

MEMÓRIAS
DA
ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE
LISBOA

CLASSE DE CIÊNCIAS

TOMO XLVII
Volume 1

Nutrição e Envelhecimento
O papel do equilíbrio metabólico
no envelhecimento

CECÍLIA LEÃO



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

LISBOA • 2020

Nutrição e Envelhecimento

O papel do equilíbrio metabólico no envelhecimento

CECÍLIA LEÃO¹

INTRODUÇÃO E ENQUADRAMENTO DO TEMA

As sociedades atuais estão particularmente vinculadas a um aumento contínuo e persistente do número de idosos, refletindo os avanços científicos em áreas como a biologia, a medicina, a nutrição e a tecnologia. Em sintonia, numa visão retrospectiva, a expectativa de vida ao nascer duplicou em menos de cem anos, sendo a estimativa de 2006, para um número elevado de países incluindo Portugal, de 70 – 80 anos para os nascidos entre 2005 e 2010. Do mesmo modo, na viragem do século, presenciou-se um aumento exponencial do grupo etário referente aos centenários. Em 1990, no mundo, registaram-se cerca de 95 000 centenários; em 2015 este número chegou aos 451 000. Portugal não é exceção, onde se registou uma estimativa de 1 526 centenários nos censos de 2011.

Na presente comunicação, subordinada ao tema *Nutrição e envelhecimento: o papel do equilíbrio metabólico no envelhecimento*, após uma abordagem sucinta sobre o envelhecimento biológico e os diferentes organismos modelo utilizados no seu estudo, prossegue-se com a apresentação de resultados sobre o papel do equilíbrio metabólico no envelhecimento obtidos com a levedura *Saccharomyces cerevisiae* como organismo modelo eucarionte, terminando com breves considerações sobre estudos realizados com humanos, com referência centrada nos contributos dos centenários (*Lessons from centenarians*).

*

ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO E OS DIFERENTES MODELOS BIOLÓGICOS NO ESTUDO DA LONGEVIDADE

Numa perspetiva global, o envelhecimento biológico é consensualmente aceite pela comunidade científica, como um processo biológico complexo e multifactorial, no qual ocorrem alterações a diferentes níveis – molecular, celular e de órgão – que resultam numa progressiva e inevitável diminuição da capacidade do organismo responder apropriadamente a fatores de *stress* internos e/ou externos.

Muitos dos processos básicos da vida, particularmente a nível celular, são semelhantes na maioria ou em todos os seres vivos. Tal tem proporcionado a seleção de organismos para fins de investigação científica, como modelos biológicos para obtenção de conhecimento com aplicação nos humanos, revelando-se de extrema relevância na elucidação de processos biológicos, nomeadamente na elucidação de mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao envelhecimento biológico nos humanos. A utilização destes organismos modelo, em número restrito, obedece a requisitos específicos de seleção e de

¹ Escola de Medicina, Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde – ICVS, Universidade do Minho – UM

manipulação experimental, devidamente regulada, quer ao nível biológico, quer bioético. Estes modelos biológicos, que vão desde organismos unicelulares (microrganismos) até aos pluricelulares (invertebrados e vertebrados), partilham entre si perfis biológicos e de respostas celulares e moleculares a diversos fatores semelhantes em muitos aspetos nos humanos, oferecendo várias vantagens nos estudos laboratoriais, tais como: dimensões geralmente pequenas, tempos de vida curtos, facilidade de manipulação em ambiente controlado e minimização da variação genética, revelando-se, de um modo geral, experimentalmente atraentes (no caso do envelhecimento biológico, fatores que podem afetar a longevidade podem ser manipulados experimentalmente).

A título de exemplo, vejamos o que se passa em termos de homologia de proteínas entre alguns dos representantes dos modelos mais comumente utilizados, comparativamente com mamíferos, incluindo os humanos.

- Levedura (*Saccharomyces cerevisiae*): cerca de 38% das proteínas são semelhantes às proteínas de mamíferos.
- Nemátode (*Caenorhabditis elegans*): cerca de 33% das proteínas são semelhantes às dos mamíferos.
- Mosquinha do vinagre (*Drosophila melanogaster*): cerca de 60% das proteínas humanas descritas como implicadas em doenças são equivalentes.
- Ratinho: mais de 90% das proteínas semelhantes a proteínas humanas.

Entre as intervenções que modificam o envelhecimento e a longevidade – para as quais concorre uma multiplicidade de fatores biológicos, genéticos, sociais, ambientais, psicológicos e culturais – destaca-se a manipulação nutricional restrição dietética / restrição calórica. A longevidade é modulada por uma rede de vias de sinalização sensíveis a diferentes nutrientes, as quais são conservadas desde os organismos mais simples, incluindo a levedura, até aos organismos superiores, invertebrados e vertebrados. No enquadramento desta visão científica, a identificação de nutrientes específicos de regimes dietéticos e o seu equilíbrio, bem como o modo como estes interatuam com os diferentes genes e vias de sinalização nutricional, mostraram ser etapas decisivas para a definição de intervenções que promovam o tempo de vida saudável. No contexto desta temática, apresentam-se de seguida alguns dos principais resultados de estudos recentes sobre longevidade celular realizados com a levedura *S. cerevisiae*, com potencial impacto na compreensão do processo do envelhecimento celular nos humanos.

