Conectando telômeros e o envelhecimento: é possível viver para sempre?

Jordana Inácio Nascimento-Oliveira

Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Genética), Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP

Autor para correspondência - jordana.oliveira@unesp.br

Todos os eucariotos (protozoários, fungos, plantas e animais) têm genomas constituídos por cromossomos lineares com uma porção chamada de telômero em suas extremidades. Os telômeros possuem diversas funções, dentre elas proteger a integridade dos cromossomos ao evitar que as extremidades se unam umas às outras; também estão associados ao processo de envelhecimento, pois ao longo da vida do indivíduo os telômeros vão se encurtando e diminuindo a capacidade das células se dividirem e, por isso, muita gente imagina que seria ótimo se os cientistas desenvolvessem um remédio para que nossos telômeros nunca mais se encurtassem e pudéssemos, assim, adiar o envelhecimento. Mas será mesmo que apenas os telômeros são responsáveis pelo processo de envelhecimento? Qual a importância deles para a saúde da célula? O que aconteceria se pudéssemos ter telômeros longos, sem perda de tamanho, por toda a vida? Seríamos imortais?

CONHECENDO OS TELÔMEROS

Os telômeros exercem, para os cromossomos, a mesma função que as pontas de plástico têm nos cadarços de tênis. É assim que a pesquisadora Elizabeth Blackburn descreve a função dos telômeros (ver a Figura 1, sobre a história dos telômeros); sem as pontas reforçadas, os cadarços desfiam e se perdem ao longo do tempo, como ocorreria com os cromossomos se não tivessem estruturas especializadas em suas extremidades para os protegerem.

A palavra telômero deriva dos termos grego *telos*, que significa extremidade, e *meros*, que significa parte. Telômeros são estruturas da cromatina presentes nas extremidades dos cromossomos lineares compostas por DNA repetitivo telomérico e proteínas características do telômero. Atualmente os cientistas sabem que os telômeros desempenham três funções principais: (1) impedir que enzimas presentes no núcleo degradem as extremidades das moléculas de DNA dos cromossomos; (2) garantir a estabilidade dos cromossomos lineares, evitando fusões terminais entre eles; (3) compensar a perda de nucleotídeos do DNA da extremidade do cromossomo que ocorre a cada ciclo de replicação do material genético, como detalhado a seguir.

