

## Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas

Biology of aging: theories, mechanisms, and perspectives

Ilka Nicéia D'Aquino Oliveira Teixeira <sup>1</sup>  
Maria Elena Guariento <sup>2</sup>

**Abstract** *The article reviews the major biological theories of aging, and discusses the most relevant mechanisms to explain the aging process. It begins with the evolutionary theories, explores the molecular-cellular mechanisms, and presents the perspective of the systemic theories. The complex etiology of aging is a challenge to the researchers. The knowledge on that phenomenon develops towards an integrative approach.*

**Key words** *Biology, Aging, Cell aging, Cell death, Aged*

**Resumo** *O artigo apresenta uma revisão das teorias biológicas do envelhecimento e discute os mecanismos relevantes para explicar o processo. Iniciando com as teorias evolutivas, o texto explora os mecanismos moleculares-celulares e apresenta a perspectiva das teorias sistêmicas. O conhecimento sobre a senescência desenvolve-se na direção de uma abordagem integrativa. A complexidade etiológica do fenômeno é um desafio para os pesquisadores.*

**Palavras-chave** *Biologia, Envelhecimento, Envelhecimento celular, Morte celular, Idoso*

---

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná. Caixa Postal 166  
80011-970 Curitiba PR.  
ilkateixeira@netscape.net  
<sup>2</sup> Universidade Estadual de  
Campinas.

## Introdução

Balcombe e Sinclair<sup>1</sup> afirmam que 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 envelhecimento biológico é um processo que se inicia no nascimento e continua até que ocorra a morte. O termo senescência descreve um período de mudanças relacionadas à passagem do tempo que causam efeitos deletérios no organismo. A senescência representa um fenótipo complexo da biologia que se manifesta em todos os tecidos e órgãos. Esse processo afeta a fisiologia do organismo e exerce um impacto na capacidade funcional do indivíduo ao torná-lo mais suscetível às doenças crônicas.

O conhecimento científico sobre as causas do envelhecimento é limitado. Por questões éticas, as pesquisas experimentais não podem ser realizadas em seres humanos e têm sido desenvolvidas em modelos animais, destacando-se os roedores. São utilizados também organismos-modelo, tais como o nematóide *Caenorhabditis elegans*, a mosca da fruta *Drosophila melanogaster* e a levedura *Saccharomyces cerevisiae*. As características desses três organismos oferecem vantagens para o estudo: vida curta, genoma completamente sequenciado, biologia bem caracterizada e custo baixo para estudos em cultura. No entanto, para que os resultados dos trabalhos experimentais tornem-se relevantes para a compreensão do envelhecimento, os mecanismos analisados precisam ser comuns ao ser humano, o que nem sempre acontece<sup>2</sup>.

Mesmo reconhecendo que a senescência está contida no processo de envelhecimento, neste artigo não será feita distinção quanto ao uso dos termos senescência e envelhecimento. Entende-se que as células, os tecidos e os órgãos envelhecem em ritmos diferentes, não havendo um marco temporal único de início da senescência, o que impossibilita uma delimitação do processo no ser humano.

## Classificação das teorias

As teorias biológicas do envelhecimento têm sido classificadas de várias formas, sendo frequente a apresentação em dois grupos: teorias programadas e teorias estocásticas. Weinert e Timiras<sup>3</sup> explicam que o postulado das teorias programadas é a existência de “relógios biológicos” que regulam o crescimento, a maturidade, a senes-

cência e a morte. A premissa das teorias estocásticas é a identificação de agravos que induzem aos danos moleculares e celulares, aleatórios e progressivos. Observando os objetivos das teorias biológicas, Austad<sup>4</sup> propõe duas categorias distintas:

- . **Ultimate** – enfoca as questões resultantes do envelhecimento e justifica o porquê do processo. Explica também as variações da velocidade do envelhecimento entre as espécies e entre os indivíduos de uma população.

- . **Proximate** – trata das questões imediatas do envelhecimento e investiga os mecanismos que descrevem como acontece o processo.

Nessa pesquisa de caráter dicotômico, as subcategorias são inevitáveis, resultando em muitos pressupostos, hipóteses e modelos. Medvedev<sup>5</sup> catalogou mais de trezentas “teorias”; porém, se analisadas na perspectiva do fenômeno ao qual se propõem explicar, essas “teorias” não são mutuamente excludentes, sendo algumas consideradas complementares.

Neste artigo, são apresentados exemplos de teorias e mecanismos biológicos do envelhecimento conforme a classificação proposta por Weinert e Timiras<sup>3</sup>: evolutiva, molecular-celular e sistêmica (Quadro 1). Inicialmente, é feita uma síntese das três teorias representativas da categoria evolutiva e, na sequência, são descritos seis mecanismos do envelhecimento no nível molecular-celular. Três teorias sistêmicas são também discutidas. No decorrer do texto, poderá tornar-se evidente que a interação entre fatores genéticos e ambientais envolve múltiplos mecanismos, resultando em modificações moleculares, celulares e teciduais. Em última instância, essas modificações expressam-se como o fenótipo da senescência. A conclusão enfatiza que a complexidade etiológica do envelhecimento representa um desafio para os pesquisadores.

### Teorias evolutivas

Dufour e Larsson<sup>6</sup> afirmam que um modo de estudar o envelhecimento é desenhar a curva hipotética de sobrevivência de uma população, com envelhecimento geneticamente uniforme, em ambiente protegido. A curva terá uma forma bifásica por duas razões: (1) a ocorrência de morte é rara no início da vida adulta (parte linear da curva); (2) observa-se uma queda no número de indivíduos sobreviventes na fase adulta tardia (parte sigmóide da curva) (Figura 1-A).

A transição entre as duas partes da curva corresponde à maturidade sexual. Observa-se que a

**Quadro 1.** Classificação de algumas teorias biológicas do envelhecimento.

Teorias	Descrição
Evolutivas Acúmulo de mutações Pleiotropia antagonista Soma descartável	A seleção natural torna-se “negligente” com as mutações que afetam a saúde em idade avançada. Os genes benéficos na juventude tornam-se deletérios na fase pós-reprodutiva. As células somáticas são mantidas somente para assegurar o êxito na reprodução, tornando-se descartáveis após esse período.
Moleculares - celulares Erro-catastrófico Mutações somáticas Senescência celular/telômeros Radicais livres/DNA Glicosilação (AGEs)/ligações cruzadas Morte celular	Com o envelhecimento, há um declínio na fidelidade da expressão genética, que resulta na autoamplificação de erros na síntese proteica. O acúmulo desses erros provoca o “erro-catastrofe”. Os danos moleculares acumulam-se principalmente no DNA. O fenótipo do envelhecimento é causado pelo aumento na frequência de células senescentes. A senescência celular pode ser decorrente do encurtamento dos telômeros (senescência replicativa) ou do estresse celular. O metabolismo oxidativo produz radicais livres altamente reativos que, subsequentemente, causam danos nos lipídios, nas proteínas e no mtDNA. O acúmulo de AGEs nas proteínas da matriz extracelular tem consequências deletérias e contribui para o envelhecimento. A morte celular programada ocorre por eventos genéticos ou em decorrência de crise no genoma.
Sistêmicas Neuroendócrina Neuroendócrina-imunológica Ritmo/velocidade da vida	Alterações no controle neuroendócrino da homeostase resultam em mudanças fisiológicas relacionadas à idade. O declínio da função imune associado ao envelhecimento resulta em incidência maior de doenças autoimunes. Há um potencial de energia para o metabolismo de cada organismo vivo. “Viva rapidamente e morra jovem.”

