida en aves e mamíferos atopáronse algúns problemas ao predito pola teoría da taxa de vida. En primeiro lugar, para aves e mamíferos chegouse á conclusión de que a taxa metabólica basal non era unha boa medida do gasto enerxético durante a vida para aves e mamíferos porque estes non pasan toda a súa vida en repouso nun ambiente termoneutral. Ademais, o coste enerxético de manter a temperatura corporal varía coas condicións ambientais, o tamaño do corpo e o carácter illante propio de cada animal. O consumo de alimentos tamén pode influír na termoxénese antes de comer, inducida pola dieta. Unha mellor medida en vez do uso da taxa metabólica basal sería o uso da taxa metabólica de campo que asume todas as posibles variacións. A taxa metabólica de campo mídese por un método coñecido como auga dobremente marcada que mide a produción de dióxido de carbono en individuos en liberdade. En segundo lugar, a máxima esperanza de vida, non é un bo indicador do envellecemento para aves e mamíferos porque se os animais se atopan na natureza están expostos a factores extrínsecos de mortalidade como as enfermidades, a fame, a depredación e poden conducir á morte; e se se atopan en cautiverio ademais de non coñecer as necesidades nutricionais precisas para alcanzar a máxima esperanza de vida, poden desenrolar algún comportamento antinatural que induza unha morte temperá. Un novo enfoque (Demetrius 2000, 2001) xurdiu da correlación entre entropía, tamaño corporal, taxa metabólica e vida útil. Uns anos máis tarde (Demetrius 2004) propón o concepto de estabilidade metabólica (valores estables de ROS) e outros metabolitos para unha actividade celular normal, e non a taxa metabólica, a responsable do envellecemento. Combina metabolismo cuántico (modelo molecular que explica o metabolismo) e a teoría direccional (modelo matemático para describir cambios evolutivos) para explicar relación entre metabolismo e lonxevidade.

A relación entre a máxima esperanza de vida e a taxa metabólica específica en mamíferos de diferente tamaño corporal está asociada con cambios na produción de especies reactivas de osíxeno por mitocondrias illadas, polo menos no fígado. Os mamíferos cunha máxima esperanza de vida menor producen máis ROS. Moitas reaccións metabólicas que non están asociadas coa produción de ROS poderían en principio ser responsables do envellecemento acelerado en mamíferos de vida curta. Os antioxidantes endóxenos atópanse en niveis óptimos para os animais e a suplementación ou manipulación das defensas antioxidantes aínda que sexa beneficioso para a saúde da poboación, e polo tanto aumente a lonxevidade media, non ten moita influencia na máxima esperanza de vida. Especies lonxevas producen radicais libres lentamente, presentan unha taxa de produción de radicais libres mitocondriais baixa, non importa se a súa taxa metabólica é baixa (mamíferos de gran tamaño) ou alta (en aves), e compénsase con baixos niveis de antioxidantes. En cambio, especies de vida curta, como os ratos de laboratorio, teñen unha gran taxa de xeración de radicais libres e altos niveis de antioxidantes celulares.

A diminución no contido en PUFA da membrana de mamíferos como os incrementos no tamaño corporal conlevaría un descenso na taxa de peroxidación de lípidos en mamíferos grandes. Esta evidencia mostra que a composición de ácidos graxos afecta á taxa de peroxidación in vitro, e é menos evidente que afecte á taxa de peroxidación in vivo. Un dos produtos da peroxidación é o etano, e a taxa de exhalación do etano foi usado como un método non invasivo para medir a taxa de peroxidación lipídica in vivo. Dos estudos analizados dedúcese que coa idade aparece un incremento do contido do ácido graxo PUFA e do índice de peroxidación (in vivo e in vitro) e cambios nas propiedades físicas e químicas das membranas (contribúen á rixidez da membrana) coa idade. Basándose na composición de ácidos graxos, as membranas dos animais lonxevos deberían ser máis fluídas que as dos individuos xovens pero a fluidez da membrana pode variar dependendo da composición da cadea de acilo dos ácidos graxos e a variación no contido de lípidos, como por exemplo o colesterol de membrana. As membranas de aves teñen un índice de peroxidación inferior (polo tanto, menos susceptibles aos danos da lipoperoxidación) en comparación coas membranas de mamíferos.

