

## MECANISMOS BIOMOLECULARES DO ENVELHECIMENTO

Hiloma Rayssa Fernandes Siqueira (1); Diego Arley Gomes da Silva (2);

Yasmim Fernandes de Aquino (3); Lucian Batista de Oliveira (4)

(1) Universidade Federal de Campina Grande, [hrayssa10@gmail.com](mailto:hrayssa10@gmail.com);

(2) Universidade Federal de Campina Grande, [diegoarley@live.com](mailto:diegoarley@live.com);

(3) Universidade Federal de Campina Grande, [yfaquino@gmail.com](mailto:yfaquino@gmail.com);

(4) Universidade Federal de Campina Grande, [lucianbaptist@gmail.com](mailto:lucianbaptist@gmail.com).

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento é o resultado de um equilíbrio entre danos e reparos.<sup>1</sup> É um processo que se inicia no nascimento e continua até que ocorra a morte.<sup>2</sup> Geralmente, os termos envelhecimento e senescência são usados como sinônimos porque ambos se referem às alterações progressivas que ocorrem nas células, nos tecidos e nos órgãos. O termo senescência descreve um período de mudanças relacionadas à passagem do tempo que causam efeitos deletérios no organismo.<sup>2</sup> O envelhecimento é associado à perda gradual de mecanismos homeostáticos responsáveis por manter a estrutura e função dos tecidos adultos.

A causa fundamental do envelhecimento permanece como um dos mistérios centrais da biologia.<sup>3</sup> Uma antiga noção afirmava que a etiologia do envelhecimento poderia ser única, talvez causada por um gene ou pelo declínio de um sistema fisiológico, a qual foi gradualmente substituída pelo princípio de que o processo é multifatorial e envolve uma interação de mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos.<sup>4</sup> O maior desafio da pesquisa sobre o envelhecimento tem sido distinguir as causas do envelhecimento celular e tissular das inúmeras mudanças que as acompanham.

Alterações moleculares desencadeiam alterações orgânicas, com o transcorrer do tempo. Uma das marcas do envelhecimento celular é um acúmulo de macromoléculas danificadas, como DNA, proteínas e lipídios. Estes tornam-se quimicamente modificados por moléculas reativas, tais como radicais livres, que são gerados durante o metabolismo celular normal e cuja produção aumenta com a idade.<sup>5</sup> Exemplos de alterações evidentes no processo de senescência compreendem a redução da atividade da enzima telomerase; a oxidação de moléculas celulares pelos radicais livres e a redução da síntese de colágeno pela atividade das radiações ultravioleta.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática dos estudos sobre os mecanismos do envelhecimento, principalmente em três de seus aspectos biomoleculares, a saber: o DNA telomérico, os radicais livres e as radiações UV.

## METODOLOGIA

O trabalho apresentado constitui-se de uma revisão sistemática da literatura de artigos científicos que estudaram aspectos relativos ao envelhecimento, com maior relevância àqueles que explanavam seus aspectos biomoleculares. O caráter desse trabalho é predominantemente qualitativo. Foram acessados, durante o mês de Março de 2014, os seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo, MEDLINE, ScienceDirect, NCBI.

A estratégia de busca utilizada foi: “photoaging mechanisms”, ou “molecular mechanisms of aging”, ou ainda “envelhecimento molecular”. Outra estratégia utilizada foi a busca manual em listas de referências dos artigos identificados e selecionados. A seleção dos artigos baseou-se na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho, desconsiderando-se aqueles que não abordavam o envelhecimento sob o ponto de vista de seus mecanismos e definições. Refinou-se a pesquisa com a busca de artigos nos seguintes idiomas: português, inglês ou espanhol.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