Fonte: Weinert e Timiras<sup>3</sup> (traduzido e adaptado).

pressão seletiva garante a sobrevivência do indivíduo até a reprodução, para a preservação da espécie; porém, após essa contribuição, a pressão seletiva tende a decrescer.

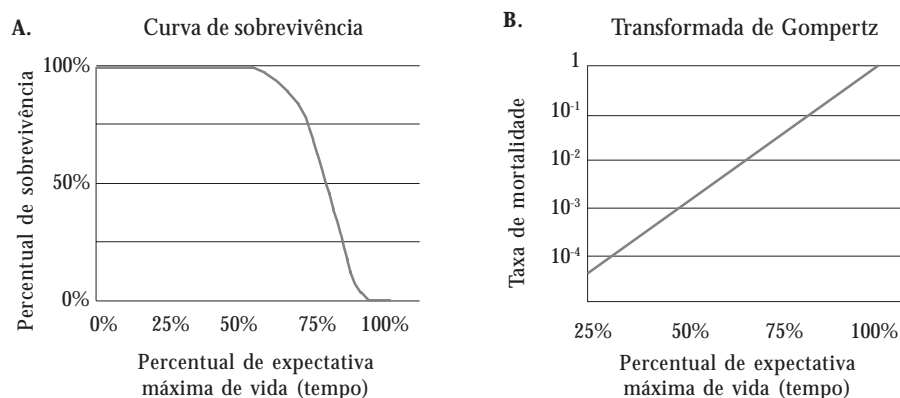
Uma representação gráfica da taxa de mortalidade em razão do tempo gera uma curva exponencial típica, conforme o modelo matemático de Benjamin Gompertz (Figura 1-B).

As teorias evolutivas buscam explicar a origem do envelhecimento e as diferenças da longevidade entre as espécies<sup>7</sup>. Na sequência, serão descritos os postulados de três teorias evolutivas: acúmulo de mutações, pleiotropia antagonista e soma descartável.

### Acúmulo de mutações

Proposta por Peter Medawar em 1952, a teoria do acúmulo de mutações considera que a força da seleção natural diminui com a idade<sup>8</sup>. Durante o processo de adaptação, haveria pressão intensa de seleção para eliminar uma mutação deletéria, cuja manifestação em indivíduos jovens poderia comprometer a função reprodutiva em uma população.

Entretanto, se essa mutação não se manifestar até idade avançada, alguns indivíduos terão falecido antes da expressão da mesma. Isso significa que quando a expressão de uma mutação ocorre com baixa frequência, a seleção natural



**Figura 1.** Representação esquemática do envelhecimento populacional. (A) Curva de sobrevivência do envelhecimento de uma população (hipotética). (B) Transformada de Gompertz da curva precedente em escala semilogarítmica.

Fonte: Dufour e Larsson<sup>6</sup> (traduzido e adaptado).

tem poucas “oportunidades para limpar” o genoma. Assim, os indivíduos transmitiriam mutações deletérias de ação-tardia de uma geração para outra, ocorrendo um acúmulo de mutações no genoma<sup>7</sup>. Em ambientes protegidos, haveria baixa mortalidade por causas secundárias e o envelhecimento resultaria de mutações cumulativas de ação-tardia. Porém, as evidências empíricas sobre essa premissa não são conclusivas<sup>9</sup>.

#### Pleiotropia antagonista

A teoria da pleiotropia antagonista foi formulada por George Williams, em 1957<sup>7</sup>. A hipótese é de que há genes com efeitos benéficos durante a juventude, que se tornam prejudiciais na fase tardia da vida<sup>7</sup>. Assim, os genes selecionados potencializariam o vigor jovem, sendo favoráveis à reprodução; no entanto, posteriormente, causariam as mudanças características da senescência. Em *habitat natural*, a manutenção desses genes na população seria vantajosa para favorecer a reprodução, pois poucos indivíduos viveriam o suficiente para manifestar os efeitos danosos<sup>9</sup>.

No ciclo da vida, a maturidade da função reprodutiva representaria o marco para o início da senescência: quanto mais cedo ocorre a reprodução, mais cedo tem início a senescência. Gavrilov e Gavrilova<sup>9</sup> explicam que essa predição foi testada na *Drosophila melanogaster*; sugerindo que a reprodução tardia poderia aumentar a longevidade; porém, em outro estudo realizado com a mes-

ma espécie, não houve uma relação linear entre a velocidade do desenvolvimento e a longevidade.

Apesar de haver mais evidências favoráveis para a pleiotropia antagonista do que para o acúmulo de mutações, os achados em seres humanos não são convincentes. Westendorp e Kirkwood<sup>10</sup> apontaram falhas metodológicas em um estudo que indicou uma associação entre infertilidade em mulheres e longevidade. Além disso, os resultados dessa pesquisa não foram consistentes com dados de estudos demográficos<sup>9</sup>.

#### Soma descartável

A teoria do soma descartável foi proposta por Kirkwood, em 1977. Segundo este pesquisador, como a mortalidade extrínseca é elevada nos animais em *habitat natural*, não seria produtora a utilização de energia para manter o organismo além do seu tempo de vida<sup>7</sup>. Assim, a energia deve ser direcionada para melhorar a capacidade reprodutiva do indivíduo, mas não para mantê-lo vivo indefinidamente.

Considerando-se que o soma é distinto das células germinativas, o investimento para a manutenção dos tecidos somáticos seria inferior ao necessário para a sobrevivência indefinida. A manutenção da integridade celular (reparo do DNA, *turnover* de proteínas e defesas por sistemas enzimáticos antioxidantes) demanda um custo energético que seria inviável em indivíduos na fase pós-reprodutiva<sup>11</sup>. O envelhecimento re-

sultaria do acúmulo gradual de defeitos somáticos não reparados. Entretanto, haveria ajustes para controle dos efeitos deletérios, que ocorreriam até uma idade na qual a sobrevivência seria improvável.