A esperanza de vida pode ser manipulada en función de diversos factores co fin de incrementar a lonxevidade dunha especie. O factor xenético pode dar lugar a estudos de organismos con mutacións xenéticas naturais (normalmente estas mutacións afectan a un só xen) en relación á lonxevidade. En estudos entre o envellecemento e o metabolismo entre diferentes cepas dunha especie dada, as diferencias xenéticas reflexan efectos polixenéticos (interacción de varios xens). Estudos de varios individuos dunha mesma cepa poden permitir saber se as diferentes taxas metabólicas están vinculadas á diferente variación na duración da vida, dado que non todos os animais presentan o mesmo consumo enerxético. Os principais factores ambientais son a temperatura (a temperaturas frías as taxas metabólicas aumentan para manter a temperatura corporal constante) que non inflúe na vida útil do animal e a actividade (incremento da taxa metabólica coa actividade) o incremento da actividade pode levar a un envellecemento máis rápido pero tamén dependerá do tempo e intensidade do esforzo. O factor antioxidante pode realizarse pola administración de suplementos á dieta, por intervención farmacolóxica ou por técnicas

transxénicas e non se relaciona cun aumento da lonxevidade. O factor calórico restrinxo a inxesta calórica sendo o método ata agora máis destacable en canto á manipulación da esperanza de vida en animais. Ademais a restrición calórica parece ser a manipulación máis efectiva para alongar a vida útil hoxe en día aínda que non é universal (Sohal e Forster 2014), sí é válida en xenotipos particulares que presentan un desequilibrio enerxético debido á alimentación “add libitum”. Estas especies consomen máis enerxía do que necesitan e en consecuencia aumentan de peso e perden aptitudes fisiolóxicas. Para estes xenotipos particulares a redución da inxesta de alimentos incrementará a súa vida útil, diminuírá a temperatura corporal, a taxa metabólica e a produción de ROS, e mellorará a biosíntesis de glutathione (antioxidante).

6. CONCLUSIÓNS

A maior lonxevidade de mamíferos grandes con taxas metabólicas máis lentas con respecto a mamíferos de menor tamaño foi unha observación común a partir da cal se situou o metabolismo aerobio como peza clave para entender canto pode chegar a vivir unha especie. Este descubrimento foi esencial para comezar a plantexar teorías explicativas da velocidade do envellecemento. En primeiro lugar a teoría da velocidade da vida que levou á teoría dos radicais libres do envellecemento e por conseguinte á teoría máis aceptada hoxe en día, como é a teoría do estrés oxidativo do envellecemento. Para os organismos aerobios o consumo de osíxeno é proporcional ao consumo de enerxía. O suministro enerxético varía de igual forma para aves e mamíferos en función da masa corporal dependendo do ritmo respiratorio. Unha vez que nos pulmóns se extrae o osíxeno procedente do ar, o sistema circulatorio é o encargado do seu transporte polas células do corpo. A frecuencia cardíaca será a responsable da redución do ritmo de transporte de osíxeno específico e dos nutrientes a través do torrente sanguíneo.

Algunhas das variacións relacionadas co tamaño corporal intraespecífico na lonxevidade son explicadas pola influencia dos cambios do tamaño do corpo na intensidade metabólica pero non explica as diferencias na esperanza de vida entre grupos tan distintos como son as aves e os mamíferos. A teoría do estrés oxidativo, aínda que explica algunha variación na máxima esperanza de vida, non explica toda a variación na lonxevidade entre especies que sí parece ser explicada polo coñecemento da composición de ácidos graxos da membrana específica e a susceptibilidade destes ao dano de peroxidación que varía entre especies. Polo que o estudo da composición dos ácidos graxos de membrana pode relacionar mellor o tamaño corporal, a taxa metabólica e a lonxevidade.

Dos factores estudados a restrición calórica parece ser a manipulación máis efectiva para aumentar a vida útil na actualidade aínda que só é válida en xenotipos concretos. E, finalmente, do novo enfoque que relaciona o tamaño corporal coa taxa metabólica e a esperanza de vida podemos concluír que aínda non hai solucións definitivas en canto á relación entre estas variables.

6.CONCLUSIONS

The observation of the aerobic metabolism from the longevity of large mammals with slower metabolic rates compared to smaller mammals, was the key to understand how long an animal species can live. This discovery was essential to start raising speed explanatory theories of aging. First of all, the speed of life theory leads to the free radical theory of aging and therefore the oxidative stress theory of aging. For aerobic organisms oxygen consumption is proportional to energy. Energy supply varies equally to both birds and mammals depending on body mass and breathing rate. Once oxygen from the air, is drawn into the lungs, the circulatory system is responsible for transporting this oxygen by the body cells. Heart rate will be responsible for the reduction in the rate of transport of oxygen and specific nutrients through the bloodstream.