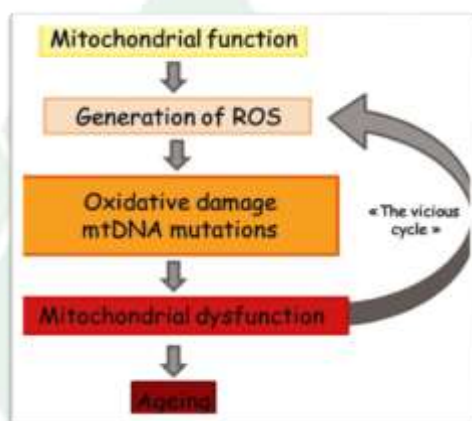
### A. DNA telomérico e telomerase

Alterações moleculares, que ocorrem ao transcorrer do tempo, desencadeiam alterações orgânicas e, por conseguinte, levam ao envelhecimento. O DNA telomérico está bem relacionado com o processo.<sup>6</sup> Telômeros são sequências de repetições nucleopeptídicas presentes no final dos cromossomos, as quais não conseguem ser transcritas pela DNA polimerase, resultando em uma redução do tamanho telomérico ao final de cada mitose, o que compreende a senescência replicativa.<sup>7</sup> Concomitantemente, ocorre a inatividade da enzima telomerase, uma transcriptase reversa responsável pela extensão dos telômeros *de novo* na maioria dos tecidos adultos. Algumas células-tronco são capazes de ativar a telomerase, no entanto a expressão da enzima nessas células é insuficiente para impedir o encurtamento progressivo dos telômeros.<sup>8</sup> O encurtamento dos telômeros e o aumento do número de células em senescência têm ocorrido tanto em tecidos proliferativos como em não proliferativos, à medida que envelhecem.<sup>10</sup> Estratégias de ativação da telomerase têm sido evidenciadas na prevenção do encurtamento dos telômeros associado ao envelhecimento, em atrasar o envelhecimento fisiológico e em aumentar tanto a saúde como a longevidade.<sup>9-10</sup>

### B. Radicais livres

Os radicais livres (ROS – *Reactive oxygen species* ou RL – *Radicais livres*) são moléculas derivadas do oxigênio ( $O_2$ ) que podem prontamente oxidar outras moléculas. A maioria dos radicais livres derivam do superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o qual é produto de uma redução eletrônica do  $O_2$ . O superóxido é convertido ao peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) por enzimas denominadas de superóxido desmutases. (SODs) Existem oito sítios mitocondriais que geram superóxidos<sup>12</sup>. Na

década de 1950, Denham Harman propôs a “Teoria do envelhecimento por radicais livres” como uma explicação molecular para o envelhecimento. A teoria afirma que os RL, enquanto produtos do metabolismo oxidativo, causam danos celulares cumulativos, resultando na perda da boa condição fisiológica do organismo.<sup>17</sup> Isso é dado a partir de um ciclo vicioso que se inicia com a toxicidade gerada pela produção dos RL, levando a danos em componentes celulares mitocondriais, tais como o próprio DNA mitocondrial (DNAm), que alteram a cadeia respiratória (CR). Por sua vez, essa alteração na CR também aumenta a geração de RL, criando, portanto, uma deterioração amplificada por si.<sup>16</sup>



**Figura 1** - Representação esquemática da teoria mitocondrial do envelhecimento pelos radicais livres. Reproduzido de <sup>16</sup>.

Deduz-se, portanto, se essa teoria estiver correta, que o aumento da capacidade antioxidativa deverá acarretar em um aumento de tempo e qualidade de vida dos organismos.<sup>13</sup> No entanto, há controvérsias relatadas ao longo das últimas duas décadas que propõem que os RL podem ser tanto causa ou meros espectadores do processo de envelhecimento.<sup>14</sup>, apoiadas em evidências de que os RL funcionam como moléculas sinalizadoras de estresse em resposta ao dano decorrente da idade,<sup>11</sup> facilitando a adaptação ao estresse em uma ampla variedade de situações fisiológicas.<sup>15</sup> Além disso, outros estudos demonstram a redução da atividade exercida pela proteassoma, protease multicatalítica, com o avanço da idade. A proteassoma é responsável pela degradação de produtos oxidados. Por conseguinte, a degradação incompleta de proteínas oxidadas e o aumento de agregados proteicos contribuem para a senescência celular.<sup>19,20</sup>