### Mecanismos moleculares e celulares

A noção de que a etiologia do envelhecimento pode ser única, talvez um gene ou o declínio de um sistema fisiológico, foi substituída pelo princípio de que o processo é multifatorial e envolve uma interação de mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos<sup>3</sup>. A seguir são apresentadas seis hipóteses para exemplificar alguns mecanismos: erro-catastrófico; mutações somáticas e reparos no DNA; senescência celular/encurtamento dos telômeros; radicais livres/DNA mitocondrial (mtDNA); glicosilação/ligações cruzadas; morte celular.

### Erro-catastrófico

Os erros que ocorrem na síntese de proteínas são reparados por **turnover**, e as moléculas consideradas com defeito são substituídas para manter o equilíbrio entre a síntese e a degradação proteica. A teoria do erro-catastrófico, desenvolvida por Orgel em 1963, propõe que pode ocorrer o acúmulo de erros aleatórios nas proteínas que sintetizam o DNA ou outras moléculas **template** (molde), comprometendo a maquinaria de síntese proteica<sup>4</sup>. Esse acúmulo de erros na transcrição e na translação diminuiria a fidelidade da maquinaria e estabeleceria um **feedback** positivo, introduzindo erros nas proteínas produzidas, em um processo de autoamplificação (Figura 2). Haveria, então, um subsequente acúmulo de proteínas contendo erros que resultaria em um “erro-catastrófico”, ou seja, um desfecho incompatível com a vida<sup>12,13</sup>.

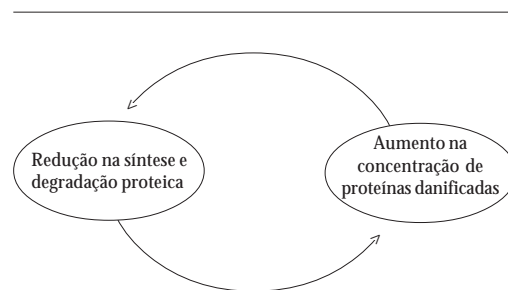
Para Gracy *et al.*<sup>14</sup>, citados por Troen<sup>15</sup>, não há evidência de erro idade-dependente na síntese proteica. O acúmulo de proteínas alteradas em tecidos velhos seria causado pelas modificações pós-translacionais (oxidação e glicosilação) e pela redução de **clearance** nas células mais velhas. Segundo Rattan<sup>12</sup>, os resultados de estudos com células de cultura não evidenciam um erro-catastrófico durante a senescência; mas não se pode determinar a extensão dos efeitos de erros de síntese proteica nessa fase da vida sem a realização de testes diretos.

### Mutações somáticas e reparos no DNA

A hipótese da relação entre as mutações somáticas e o envelhecimento originou-se da observação de que os danos, induzidos por radiação em cobaias, assemelham-se a algumas características da senescência<sup>16</sup>. O envelhecimento seria causado pelo acúmulo de mutações, após longa exposição aos níveis de radiação natural e de outros agentes ambientais.

Troen<sup>15</sup> explica que a teoria das mutações somáticas estabelece que doses subletais de radiação induzem mutações que levam, em última instância, à morte. Entretanto, embora a exposição às radiações ionizantes possa reduzir o tempo de vida, a análise das curvas de sobrevivência de população de roedores expostos à radiação demonstrou um aumento na taxa de mortalidade inicial, ou seja, somente no período em que as radiações tiveram maior efeito. Porém, não foi observado efeito na taxa de mortalidade com a idade. Isso significa que a morte precoce dos roedores submetidos a radiações teria ocorrido devido ao câncer e não ao envelhecimento acelerado.

A teoria do reparo do DNA é um exemplo específico da teoria das mutações somáticas. A taxa de erros de replicação do DNA pode ser tão alta quanto 0,01%, mas há sistemas que garantem a precisão desse processo<sup>17</sup>. Segundo Troen<sup>15</sup>, embora haja uma correlação entre a eficácia desses sistemas e a expectativa máxima de vida em diferentes organismos, a capacidade geral de reparo do DNA parece não estar alterada com a idade. O reparo específico de sítios em regiões



**Figura 2.** **Feedback** positivo: o aumento na concentração de proteínas alteradas e a redução na síntese e degradação proteica culminam no dano catastrófico.

Fonte: Ryazanov e Nefsky<sup>13</sup> (traduzido e adaptado).

seletas do DNA é que parece ser importante em algumas células diferenciadas.

Associadas, as mutações decorrentes de fatores ambientais e da ineficiência do sistema de reparo da duplicação do DNA poderiam levar às “anormalidades” cromossômicas no tecido velho. Segundo Rattan<sup>18</sup>, a radiação natural é muito baixa para justificar as mutações celulares em condições normais; mas para Wong<sup>19</sup>, o acúmulo de mutações pode ser um fator que contribui para o envelhecimento biológico. Conforme esse autor, estudos de monitoração das mutações de genes específicos em sítios diferentes demonstraram níveis significativos de mutações nos tecidos envelhecidos. Certos genes acumulam mais erros com o tempo, e algumas regiões do genoma, como os telômeros, apresentam mutações pontuais acima da média<sup>19</sup>.

#### Senescência celular/encurtamento dos telômeros

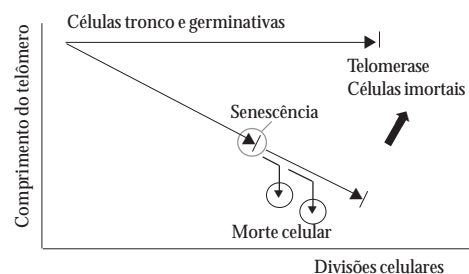
Em 1965, Hayflick e Moorhead propuseram a hipótese da senescência celular: um processo que altera a fisiologia, limitando a capacidade de replicação das células normais em cultura<sup>15</sup>. Conforme foi demonstrado em fibroblastos de pele jovem, as células somáticas normais têm um potencial limitado de replicação: aproximadamente cinquenta divisões, segundo o limite de Hayflick. Esse potencial é alcançado com diminuição progressiva da velocidade das divisões e com manifestações que são características de células senescentes. Essas manifestações incluem as mudanças morfológicas previsíveis e a “expressão genética associada à senescência”, que são os padrões de mudanças na expressão de genes que acompanham o bloqueio replicativo<sup>20</sup>.

Há dois tipos de senescência celular: (1) a senescência induzida por estresse (*stress-induced senescence* – SIS), que ocorre em resposta aos eventos moleculares; (2) a senescência replicativa, que resulta da perda de telômeros. Os telômeros são estruturas constituídas de uma sequência repetida de DNA, localizadas nas extremidades dos cromossomos, com a função de preservar a integridade dos genomas e evitar a fusão com outros cromossomos. A telomerase é uma transcriptase reversa constituída de uma sequência curta de RNA que serve de molde para a síntese do telômero. Durante o processo de replicação do DNA nas células eucariotas, ocorre perda de pequena quantidade de DNA em cada extremidade do cromossomo, a cada divisão celular, resultando em encurtamento dos telômeros, em alteração estrutural e em eventual senescência replicativa<sup>21</sup>.