Some variations related to intra-specific body size on longevity are explained by the influence of body size changes in metabolic intensity but does not explain the different longevity among such diverse groups such as birds and mammals. The theory of oxidative stress, despite explaining some variation in the maximum life expectancy does not explain all the variations in longevity between species which does seem to be explained by the knowledge of the composition of fatty acids specific membrane and its respective susceptibility to lipoxidative damage that varies between species. Therefore, the study of the composition of the membrane fatty acids may help to better understand the relationship between body size, metabolic rate and longevity.

Calorie restriction seems to be handling more effective to increase shelf life today but is only valid in specific genotypes . And finally , the new approach relating body size, metabolic rate, life expectancy and entropy we can conclude that there is still no definitive solutions regarding the relationship between these variables .

7.BIBLIOGRAFÍA

-Aristoteles. 350 BC. On Longevity and the Shortness of Life.

-Barja G, Cadenas S, Rojas C, Perez-Campo R, Lopez-Torres M. 1994. Low mitochondrial free radical production per unit of O₂ consumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high aerobic metabolic rate in birds. Free Radical Res. 21: 317–328.

-Barja G. 2004. Aging in vertebrates, and the effect of calorie restriction: a mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? Biol Rev Camb Philos Soc. 79:235-251.

-Benedict FG. 1938. Vital energetics: A study in comparative basal metabolism. Washington.DC: Carnegie Institute of Washington.

-Bluher M, Kahn BB, Kahn CR. 2003. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. Science. 299:572-574.

-Brody S. 1945. Bioenergetics and growth. New York. NY:Reinhold.

- Brown JCL, McClelland GB, Faure PA, Klaiman JM, Staples JF. 2009. Examining the mechanisms responsible for lower ROS release rates in liver mitochondria from the long-lived house sparrow *Passer domesticus* and big Brown bat *Eptesicus fuscus* compared to the short-lived mouse *Mus musculus*. *Mech.Ageing Dev.* 130:467-476.
- Calder WA. 1985. The comparative biology of longevity and life-time energetics. *Exp Gerontol.* 20:161-170.
- Carey JR, Judge DS. 2000. *Longevity Records*. Odense, Denmark: Odense Univ. Press.
- Cussó F, López C, Villar R. 2004. *Física de los procesos biológicos*. 1st ed. Barcelona: Ariel S.A. 243-370.
- Cutler RG. 1984. *Antioxidants aging and longevity*. New York:Academic Press. 6:371-428.
- da Silva JKL, Barbosa LA, Silva PR. 2006. *Unified theory of allometric scaling*. 4.
- Daan S, Deerenberg C, Dijkstra C. 1996. Increased daily work precipitates natural death in the kestrel. *J. Anim. Ecol.* 65:539-544.
- Demetrius L. 2000. Directionality theory and the evolution of body size. *Proc. R. Soc. Lond. B* 267: 2385–2391.
- Demetrius L. 2001. Mortality plateaus and directionality theory. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 268:2029–2037.
- Demetrius L. 2004. Caloric restriction, metabolic rate, and entropy. *Journals of Gerontology. Series A Biological Sciences and Medical Sciences.* 59(9):902-915.
- Deerenberg C, Pen I, Dijkstra C, Arkies BJ, Vissen GH, Daan S. 1995. Parental energy-expenditure in relation to manipulated brood size in the european kestrel *Falco tinnunculus*. *Zool. Anal. Complex Syst.* 99: 39-48.
- Else PL, Hulbert AJ. 1985. Mammals: an allometric study of metabolism at tissue and mitochondrial level. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 248: R415-R421.
- Gerschmann R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. 1954. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Science* .119:623-626.
- Glazier DS. 2005. Beyond the '3/4-power law': variation in the intra- and interspecific scaling of metabolic rate in animals. *Biol. Rev.* 80: 611–662.
- Gredilla R, Sanz A, Lopez-Torres M, Barja G. 2001. Caloric restriction decreases mitochondrial free radical generation at complex I and lowers oxidative damage to mitochondrial DNA in the rat heart. *FASEB J* .15: 1589–1591.
- Gudbjarnason S, Doell B, Oskarsdottir G. 1978. Docosahexanoic acid in cardiac metabolism and function. *Acta Biol Med Ger.* 37:777-784.
- Harman D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 11: 298-300.