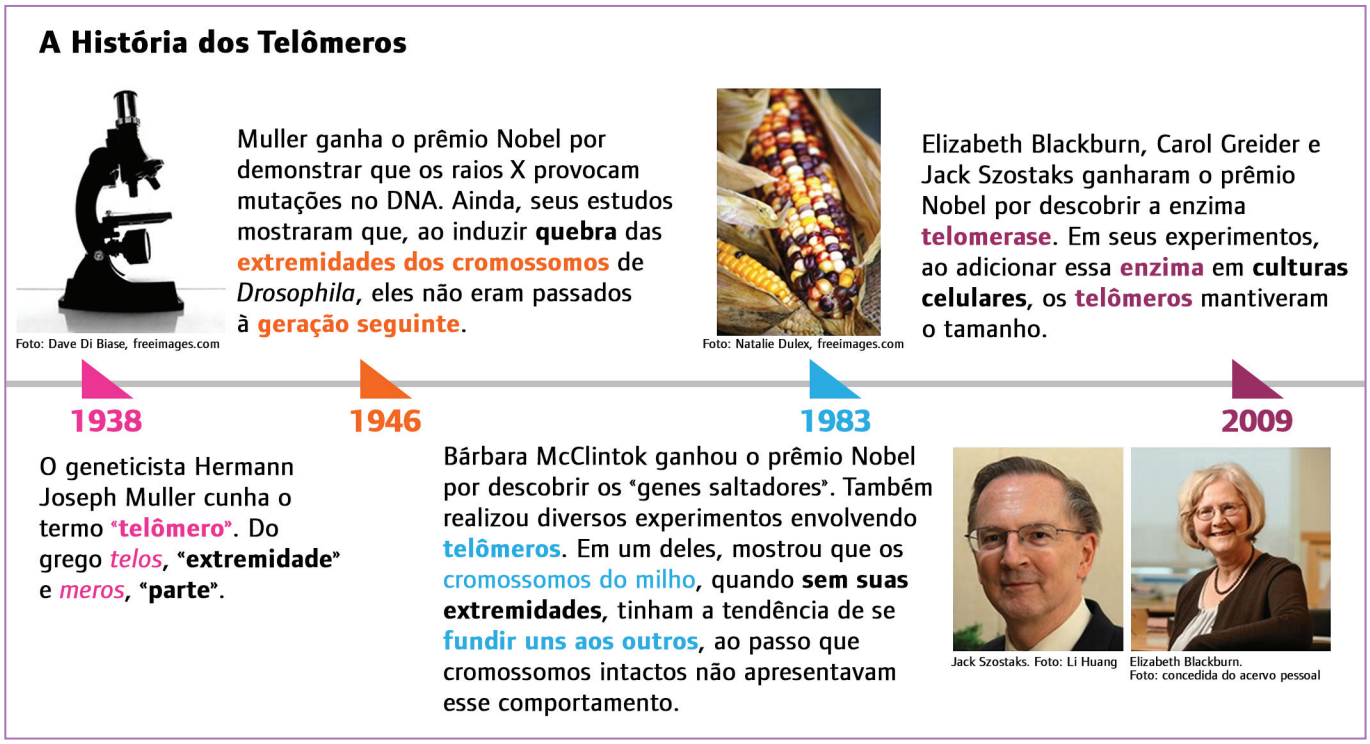


Figura 1.
Ao longo dos anos, os cientistas reuniram evidências que apoiavam a ideia de que os cromossomos tinham estruturas especializadas em suas extremidades e, por meio de diversos experimentos, o conhecimento sobre os telômeros foi sendo enriquecido.

Os telômeros são formados por uma sequência específica de nucleotídeos repetida centenas ou milhares de vezes (Figura 1). Em diversos vertebrados, a sequência telomérica é TTAGGG, e o número de repetições varia de acordo com o tipo celular e a idade do indivíduo. É possível visualizar os telômeros ao microscópio por meio da hibridação *in situ* fluorescente (Figura 2). A análise evidencia que o comprimento dos telômeros, ou seja, o número de repetições da sequência telomérica, é variável não apenas entre diferentes células, mas também entre diferentes cromossomos de uma mesma célula e mesmo entre braço curto e braço longo do mesmo cromossomo (Figura 2). Por exemplo, em células somáticas, que são as células que constituem os nossos tecidos, o número de repetições varia de 500 a 3.000, diminuindo aos poucos a cada processo de divisão celular. A repetição por centenas a milhares de vezes da sequência telomérica permite que os telômeros possam desempenhar a função de manter a estabilidade dos cromossomos eucarióticos ao longo das divisões celulares (funções 1 e 2).