Os telômeros são encurtados durante o crescimento replicativo em muitas culturas de células humanas nas quais a telomerase não está ativada<sup>22</sup>. Essa observação levou à hipótese de que o comprimento dos telômeros regula o número de replicações da célula *in vivo*<sup>23</sup>. Assim, o encurtamento do telômero seria o “relógio molecular” que sinalizaria a eventual senescência replicativa, observada em células humanas em cultura<sup>20</sup> (Figura 3).

A expressão da telomerase ocorre nas células de linhagem germinativa, nas células-tronco e nas células neoplásicas, havendo nessas células uma regeneração dos telômeros e prevenção da senescência replicativa<sup>24</sup>. No entanto, a maioria das células humanas somáticas normais apresenta pouca ou nenhuma atividade de telomerase. Quando os telômeros chegam a um comprimento mínimo, específico para cada célula, ocorre a sinalização que determina a senescência celular, submetendo-a ao limite de Hayflick<sup>20</sup>.

A telomerase estende a vida replicativa de fibroblastos humanos em cultura. Experimentos iniciais com células em cultura mostraram que há uma correlação entre o potencial replicativo e a idade do doador, sugerindo que há maior limitação para divisões posteriores nas células de indivíduos mais velhos<sup>3</sup>. Resultados de outros experimentos, no entanto, questionam essas observações. Um estudo com amostras transversais e longitudinais, obtidas do *Baltimore Longitudinal Study on Aging* indicou que quando as condições de biópsia e o estado de saúde do doador estão controlados, não há relação significativa entre a idade do doador e a vida replicativa de fibroblastos em cultura<sup>25</sup>.



**Figura 3.** Relação do comportamento das células e o comprimento dos telômeros.

Fonte: Burgoine<sup>23</sup> (traduzido e adaptado).

As evidências da senescência celular no envelhecimento humano *in vivo* incluem o acúmulo de células senescentes em indivíduos idosos, mas esses relatos referem-se a experimentos com células da derme que estão velhas e expressam baixo pH  $\beta$ -galactosidade<sup>26</sup>. Outra evidência seria o fato de que os organismos com vida curta têm células que envelhecem mais rapidamente do que os organismos mais longevos; porém, isso poderia ser explicado como uma correlação com o tamanho do animal: por viverem mais, os animais maiores necessitam de células com maior capacidade replicativa<sup>27</sup>.

A diminuição da vida replicativa *in vitro* de células de pessoas com síndromes que cursam com envelhecimento prematuro poderia ser também considerada uma evidência da senescência celular<sup>28</sup>. Entretanto, a vida reduzida de algumas células progeroides não responde por todas as progerias, podendo refletir morte celular aumentada ou saída do ciclo celular por motivos não relacionados às células. As células de pessoas com síndrome de Werner, por exemplo, apresentam senescência acelerada em cultura e deixam o ciclo celular antes que seus telômeros se encurtem, tanto quanto os das células senescentes normais<sup>29</sup>. A síndrome de Werner é uma progeria caracterizada por um período normal de desenvolvimento puberal, que é seguido de manifestação precoce de mudanças fisiológicas típicas da senescência.

A distinção entre a senescência replicativa e a SIS tem implicações para a compreensão do envelhecimento, pois há controvérsias quanto aos efeitos específicos de cada processo. Segundo Weinert e Timiras<sup>3</sup>, a senescência replicativa pode ser considerada uma das causas do envelhecimento porque está relacionada ao número de divisões celulares, que é determinado pelo comprimento do telômero. Entretanto, os autores acentuam que a SIS, em resposta à crise do genoma e aos danos no DNA, acarreta mudanças moleculares relacionadas à idade que, provavelmente, também aceleram o envelhecimento do organismo. Essa perspectiva da senescência celular no envelhecimento (SIS) é compatível com as teorias de acúmulo de danos, tais como a dos radicais livres, do erro-catastrófico e da mutação somática.

Johnson *et al.*<sup>30</sup> afirmam que há necessidade de mais estudos para se conhecer a frequência das células senescentes *in vivo*. Conforme Greider e Blackburn<sup>31</sup>, o efeito dos telômeros no envelhecimento pode ser considerado significativo nos tecidos constituídos por células mitóticas, mas exerceria pouco efeito nos tecidos constitu-

ídos principalmente por células pós-mitóticas. Entretanto, mesmo sem associação com o comprimento dos telômeros, a lesão oxidativa do DNA pode desencadear mecanismos ineficientes de reparação celular que culminam em morte celular. Pode ser que esses danos tenham efeitos mais significativos na vida replicativa da célula do que a perda dos telômeros<sup>32</sup>.

### **Radicais livres/DNA mitocondrial**

A teoria dos radicais livres, proposta em 1956 por Denham Harman, estabelece que o envelhecimento advém dos efeitos deletérios nas organelas celulares, causados pelas espécies reativas de oxigênio<sup>33</sup>. As espécies reativas de oxigênio, como o oxigênio singlete ( $O_2$ ) e os radicais superóxido ( $O_2^-$ ) e hidroxila (OH), são geradas fisiologicamente nos organismos aeróbios<sup>33</sup>. Esse processo ocorre em compartimentos intracelulares, a partir de proteínas localizadas dentro da membrana plasmática, do metabolismo lipídico no interior dos peroxissomos e da atividade enzimática do citosol como as ciclo-oxigenases<sup>34</sup>. Aproximadamente 90% das espécies reativas de oxigênio são produzidas por mitocôndrias em decorrência da fosforilação oxidativa. A fosforilação oxidativa utiliza a oxidação controlada de NADH (nicotinamida-adenina-dinucleotídeo) e de FADH (flavina-adenina-dinucleotídeo) para a produção de energia potencial para fosforilar ADP, via F1-F0 ATPase. Os elétrons derivados do NADH ou FADH podem reagir diretamente com o oxigênio ou com outros receptores de elétrons em vários pontos da cadeia transportadora, gerando espécies reativas de oxigênio<sup>35</sup>.

A ação das espécies reativas de oxigênio pode ter efeitos cumulativos, causando alterações no número, na morfologia e na atividade enzimática das mitocôndrias. Em situações extremas, esses processos resultariam na perda de eficiência funcional dessas organelas e na morte celular<sup>35</sup>. Há sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que buscam preservar a integridade celular e neutralizar esses efeitos danosos. É provável, no entanto, que os erros na síntese de enzimas contribuam para aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a célula ao desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, o que é chamado de estresse oxidativo<sup>33</sup>.