- Hemmingsen AM. 1960. Energy metabolism as related to body size and respiratory surfaces, and its evolution. *Rep Steno Mem Hosp.* 9:1–110.
- Herrero A, Barja G. 1997. Sites and mechanism responsible for the low rate of free radical production of heart mitochondria in the long-lived pigeon. *Mech Ageing Dev.* 98: 95–111.
- Herrero A, Barja G. 1998. H₂O₂ production of heart mitochondria and aging rate are slower in canaries and parakeets than in mice: sites of free radical generation and mechanism involved. *Mech Ageing Dev.* 103: 133–146.
- Holloszy JO, Smith EK. 1986. Longevity of cold exposed rats: a re-evaluation of the rate of living theory. *J Appl Physiol.* 61: 1656–1660.
- Holman RT. 1954. Autoxidation of fats and related substances. In: *Progress in Chemistry of Fats and Other Lipids*. London: Pergamon. 2: 51–98.
- Holmes DJ, Austad SN. 1995. The evolution of avian senescence patterns: implications for understanding primary aging processes. *Am Zool.* 35:307-317.
- Hulbert AJ. 2000. Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biol Rev.* 75: 519–631.
- Hulbert AJ, Faulks SC, Buttemer WA, Else PL. 2002. Acyl composition of muscle membranes varies with body size in birds. *J Exp Biol.* 205: 3561–3569.
- Hulbert AJ, Faulks SC, Harper JM, Miller RA, Buffenstein R. 2006. Extended longevity of wild-derived mice is associated with peroxidation-resistant membranes. *Mech Ageing Dev.* 127: 653–657.
- Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. 2007. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev.* 87(4):1175-213.
- Hulbert AJ, Kelly MA, Abbot SK. 2014. Polyunsaturated fats, membrane lipids and animal longevity. *J Comp Physiol B.* 184(2):149-166.
- King JR, Farner DS. 1961. Energy metabolism, thermoregulation and body temperature. In: *Biology and Comparative Physiology of Birds*. New York: Academic. 215–288.
- Kleiber M. 1932. Body size and metabolism. *Hilgardia* 6:315–353.
- Kolokotronis T, Savage V, Deeds EJ, Fontana W. 2010. Curvature in metabolic scaling. *Nature.* 464:753-756.
- Krogh A . 1916. *The respiratory exchange of animals and man*. London .Longmans, Green and Co.
- Ku HH, Sohal RS. 1993. Comparison of mitochondrial pro-oxidant generation and anti-oxidant defenses between rat and pigeon: possible basis of variation in longevity and metabolic potential. *Mech Ageing Dev.* 72: 67–76.

- Lambert AJ, Boysen HM, Buckingham JA, Yang T, Podlutzky A, Austad SN, Kunz TH, Buffenstein R, Brand MD. 2007. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell*. 6:607-618.
- Lindstedt SL, Calder WA. 1976. Body size and longevity in birds. *Condor* 78: 91–145.
- Lopez-Torres M, Gredilla R, Sanz A, Barja G. 2002. Influence of aging and long-term caloric restriction on oxygen radical generation and oxidative DNA damage in rat liver mitochondria. *Free Radical Biol Med*. 32: 882–889.
- Matsuo M, Gomi F, Kuramoto K, Sagai M. 1993. Food restriction suppresses an age-dependent increase in the exhalation rate of pentane from rats: a longitudinal study. *J Gerontol*. 48: B133–B138.
- McCarter R, Masoro EJ, Yu BP. 1985. Does food restriction retard aging by reducing metabolic rate? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 248: E488–E490.
- McMahon T. 1973. Size and shape in biology. *Science*. 179:1201–4.
- Merry BJ. 2002. Molecular mechanisms linking calorie restriction and longevity. *Int J Biochem Cell Biol*. 34:1340–1354.
- Metchnikoff E. 1908. *The Prolongation of Life*. New York: Putnam.
- Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. 1999. The p66 (shc) adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. *Nature*. 402:309 -312.
- Montgomery MK, Hulbert AJ, Buttemer WA. 2012. Does the oxidative stress theory of aging explain longevity differences in birds? I. Mitochondrial ROS production. *Experimental Gerontology*. 47:203-210.
- Moreau R, Nguyen BT, Doneanu CE, Hagen TM. 2005. Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycoxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochem Pharmacol*. 69: 29–40.
- Pamplona R, Portero-Otin M, Riba D, Ruiz C, Prat J, Bellmunt MJ, Barja G. 1998. Mitochondrial membrane peroxidizability index is inversely related to maximum life span in mammals. *J Lipid Res*. 39:1989-1994.
- Pamplona R, Portero-Otin M, Riba D, Requena JR, Thorpe SR, Lopez-Torres M, Barja G. 2000. Low fatty acid unsaturation: a mechanism for lowered lipoperoxidative modification of tissue proteins in mammalian species with long life spans. *J Gerontol* 55:B286-B291.
- Pearl R. 1922. *The Biology of Death*. Philadelphia: J. B. Lippincott.
- Pearl R. 1928. *The Rate of Living*. London: University of London Press.
- Perez-Campo R, López-Torres M, Cadenas S, Rojas C, Barja G. 1998. The rate of free radical production as a determinant of the rate of aging: evidence from the comparative approach. *J Comp Physiol B*. 168:149-158.