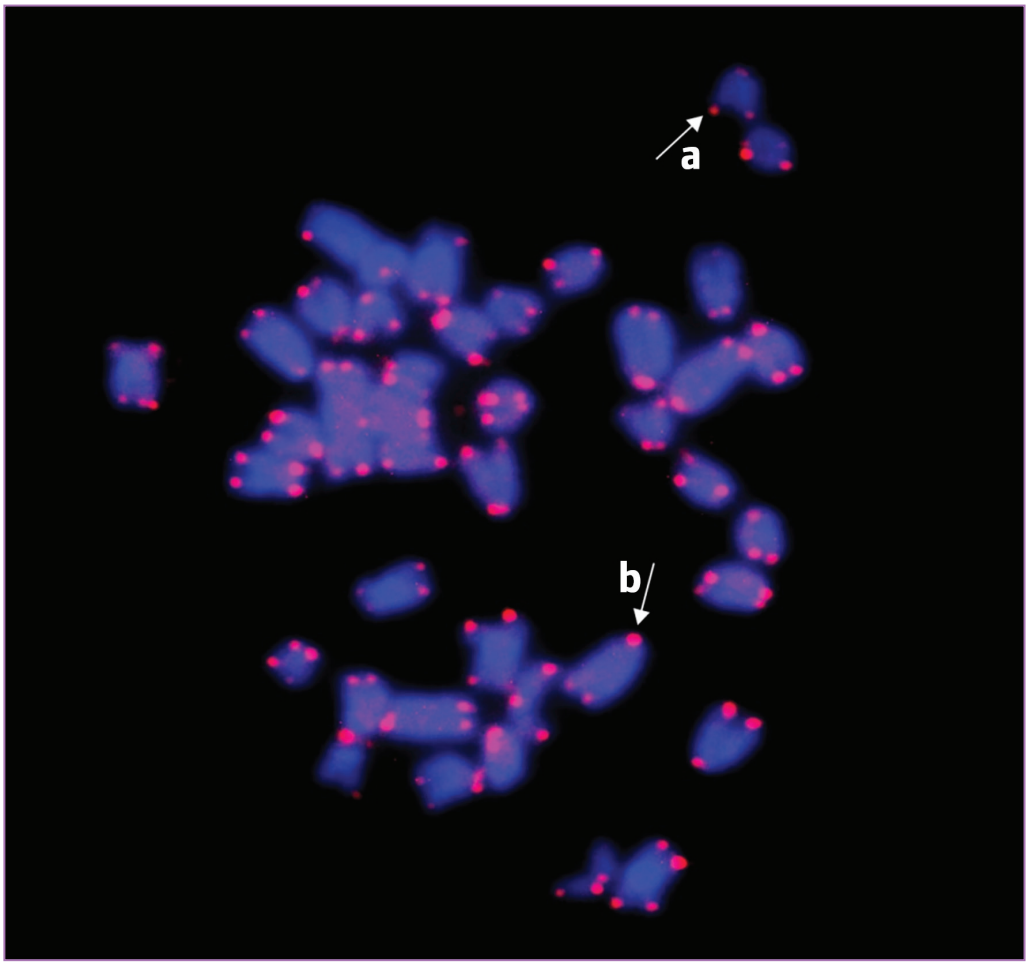


Figura 2.
Cromossomos metafásicos de peixe *Brachyhypoponus beebei*, submetidos à hibridização *in situ* com uma sonda de telômero, marcada com fluorocromos. A técnica utiliza um corante fluorescente azul que se liga ao DNA, possibilitando a visualização dos cromossomos. Os telômeros são visualizados como pontos vermelhos nas extremidades dos cromossomos, onde a sonda correspondente à sequência de telômero foi hibridizada ao DNA. A visualização dos telômeros é possível graças ao grande número de repetições da sequência da região telomérica. As setas "a" e "b" apontam dois cromossomos com comprimentos de telômeros diferentes. Em "a", uma marcação mais discreta, sinalizando um telômero com menor número de repetições. Fonte: foto cedida pelo pesquisador Adauto Cardoso.

POR QUE A REPLICAÇÃO DO DNA ENCURTA OS TELÔMEROS?

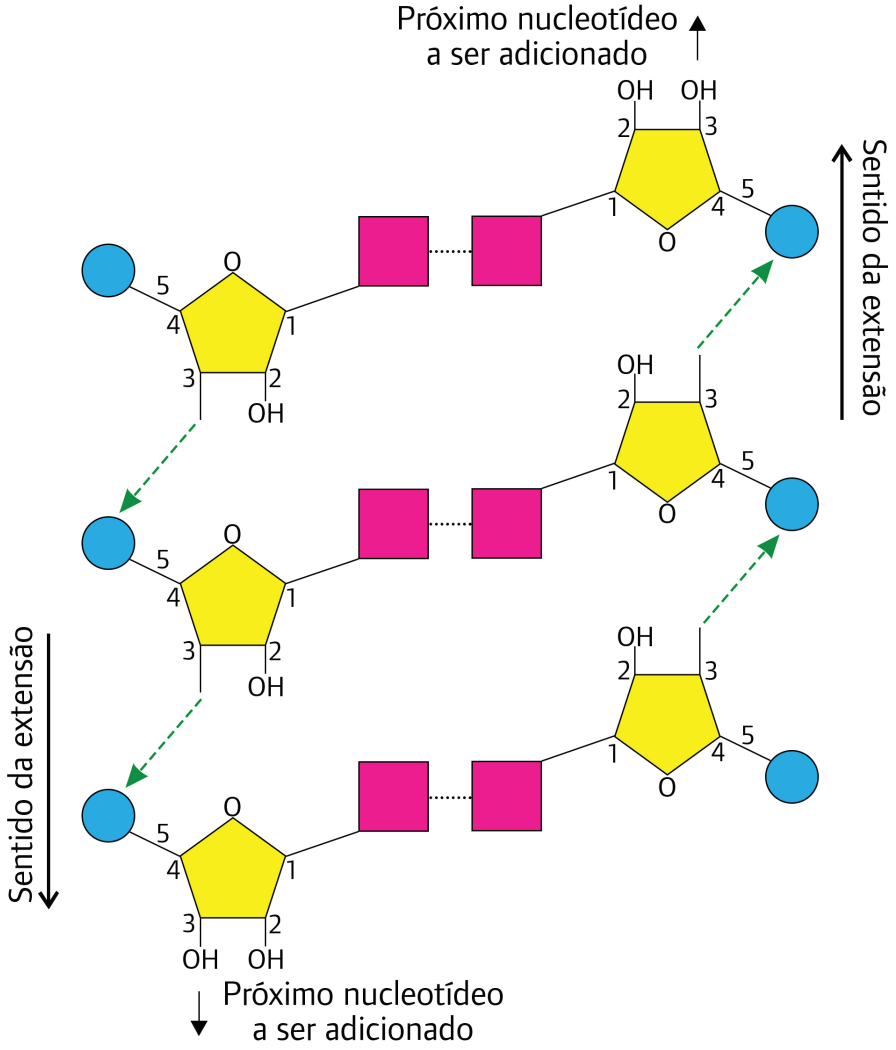
A molécula de DNA é uma dupla-fita, sendo que as duas fitas são ditas antiparalelas, ou seja, uma fita tem orientação 5' → 3' e a outra 3' → 5' (Figura 3). Para o processo de replicação da molécula ocorrer, as duas fitas servirão de molde para a síntese de novas cadeias de DNA. Nos cromossomos lineares dos eucariotos, a replicação inicia-se com a abertura da dupla-fita do DNA em diversos pontos. As aberturas dão origem às forquilhas de replicação, onde a síntese das novas fitas complementares ocorrerá com o auxílio de diversas enzimas. A enzima **Polimerase do DNA** é responsável pela adição dos nucleotídeos na nova cadeia de DNA. No entanto, a enzima consegue realizar a síntese apenas no sentido 5' → 3', dessa forma, a síntese das duas fitas novas ocorre de maneira diferente. Em uma das fitas que serve como molde, a que tem sentido 3' → 5', uma sequência de RNA complementar, chamada *primer*, é adicionada para que haja a disponibilidade de uma extremidade 3'OH, a partir da qual a Polimerase do DNA é capaz de iniciar a extensão da nova cadeia, no sentido 5' → 3'. Nessa fita, chamada de fita *leading*, a síntese ocorre de maneira contínua, até o final. Para resolver o problema da orientação na outra fita molde, com orientação antiparalela, *primers* são adicionados em intervalos ao longo do processo de deslocamento da forquilha de replicação. A partir de tais *primers*, a Polimerase do DNA realizará a síntese de forma descontínua de cada fragmento, mas sempre no sentido de 5' para 3', a partir da extremidade 3' de um *primer* até o *primer* do próximo fragmento. Esses trechos recém-replicados da fita des-