A teoria dos radicais livres com base no DNA mitocondrial (mtDNA), denominada teoria mitocondrial do envelhecimento, postula que os mecanismos regulatórios da produção de radicais livres vão se tornando ineficientes com o envelhecimento<sup>30</sup>. O acúmulo desses superóxidos

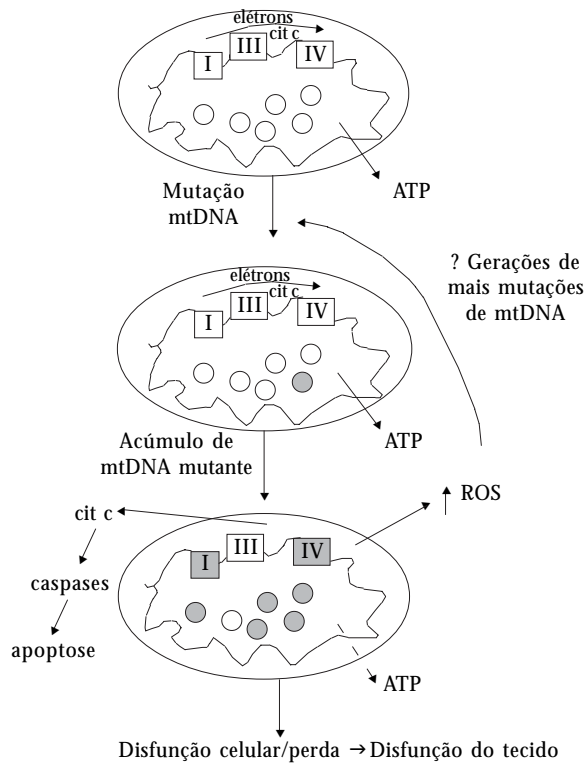
causa danos nas membranas, provocando uma disfunção mitocondrial que pode culminar em lesões teciduais e morte (Figura 4).

A integridade da mitocôndria declina com a idade<sup>35</sup>. A sensibilidade do DNA mitocondrial ao dano oxidativo, dependente da idade, tem sido estudada por alguns pesquisadores como um ciclo vicioso. Um déficit mitocondrial desregula a geração de espécies reativas de oxigênio, provocando danos nessa organela. Esses danos aumen-

tam a produção de oxidantes e induzem às alterações subsequentes.

Balaban *et al.*<sup>35</sup> explicam que há evidências favoráveis e desfavoráveis ao pressuposto desse ciclo. Então, permanece a questão de que ocorre um déficit na atividade transportadora de elétrons na mitocôndria em razão do envelhecimento. Embora resultados de estudos genômicos demonstrem ocorrer alterações na transcrição de componentes da cadeia transportadora de elétrons com o envelhecimento<sup>36</sup>, a desregulação dessas transcrições parece ter ocorrido antes do declínio da função mitocondrial; presumivelmente, antes do pico dos efeitos cumulativos desses oxidantes<sup>35</sup>.

A geração de espécies reativas de oxigênio no metabolismo aeróbio tem sido um dos mecanismos aceitos para complementar as tentativas de explicação das causas do envelhecimento<sup>33</sup>. Resultados de pesquisas experimentais indicam uma aceitação atual da produção celular de radicais livres. Entretanto, há pouco conhecimento sobre a geração das espécies reativas de oxigênio e os alvos intracelulares dessas moléculas. Não está esclarecido também o mecanismo pelo qual a modificação oxidativa nesses alvos pode afetar a duração de vida<sup>35</sup>.



**Figura 4.** Teoria mitocondrial do envelhecimento. O mtDNA sofre uma mutação que provoca perda funcional. O genoma mutante (círculo cheio) acumula-se, e as atividades da mitocôndria e da célula tornam-se comprometidas. Três tipos de interferências podem ocorrer na função celular: (1) um declínio no transporte de elétrons leva à redução de síntese de ATP, sendo que os complexos I e IV parecem ser mais suscetíveis ao declínio de atividade associado à idade (quadrados cheios); (2) aumento na geração de ROS (*reactive oxygen species*) – espécies reativas de oxigênio – provoca danos e mais mutações no mtDNA; (3) a morte celular ocorre por necrose ou apoptose, pela liberação do citocromo C, por exemplo. A disfunção celular ou a morte da célula pode resultar em declínio na função do tecido.

Fonte: Johnson *et al.*<sup>30</sup> (traduzido e adaptado).

### Glicosilação (AGEs)/ligações cruzadas

Durante o envelhecimento, ocorrem alterações na qualidade das proteínas, que são causadas por vários fatores, incluindo a oxidação lipídica e a glicosilação<sup>37</sup>. Os produtos iniciais das reações espontâneas de glicosilação não enzimática de açúcares com proteínas são chamados bases Schiff e produtos de Amadori. Esses derivados são reversíveis.

Os produtos de Amadori encontram-se em equilíbrio com a glicose na maioria das proteínas celulares e plasmáticas. Entretanto, em proteínas de meia-vida longa, esses produtos entram em reação, formando os *Advanced Glycosylation End-products* (AGEs) (produtos finais de glicosilação avançada)<sup>37</sup>.

Os AGEs fazem ligações moleculares irreversíveis e alteram as propriedades bioquímicas dessas moléculas, formando ligações cruzadas. As ligações cruzadas inibem a atividade das proteases, que são as enzimas responsáveis pela degradação das proteínas alteradas. Dessa forma, os AGEs acumulam-se nas proteínas da matriz extracelular durante o envelhecimento<sup>37</sup>.

Bjorksten<sup>38</sup> e Kohn<sup>39</sup>, citados por Troen<sup>15</sup>, levantaram a hipótese de que o acúmulo de proteínas pós-translacionais alteradas poderia preju-



dicar a fisiologia celular e orgânica. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os AGEs induzem a ligações cruzadas irreversíveis nas proteínas estruturais de longa vida da matriz, tais como o colágeno IV, a laminina e a fibronectina. Ligações cruzadas entre proteínas de colágeno contribuem para a perda de elasticidade dos tecidos. Proteínas cruzadas nas lentes do cristalino podem estar relacionadas à formação de catarata<sup>37</sup>.

Wautier e Guillausseau<sup>37</sup> explicam que os AGEs formados nos rins e nas paredes vasculares podem reter proteínas plasmáticas e provocar danos teciduais, interferindo na ação vasodilatadora e alterando a pressão arterial. Os AGEs podem estar envolvidos também na aterogênese acelerada no *diabetes mellitus*. Além disso, existem evidências de que a glicosilação contribui para a formação de beta-amilóide, proteína que se acumula no cérebro de pessoas com a doença de Alzheimer.

Não se discute que o acúmulo de AGEs tem consequências deletérias, mas a hipótese de que esse acúmulo seria a causa do envelhecimento requer pesquisas criteriosas<sup>38</sup>. Gafni<sup>40</sup> observa que as ligações cruzadas de proteínas e as ligações cruzadas entre as moléculas de DNA podem ser componentes, mas não o único fator do envelhecimento. Há necessidade, portanto, de esclarecimentos sobre a relação entre o acúmulo de AGEs, o envelhecimento e algumas doenças associadas à idade.