- Porter RK, Hulbert AJ, Brand MD. 1996. Allometry of mitochondrial proton leak: influence of membrane surface area and fatty acid composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 271:R1550-R1560.
- Portero-Otin M, Requena JR, Bellmunt MJ, Ayala V, Pamplona R. 2004. Protein nonenzymatic modifications and proteasome activity in skeletal muscle from the short-lived rat and long-lived pigeon. *Exp Gerontol*. 39:1527–1535.
- Prizinger R. 1993. Life span in birds and the ageing theory of absolute metabolic scope. *Comp Biochem Physiol*. 105A:609-615.
- Randall D, Burggren W, French K. 1989. *Fisiología animal mecanismos y adaptaciones*. 4th ed. Madrid: McGraw-hill Interamericana S.A.U. 725-735.
- Reynold PS, Lee RM. 1996. Phylogenetic analysis of avian energetics: passerines and non-passerines do not differ. *Am Nat*. 147: 735–759.
- Rubner M. 1883. *Über den Einfluss der Körpergrösse auf stoff- und kraft-wechsel*. *Z Biol*. 19: 535–562.
- Rubner M. 1908. *Das Problem der Lebensdauer und seiner Beziehungen zum*.
- Sanz A, Pamplona R, Barja G. 2006. Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxid Redox Signal*. 8: 582–599.
- Sarrus and Rameaux .1839. *Mathématique appliquée à la physiologie*. *Bull. Acad. R. Méd*. 3:1094 -1100.
- Sohal RS, Forster M. 2014. Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free Radical Biology and Medicine*. 73:366-382.
- Sohal RS, Svensson I, Brunk UT. 1990. Hydrogen peroxide production by liver mitochondria in different species. *Mech Ageing Dev*. 53:209-215.
- Sohal RS, Svensson I, Sohal BH, Brunk UT. 1989. Superoxide anion radical production in different animal species. *Mech Ageing Dev*. 49:129-135.
- Speakman JR. 2005. Body size, energy metabolism and lifespan. *J Exp Biol*. 208: 1717–1730.
- Speakman JR, Snart S, Selman C, McLaren JS, Redman P, Krol E, Jackson DM, Johnson MS. 2000. Living fast and dying old: cross sectional variation in daily energy expenditure is positively linked to lifespan in female mice. In: *Energy Metabolism in Animals*. Wageningen: Wageningen Press. 269–272.
- Speakman JR, van Acker A, Harper EJ. 2003. Age-related changes in metabolism and body composition of three dog breeds and their relationship to life expectancy. *Aging Cell*. 2: 265–275.
- Turner N, Haga KL, Else PL, Hulbert AJ. 2005. Relationship between body size, Na⁺-K⁺-ATPase activity, and membrane lipid composition in mammal and bird kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 288:R301-R310.

-Turner N, Haga KL, Else PL, Hulbert AJ. 2006. Scaling of Na⁺,K⁺-ATPase molecular activity and membrane fatty acid composition in mammalian and avian hearts. *Physiol Biochem Zool.* 79:522-533.

-West GB, Brown JH, Enquist BJ. 1997. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science.* 276:122–126.

-White CR, Seymour RS. 2003. Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass^{2/3}. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 4046–4049.

-White CR, Seymour RS. 2005. Allometric scaling of mammalian metabolism. *J Exp Biol.* 208: 1611–1619.

-Yu BP. 2005. Membrane alteration as a basis of aging and the protective effects of calorie restriction. *Mech Ageing Dev.* 126: 1003–1010.