Polimerase do DNA – A polimerase do DNA é uma das enzimas fundamentais na replicação do DNA dos procariotos e dos eucariotos. A enzima acrescenta nucleotídeos complementares aos das fitas da cadeia de DNA molde, a ser duplicada. A síntese da nova cadeia pela polimerase começa a partir de um segmento iniciador de RNA (*primer*).

contínua (ou *lagging*) são chamados Fragmentos de Okazaki (Figura 4A). Ao final da replicação, as sequências de *primers*, tanto na fita *leading*, como na fita *lagging*, serão removidos por uma enzima chamada RNAse H. Os espaços gerados pela remoção dos *primers* serão preenchidos por uma outra enzima Polimerase do DNA, especializada em replicar o DNA nesses espaços e, em seguida, a enzima ligase realizará uma ligação fosfodiéster entre o último nucleotídeo adicionado pela Polimerase do DNA com o nucleotídeo adjacente, selando as descontinuidades das fitas.

Na fita *lagging*, no entanto, o espaço gerado pela remoção do *primer* no último dos fragmentos de Okazaki, localizado na extremidade do cromossomo, origina uma extremidade de fita simples. Nesse espaço, como não há um fragmento de Okazaki à frente, a po-

A estrutura do DNA



Pentose - os números correspondem aos carbonos do açúcar. No carbono 3' há um grupo hidroxila (OH) que fará parte da ligação fosfodiéster com o grupo fosfato do nucleotídeo seguinte. O carbono 5' faz parte da ligação com o grupo fosfato, portanto não está livre.

Base nitrogenada - pode ser uma Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) e Guanina (G). As bases entre uma fita e outra ligam-se por meio de pontes de hidrogênio.

Grupo fosfato se ligará ao grupo hidroxila da porção 3' do nucleotídeo anterior.

Figura 3.
A estrutura do DNA. A molécula de DNA é composta por duas fitas de nucleotídeos pareadas de forma antiparalela. Na figura estão representados 3 pares de nucleotídeos de uma dupla fita de DNA. As setas pretas e contínuas indicam o sentido de replicação do DNA. As setas verdes e tracejadas indicam o sentido da ligação fosfodiéster entre um nucleotídeo e o seu adjacente. Note-se que no nucleotídeo da esquerda, representando a fita contínua, a extremidade 3'OH está livre. Assim, a polimerase do DNA pode realizar a ligação entre este OH e o grupo fosfato de outro nucleotídeo, a direção de extensão é para baixo. Na fita antiparalela a ponta 3'OH livre está em sentindo contrário, fazendo com que o sentido de extensão da fita de DNA seja para cima nessa representação.