### Morte celular

Necrose e apoptose são os dois tipos de morte celular. Apoptose refere-se à morte celular programada, parte de um processo fisiológico no qual a célula recebe sinais para autodestruição. Necrose é uma morte celular patológica que ocorre por danos decorrentes de substâncias tóxicas, da falta de oxigênio e de ataques por microorganismos patogênicos. As expressões morte celular fisiológica, programada ou regulada são sinônimas e enfatizam tanto a característica fisiológica como a multiplicidade de sinais e de mecanismos envolvidos no processo<sup>41</sup>.

A mitocôndria pode ser mediadora dos mecanismos que conduzem tanto à necrose como à apoptose. Diferente da necrose, a apoptose é regulada geneticamente e pode ser iniciada por estímulos, tais como os hormônios esteroides e os danos no DNA<sup>30</sup>. Perante evidências de que há modificações na função mitocondrial durante o envelhecimento, os pesquisadores estudam a possível relação entre essas modificações e o processo de morte celular<sup>42</sup>.

Segundo Johnson *et al.*<sup>30</sup>, as mudanças mitocondriais dependentes da idade podem desencadear três importantes mecanismos mediadores da morte celular: (1) liberação de ativadores de caspases, incluindo o citocromo C; (2) ruptura da cadeia transportadora de elétrons; (3) produção de espécies reativas de oxigênio. O aumento da liberação dos ativadores de caspases ainda não foi demonstrado de maneira direta. Entretanto, há evidências de que ocorre declínio na atividade de transporte de elétrons e aumento na geração de espécies reativas de oxigênio em muitos mamíferos durante o envelhecimento<sup>43</sup>.

A função dos tecidos pós-mitóticos estaria particularmente comprometida pela morte celular. Resultados de experimentos com roedores sugerem que os miócitos dos ventrículos podem ter uma redução de até 30% durante o envelhecimento<sup>44</sup>. Olivetti *et al.*<sup>45</sup> investigaram as mudanças decorrentes do envelhecimento no tamanho e no número de miócitos dos ventrículos cardíacos de 53 homens e 53 mulheres. Os resultados sugeriram que há diferenças por gênero no envelhecimento do coração, pois nos homens ocorreu morte de um número significativo de miócitos e houve hipertrofia celular reativa das células remanescentes; no entanto, esse processo não foi expressivo nas mulheres da amostra.

Doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson são caracterizadas por morte de neurônios em regiões específicas do sistema nervoso central (SNC), mas a perda neuronal parece não ser tão extensa no envelhecimento saudável. Estudos indicam que, embora algumas regiões do SNC tenham índices mais altos de perda celular, o número geral de neurônios corticais declina pouco com a idade. Além disso, ainda não foi estabelecida uma relação causa-efeito entre essas perdas e o declínio funcional no envelhecimento<sup>46</sup>.

A apoptose nas células T está bem caracterizada. Estudos indicam que, com o avanço da idade, a desregulação na apoptose dessas células pode estar relacionada com o aumento das doenças autoimunes e da suscetibilidade às infecções em jovens e em idosos<sup>47</sup>. A apoptose é uma parte fundamental na maturação e na seleção dos linfócitos T, pois enquanto as células estão amadurecendo no timo, qualquer célula T que torna os receptores não funcionais entra em apoptose<sup>48</sup>.

Segundo Troen<sup>15</sup>, a apoptose é importante para a homeostase. Se as células não têm capacidade para reparar danos no DNA, a apoptose ocorre e a célula morta é substituída via divisão de outra célula. As células senescentes danificadas resistem à apoptose, acumulam-se com a ida-

de e podem comprometer a função tecidual. Para Pollack e Leeuwenburgh<sup>47</sup>, o desequilíbrio entre a proliferação e a apoptose pode resultar em neoplasia, pois o mecanismo de morte celular “limparia” as células neoplásicas.

Warner *et al.*<sup>49</sup> sugerem que a desregulação da morte celular programada pode contribuir para o envelhecimento; porém, Johnson *et al.*<sup>30</sup> afirmam que há necessidade de mais pesquisas para se identificar prováveis relações entre a morte celular e os mecanismos moleculares do envelhecimento.

### Teorias sistêmicas

Os sistemas fisiológicos são indispensáveis para a vida do ser humano. Três sistemas (nervoso, endócrino e imune) desempenham funções-chave na coordenação intersistêmica e no controle de respostas interativas/defensivas do organismo aos estímulos internos e externos. As teorias neuroendócrina e neuroendócrina-imunológica, descritas a seguir, consideram que a desregulação de funções exercidas por esses sistemas estão relacionadas ao envelhecimento. A terceira teoria é a do ritmo/velocidade da vida, que associa o envelhecimento ao dispêndio de energia.

### Neuroendócrina

A teoria neuroendócrina tem como postulado que o envelhecimento resulta de modificações que ocorrem em funções neurais e endócrinas. Essas funções buscam manter o organismo em um estado “ótimo” para a reprodução e para a sobrevivência, sendo essenciais na coordenação da comunicação intersistêmica e no controle das respostas dos sistemas fisiológicos aos estímulos ambientais.

Segundo Weinert e Timiras<sup>3</sup>, as mudanças no sistema neuroendócrino não afetam, de maneira seletiva, os neurônios e os hormônios que regulam somente as funções evolutivas; mas influenciam também as funções que controlam a sobrevivência por mecanismos de adaptação ao estresse. Dessa forma, considera-se que a duração da vida é regulada por “sistemas biológicos” e controlada, em estágios sequenciais, por sinais nervosos e endócrinos.

Um princípio dessa teoria é de que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal funciona como um sistema regulador. Observando as contínuas mudanças ambientais, esse sistema reúne os ajustes para a homeostase e sinaliza o início e o término de cada estágio da vida<sup>15</sup>. A integração das respostas aos estímulos ambientais é feita pelo hipotálamo, a partir de informações provenientes de outras estruturas do SNC, principalmente córtex

cerebral, sistema límbico e formação reticular.

O hipotálamo regula várias funções, destacando-se três<sup>15</sup>: (1) as funções viscerais da divisão simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA); (2) os comportamentos de medo, fome e atividade sexual; (3) as funções endócrinas como a síntese e a secreção de hormônios tróficos, os quais estimulam ou inibem a liberação dos hormônios hipofisários.

Em resposta aos sinais do hipotálamo, a hipófise sintetiza e secreta hormônios que regulam funções importantes do corpo. A regulação da hipófise ocorre por meio da liberação hormonal como o hormônio do crescimento (GH), a ocitocina e a vasopressina ou, ainda, por estímulo de glândulas endócrinas como a tireoide, as suprarrenais e as gônadas.