RESTRIÇÃO DIETÉTICA E O ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO: O PAPEL DA FONTE DE CARBONO E DA FONTE DE AZOTO NA LONGEVIDADE DA LEVEDURA *S. CEREVISIAE*

A levedura *S. cerevisiae*, comumente conhecida como fermento de pão, destaca-se como modelo de organismo unicelular eucarionte, constituindo-se como protagonista de um vastíssimo número de estudos fisiológicos, celulares e moleculares, designadamente em aspetos distintos da longevidade. Este organismo, para além das vantagens atrás referidas de manipulação laboratorial em investigação científica, tem sido decisivo na elucidação de mecanismos bioquímicos e moleculares, muito em particular a partir de 1996, altura em que surge como o primeiro organismo eucarionte com o seu genoma completamente sequenciado.

Os resultados que se seguem reportam a estudos recentes sobre o papel da fonte de carbono e da fonte de azoto na longevidade de *S. cerevisiae*¹⁾. Nestes ensaios, procurou-se avaliar a resposta da levedura, em termos de crescimento e morte celular, manipulando a composição e o tipo de nutrientes presentes no meio de cultura, designadamente da fonte de carbono e da fonte de azoto, sendo a longevidade da levedura expressa pelo parâmetro tempo de vida cronológico (*Chronological Life Span* – CLS) de células em fase estacionária, após a exaustão no meio de cultura de nutrientes, designadamente da fonte de carbono e/ou de azoto.

Os resultados destes estudos, no seu conjunto, são consistentes com a hipótese de que o aumento da longevidade, expressa pelo parâmetro CLS, depende da concentração inicial dos nutrientes presentes no meio de cultura, designadamente da fonte de azoto (aminoácidos ou amónio) e da fonte de carbono (glucose). Segue-se um resumo descritivo-interpretativo dos resultados recentemente publicados¹⁾ no âmbito desta temática.

Efeito da concentração da fonte de azoto (amónio ou aminoácidos) no CLS da levedura e a sua dependência da concentração de glucose no meio de cultura.

- Condições de restrição calórica (concentração baixa de glucose 0,5%) conduzem ao aumento do CLS, comparativamente com os valores obtidos na ausência de restrição calórica (concentração elevada de glucose, 2% ou superior).
- A ausência de restrição calórica conduz a uma diminuição do CLS com o aumento da concentração da fonte azoto no meio de cultura.
- Condições de restrição calórica levam ao aumento do CLS que depende do balanço entre a concentração da fonte de azoto e a concentração da glucose no meio de cultura.

Em concordância com os dados atrás referidos, o padrão de resposta da levedura às variáveis nutricionais em estudo pode ser expresso, resumidamente, nos seguintes termos: o aumento da longevidade de *S. cerevisiae*, expressa pelo parâmetro CLS, (i) depende da concentração inicial da fonte de azoto e da fonte de carbono no meio de cultura; (ii) só ocorre quando no meio não há nutrientes limitantes do consumo da glucose e do azoto; (iii) pode ocorrer por restrição do azoto, mesmo em condições de concentrações elevadas de glucose associada, quer à fermentação da glucose, quer à respiração do etanol.

Em paralelo, os estudos realizados com organismos modelo pluricelulares (invertebrados e vertebrados) apontam no mesmo sentido, identificando o equilíbrio entre fonte de carbono / fonte de azoto, independentemente do processo metabólico ativo, como um fator determinante na modulação da longevidade, desde que não existam limitações de outros nutrientes^{2), 3) e 4)}.

ENVELHECIMENTO NOS HUMANOS, COMO PODE SER ESTUDADO?

Nos humanos, os estudos sobre o envelhecimento biológico são complexos e difíceis, devido, entre outros fatores, (i) à longa duração (*long lifespan*); (ii) à variabilidade genética; (iii) à variabilidade ambiental e (iv) às questões complexas de natureza ética associadas aos estudos. As principais contribuições têm por base o que podemos aprender com os centenários (*Lessons from Centenarians*). De acordo com os

resultados reportados na literatura ⁵⁾ e no contexto do tema da presente comunicação, sobressaem os seguintes aspetos:

- A longevidade, enquanto peculiaridade complexa de história de vida, compartilha uma relação ontogenética com outros aspetos quantitativos e varia entre indivíduos, famílias e populações.
- Cerca de um terço da variação fenotípica associada à característica é devida a fatores genéticos, e o restante é influenciado por fatores epigenéticos e ambientais.
- Entre os fatores genéticos, certos genótipos/alelos, conhecidos por influenciar a longevidade, são enriquecidos entre os centenários (por exemplo, Apo C3-CC; FOXO3a-T; CETP-VV; AdipoQ-del /; TSHr-G e IGFr).

Como nota final, regista-se a necessidade de prosseguir no futuro com estudos de análise comparativa da longevidade entre indivíduos com expectativa de vida normal e centenários, juntamente com estudos de ecologia populacional e biologia evolutiva, os quais não só contribuirão para o incremento do nosso conhecimento sobre os mecanismos biológicos subjacentes à longevidade humana, mas também para o indispensável conhecimento mais profundo sobre a possibilidade de extensão da vida saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) J. Santos *et al.*, "Dietary restriction and nutrient balance in aging". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016; article ID 4010357, pp. 10.
- 2) Fanson BG *et al.*, "Nutrients, not caloric restriction, extend lifespan in Queensland fruit flies (*Bactrocera tryoni*)". *Aging Cell*. 2009; 8(5):514-23.
- 3) Levine ME *et al.*, "Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population". *Cell Metab.* 2014; 19(3):407-17.
- 4) Solon-Biet SM *et al.*, "The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice". *Cell Metab.* 2014 19(3):418-30.
- 5) Diddahally Govindaraju *et al.*, "Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians". *Appl Transl Genom.* 2015. Volume 4, pp. 23-32.

(COMUNICAÇÃO APRESENTADA À CLASSE DE CIÊNCIAS
NA SESSÃO DE 21 DE SETEMBRO DE 2017)