### C. Radiação ultravioleta

A radiação não ionizante do espectro eletromagnético compreende a ultravioleta (UV), com comprimento de onda entre 100 e 40 nm, a luz visível, de 400 a 800 nm, e a infravermelha, de 800 a 1700 nm. (Figura 2) A radiação UV pode ser classificada em três, de acordo com seu comprimento de onda e, por conseguinte, sua energia:

- UVC (100-280 nm);
- UVB (280-320 nm);
- UVA (320-400 nm).

A radiação ultravioleta tem inúmeros efeitos deletérios no corpo humano, incluindo queimaduras, supressão do sistema imunitário e envelhecimento prematuro.<sup>18</sup> Observou-se que células fotoexpostas tendem a apresentar um maior número de mutações no DNA mitocondrial.<sup>21,22</sup> A radiação ultravioleta A (UVA) é apontada como indutora da mutação mais frequentemente encontrada nos tecidos senescentes – a deleção da 4,999-bp.<sup>24</sup> A radiação UVC possui uma elevada energia associada ao seu menor comprimento de onda e é altamente lesiva ao homem, com efeitos carcinogênicos e mutagênicos. É absorvida em sua maioria pela camada de ozônio, de tal forma que a quantidade dessa radiação que atinge a população é muito pequena<sup>25</sup>. As radiações UVB são de menor comprimento de onda e possuem menor poder de penetração na pele, sendo intensamente absorvidas pela epiderme, e são de teor energético intermediário. Devido à alta energia, são responsáveis por danos agudos e crônicos à pele, tais como manchas, queimaduras (vermelhidão e até bolhas), descamação e até mesmo o câncer de pele. Afetam, predominantemente, os queratinócitos. A radiação UVA, por sua vez, penetra em camadas mais profundas da pele e atinge queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme.<sup>6,25,26</sup> A radiação UVA gera radicais livres, atuando indiretamente, que ocasionam mutações no DNA mitocondrial. Já a radiação UVB atua tanto direta como indiretamente, interagindo com o DNA, sendo por ele absorvido e ocasionando mutações genéticas, e gerando RL.<sup>26</sup>

Alterações do RNA (Ácido ribonucleico) também são decorrentes da ação dos raios ultravioletas e implicam na formação de proteínas disfuncionantes. Um fotoproduto do DNA pode bloquear a transcrição do RNA e permitir a ativação da p53, induzindo a apoptose de queratinócitos irradiados.<sup>27</sup>

Fatores relacionados ao fotoenvelhecimento por exposição aos raios UVA:<sup>27,28</sup>

- Indução de metaloproteinases da matriz (MMP);
- Mutação mitocondrial (supracitada)
- Redução da síntese de colágeno

A indução de metaloproteinases da matriz é decorrente de atividades dos RL, gerados pelos raios UV. Os RL ativam quinases, que resultam no aumento da transcrição de genes de enzimas desintegradoras da matriz, como as metaloproteínas, (MMP1, MMP3, MMP9)<sup>29,30</sup> que estão relacionadas com a degradação dos colágenos tipo I e tipo III da pele e com a redução do colágeno VII, importante na junção entre epiderme e derme.<sup>31</sup> A alteração do colágeno reduz, por si, a síntese de colágeno novo e propicia uma menor adesão dos fibroblastos ao próprio.