Os principais hormônios da medula adrenal são a adrenalina e noradrenalina, catecolaminas que atuam como neurotransmissores da divisão simpática do SNA e respondem aos estresses internos e externos por ajustes em vários sistemas. No sistema circulatório, por exemplo, há ajustes nas variações da pressão arterial. No metabolismo, há ajustes para facilitar a utilização dos carboidratos e dos lipídios com o objetivo de produzir energia<sup>3</sup>.

Udelsman *et al.*<sup>50</sup> explicam que o envelhecimento resulta da redução da competência adaptativa ao estresse, pois ocorreria uma diminuição da resposta simpática causada por três modificações: (1) diminuição do número de receptores de catecolaminas nos tecidos-alvo periféricos; (2) declínio nas *heat shock proteins* (proteínas de choque térmico), que aumentam a resistência ao estresse em várias espécies, inclusive a humana; (3) diminuição da competência das catecolaminas para induzir a produção dessas proteínas.

Os hormônios do córtex adrenal são importantes para algumas características sexuais secundárias; os glicocorticoides, para a regulação do metabolismo lipídico, proteico e dos carboidratos e, ainda, os mineralocorticoides para a água e os eletrólitos. Os glicocorticoides e os hormônios esteroides ovarianos e testiculares são regulados pelo *feedback* positivo e negativo entre os hormônios-alvo e o controle central, sendo este último feito pela hipófise e pelo hipotálamo.

Com o envelhecimento e em resposta ao estresse contínuo, os mecanismos de *feedback* poderiam apresentar déficits. Além disso, os glicocorticoides poderiam tornar-se tóxicos para alguns neurônios e provocar uma ruptura no controle do *feedback* e na característica cíclica dos hormônios<sup>3</sup>. Esse desajuste no *feedback* do sistema neuroendócrino resultaria em algumas alterações características da senescência.

### Neuroendócrina-imunológica

Parece não haver contestação sobre a interação e a integração dos sistemas neuroendócrino e imune na hierarquia da regulação multissistêmica, em todos os estágios da vida. Segundo Weinert e Timiras<sup>3</sup>, essa interação ocorre por meio de:

- . Neuropeptídeos e citocinas do sistema imune, que atuam como mediadores na comunicação intraimune e na comunicação entre os sistemas neuroendócrino e imune.

- . Vários hormônios secretados na porção posterior da hipófise (vasopressina) e na porção anterior (***Thyroid stimulating hormone***-TSH [hormônio estimulador da tireóide], prolactina, adrenocorticotrofina e GH), que controlam funções imunes importantes.

- . Ação recíproca das citocinas sobre as funções neuroendócrinas. A interleucina 1 (IL-1), por exemplo, ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a estimular a secreção dos hormônios adrenocorticotróficos. A IL-1 pode agir também na liberação de outros hormônios hipofisários, como TSH, GH, prolactina e hormônio luteinizante.

Paralelamente às interações neuroendócrinas, o sistema imune tem outras funções essenciais, destacando-se o controle e a destruição de microorganismos e de substâncias estranhas ao hospedeiro.

A teoria neuroendócrina-imunológica baseia-se em duas premissas referentes ao envelhecimento<sup>15</sup>: (1) há declínio da capacidade funcional do sistema imune, conforme é evidenciado por resposta mitogênica diminuída das células T e por resistência reduzida às infecções; (2) ocorre aumento da propriedade autoimune (elevação de anticorpos séricos).

As respostas imunes são diferenciadas pela idade. O timo é um órgão do sistema imune envolvido na seleção e na maturação das células T e na produção de hormônios peptídeos. Esse órgão atinge o volume máximo, alcançando o pico de sua função durante a puberdade. Depois, o timo entra em involução e reduz, de maneira progressiva, a produção de células T maduras e de hormônios. Se essa modificação for considerada um sinal de imunossenescência precoce, observa-se uma troca entre a utilidade diminuída do timo e o custo da manutenção do órgão, pois o repertório de células T já foi organizado<sup>51</sup>. Franceschi *et al.*<sup>52</sup> argumentam, no entanto, que essa interpretação estaria equivocada porque outras funções, como a atividade de vários tipos de linfócitos e do sistema de complemento, estão bem preservadas em indivíduos centenários saudáveis.

O envelhecimento saudável depende da manutenção da capacidade funcional e da plasticidade. É necessário também que ocorra a indução de respostas compensatórias pela nutrição e prática de exercícios físicos. Segundo Troen<sup>15</sup>, a sensibilidade à insulina pelo tecido-alvo periférico, mediada por sinais neuroendócrinos e imunes, é um exemplo de plasticidade funcional. Mesmo estando diminuída na idade avançada, essa sensibilidade pode ser melhorada pela restrição calórica.

A imunossenescência é caracterizada por resistência diminuída às doenças infecciosas, diminuição da proteção contra o câncer e redução da competência de autorreconhecimento, como ocorre nas doenças autoimunes<sup>52</sup>. Porém, a hipótese de que o envelhecimento é causado pela desregulação do sistema imune ainda não foi confirmada, pois mesmo na idade avançada persiste a plasticidade dos sistemas neuroendócrino e imune<sup>3</sup>.

### Ritmo/velocidade da vida

Proposta por Pearl em 1928, a teoria do ritmo da vida considera que o consumo de energia representa uma limitação na longevidade, pois a geração de espécies reativas de oxigênio está envolvida na senescência celular<sup>53</sup>.

A sustentação empírica para essa teoria baseia-se na alteração da taxa metabólica dos poiquilotermos. Esses animais apresentam elevação da taxa respiratória com o aumento da temperatura. Experimentalmente, foi demonstrado que a longevidade dos poiquilotermos apresenta relação inversa com a temperatura ou com a intensidade da atividade física que eles realizam em uma temperatura específica<sup>4</sup>.

Austad<sup>4</sup> explica que a teoria do ritmo da vida tem sido rejeitada com base nos seguintes resultados empíricos: (1) nem todas as alterações na taxa metabólica alteram a longevidade; (2) a diminuição de ingestão calórica em roedores afeta a velocidade do envelhecimento, sem que haja redução da taxa metabólica global específica do animal; (3) a diminuição experimental de dispêndio de energia não afeta a longevidade.

### Considerações finais

As teorias biológicas explicam algumas características do envelhecimento, mas os múltiplos mecanismos envolvidos no processo ainda não são completamente conhecidos. A dimensão reducionista das técnicas experimentais indica a

seleção de mecanismos específicos para os estudos. O desenvolvimento de muitas “teorias” parece advir da tendência competitiva dos pesquisadores em relação às diferentes hipóteses. Os avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento já possibilitam a identificação de interações entre os processos; porém, os estudos científicos sobre o tema permitem a constatação de que a complexidade etiológica do fenômeno representa um desafio.

### Colaboradores

IN Teixeira trabalhou na concepção, no delineamento, na pesquisa e na redação do artigo. ME Guariento fez a revisão.

### Referências

- Balcombe N, Sinclair A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:835-849.
- Partridge L, Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? *Nature Rev Gen* 2002; 3:165-175.
- Weinert B, Timiras P. Invited review: theories of aging. *J Appl Physiol* 2003; 95:1706-1716.
- Austad S. Concepts and theories of aging. In: Masoro E, Austad S., eds. *Handbook of the Biology of Aging* 5<sup>th</sup> ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001. p. 3-22.
- Medvedev Z. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990; 65(3):375-398.
- Dufour E, Larsson N. Understanding aging: revealing order out of chaos. *Bioch Bioph Acta* 2004; 1658:122-132.
- Kirkwood T. Evolution of ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123:737-745.
- Mangel M. Complex adaptive systems, aging and longevity. *J Theor Biol* 2001; 213:559-571.
- Gavrilov L, Gavrilova N. Evolutionary theories of aging and longevity. *Sc World J* 2002; 2:339-356.
- Westendorp R, Kirkwood T. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 1998; 396:743-746.
- Kirkwood T. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120:437-447.
- Rattan S. Synthesis, modification, and turnover of proteins during aging. *Exp Gerontol* 1996; 31:33-47.
- Ryazanov A, Nefsky B. Protein turnover plays a key role in aging. *Mech Ageing Dev* 2002; 123:207-213.
- Gracy RW, Yuksel KU, Chapman ML, Cini JK, Jahani M, Lu HS *et al*. Impaired protein degradation may account for the accumulation of “abnormal” proteins in aging cells. In: Adelman R, Dekker E, editors. *Modern aging research, modification of proteins during aging*. New York: Alan R Liss; 1985. p. 1-18. *Apud* Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.
- Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.
- Vijg J. Somatic mutations and aging: a re-evaluation. *Mutation Res* 2000; 447:117-135.

17. Dani S. Mechanisms of aging: a survey. In: Dani S, Hori A, Walter G, eds. *Principles of neural aging*. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 5-17. *Apud* Wong, T. An old question revisited: current understanding of aging theories. *McGill J Med* 2001; 6:41-47.
18. Rattan S. DNA damage and repair during cellular aging. *Int Rev Cytol* 1989; 116:47-88.
19. Wong T. An old question revisited: current understanding of aging theories. *McGill J Med* 2001; 6:41-47.
20. Sidiropoulos M. Molecular mechanisms of aging: telomerase and cellular aging. *Univ Toronto Med J* 2005; 83(1):17-18.
21. Blackburn E. Telomere states and cell fates. *Nature* 2000; 408:53-56.
22. Harley C, Futcher A, Greider C. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458-60.
23. Burgoine, K. Behaviour of cells and their telomere lengths. Imperial College, London, 2005 [acessado 2006 maio]. Disponível em: <http://dragon.zoo.utoronto.ca/~B03T0501A/index.htm>
24. Bodnar AG, Oullette M, Folkis M, Holt SE, Chiu C-P, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 16(279):334-335.
25. Cristofalo V, Allen R, Pignolo R, Martin B, Beck J. Relationship between donor age and the replicative life-span of human cells in culture: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:10614-10619.
26. Dimri G, Lee X, Basile G, Acosta M, Scout G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O, Peacocke M, Campisi J. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:9363-9367.
27. Promislow D. On size and survival: progress and pitfalls in the allometry of life span. *J Gerontol* 1993; 48:B115-B123.
28. Faragher R, Kill I, Hunter J, Pope F, Tannock C, Shall S. The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:12030-12034.
29. Schulz V, Zakian V, Ogburn C, McKay J, Jarzewicz A, Edland S, Martin G. Accelerated loss of telomeric repeats may not explain accelerated replicative decline of Werner syndrome cells. *Hum Genet* 1996; 97:750-754.
30. Johnson F, Sinclair D, Guarente L. Molecular biology of aging review. *Cell* 1999; 96:291-302.
31. Greider C, Blackburn E. Telomeres, telomerase and cancer. *Sci Am* 1996; 2:92-97.
32. Wood R. DNA repair in eukaryotes. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:135-167.
33. Beckman K, Ames B. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78:547-581.
34. Lambeth J. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Imm* 2004; 4:181-189.
35. Balaban R, Nemoto S, Finkel T. Review mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120:483-495.
36. McCarroll SA, Murphy CT, Zou S, Pletcher SD, Chin C-S, Jan YN, Kenyon C, Bargmann C, Li H. Comparing genomic expression patterns across species identifies shared transcriptional profile in aging. *Nat Genet* 2004; 36:197-204.
37. Wautier J, Guillausseau P. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab (Paris)* 2001; 27:535-542.
38. Bjorksten J. Cross linkage and the aging process. In: Rothstein M, editor. *Theoretical aspects of aging*. New York: Academic Press; 1974. p. 43-60. *Apud* Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.
39. Kohn R. Aging of animals: possible mechanisms. In: Kohn R, editor. *Principles of mammalian aging*. Englewood Cliffs (NJ): Prentice-Hall; 1978. *Apud* Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.
40. Gafni A. Protein structure and turnover. In: Masoro E, Austad S., eds. *Handbook of the biology of aging* 5<sup>th</sup> ed. San Diego, CA: Academic Press, 2001; p. 59-83.
41. Lockshin R, Zakeri Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:545-550.
42. Green D, Reed J. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312.
43. Lee C, Weindruch R, Aiken J. Age-associated alteration of the mitochondrial genome. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:1259-1269.
44. Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, Li P, Li B, Nitahara JA, Chapnick S, Reiss K, Olivetti G, Anversa P. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996; 271:H1215-H1228.
45. Olivetti G, Giordana M, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1068-1079.
46. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neur* 2005; 28:377-401.
47. Pollack M, Leeuwenburgh C. Apoptosis and aging: role of the mitochondria. *J Gerontol Biol Sc* 2001; 56A(11):B475-B482.
48. Duke R, Ojcius D, Young J. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275:80-87.
49. Warner H, Hodes R, Pocinki K. What does cell death have to do with aging? *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1140-1146.
50. Udelsman R, Blake M, Stagg C, Li D, Putney D, Holbrook N. Vascular heat shock protein expression in response to stress: endocrine and autonomic regulation of this age-dependent response. *J Clin Inv* 1993; 91:465-473.
51. George A, Ritter M. Thymic involution with aging: obsolescence or good housekeeping? *Imm Today* 1996; 17:267-272.
52. Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, Paolisso G, Yashin A, Monti D, De Benedictis G. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol* 2000; 35:879-896.
53. Sohal R, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996; 273:59-63.

Artigo apresentado em 30/03/2007

Aprovado em 11/06/2008

Versão final apresentada em 11/08/2010