## CONCLUSÕES

Esta revisão corrobora o caráter multifatorial do envelhecimento e da senescência celular, concluindo que a etiologia do envelhecimento é derivada fortemente de mecanismos biomoleculares, os quais envolvem fatores intrínsecos, tais como os inerentes à genética ou aos

produtos do metabolismo corpóreo (cronológico) e extrínsecos, como a fotoexposição. Assim, destaca-se a importância do estudo biomolecular enquanto um excelente método para a compreensão da etiologia do envelhecimento propriamente dito e para o seu retardo, já que esse encontra-se intimamente relacionado a fatores biogenéticos, fisiológicos, metabólicos e até mesmo patogênicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haigis MC, Yankner BA. The Aging Stress Response. *Molecular Cell*. 2010;40(2):333-44.
2. Teixeira INDAO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:2845-57.
3. Rando Thomas A, Chang Howard Y. Aging, Rejuvenation, and Epigenetic Reprogramming: Resetting the Aging Clock. *Cell*. 2012;148(1):46-57.
4. Weinert B, Timiras P. Invited review: theories of aging. *J Appl Physiol* 2003; 95:1706-1716.
5. Haigis MC, Yankner BA. The Aging Stress Response. *Molecular Cell*. 2010;40(2):333-44.
6. Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):263-9.
7. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*. 2007;3:640.
8. Flores I, et al. The longest telomeres: a general signature of adult stem cell compartments. *Genes Dev*. 2008;22:654-667.
9. Tomas-Loba A, et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell*. 2008;135:609-622.
10. Bernardes de Jesus B, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*. 2012;4:1-14.
11. Rhee SG, Bae YS, Lee SR, Kwon J. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Sci STKE*. 2000;2000, pe1.
12. Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol*. 2010;45:466-472.
13. Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(6):529-43.

14. Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 2011;21:569–576.
15. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell.* 2012;48:158–67.
16. Greaves LC, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.* 2009;1790(10):1015-20.
17. Kelly DP. Cell biology: ageing theories unified. *Nature.* 2011;470:342–3.
18. Fisher GJ, Wang Z, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine.* 1997;337(20):1419-29.
19. Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration. *Free Radic Res.* 2006;40:1259–68.
20. Kraft DC, Deacaris CC, Rattan SI. Proteasomal oscillation during mild heat shock in aging human skin fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:224-7.
21. Berneburg M, Grether-Beck S, Kurten V, Ruzicka T, Briviba K, Sies H, et al. Singlet oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem.* 1999; 274:15345-9.
22. Krishnan KJ, Harbottle A, Birch-Machin MA. The use of a 3895 bp mitochondrial DNA deletion as a marker for sunlight exposure in human skin. *J Invest Dermatol.* 2004;123:1020-4.
23. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:10771-8.
24. Cortopassi GA, Shibata D, Soong NW, Arnheim N. A pattern of accumulation of a somatic deletion of mitochondrial DNA in aging human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:7370-4.
25. de Araujo T, de Souza S. Protetores solares e os efeitos da radiação ultravioleta. *Scientia Plena.* 2012;4(11).
26. Krutmann J. The role of UVA rays in skin aging. *Eur J Dermatol.* 2001;11:170-1.
27. Wang XY, Bi ZG. UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1alpha indirectly increase MAP kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVAirradiated dermal fibroblasts. *Chin Med J (Engl).* 2006;119:827-31.
28. Watanabe H, Shindo K, Ida H, Tanaka H, Nagasaka T, Shiozawa Z. Aging effects of sympathetic reflex activities on skin nerves. *Gerontology.* 2003;49:366-73.
29. Angel P, Szabowski A, Schorpp-Kistner M. Function and regulation of AP-1 subunits in skin physiology and pathology. *Oncogene.* 2001;20:2413-23.



CONGRESSO INTERNACIONAL DE  
ENVELHECIMENTO HUMANO  
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2015

30. Moon HJ, Lee SR, Shim SN, Jeong SH, Slonik VA, Rasskazov VA, et al. Fucoidan inhibits UVB-induced MMP-1 expression in human skin fibroblasts. *Biol Pharm Bull.* 2008;31:284-9.
31. Reelfs O, Tyrrel RM, Pourzand C. Ultraviolet a radiationinduced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1440-7.