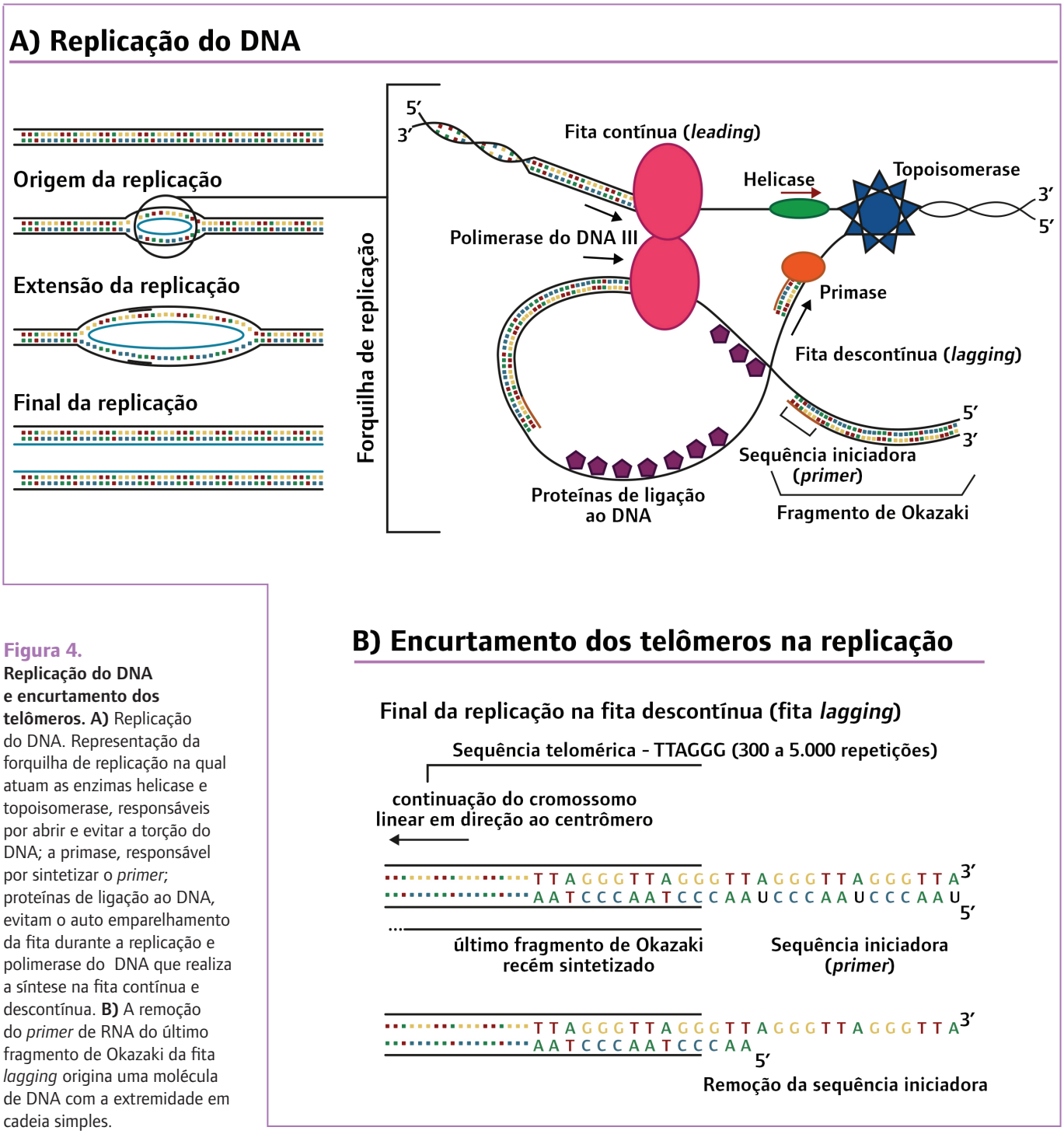


Figura 4.
Replicação do DNA e encurtamento dos telômeros. A) Replicação do DNA. Representação da forquilha de replicação na qual atuam as enzimas helicase e topoisomerase, responsáveis por abrir e evitar a torção do DNA; a primase, responsável por sintetizar o *primer*; proteínas de ligação ao DNA, evitam o auto emparelhamento da fita durante a replicação e polimerase do DNA que realiza a síntese na fita contínua e descontínua. **B)** A remoção do *primer* de RNA do último fragmento de Okazaki da fita *lagging* origina uma molécula de DNA com a extremidade em cadeia simples.

limerase do DNA não é capaz de completar o espaço deixado, pois não há extremidade 3' de um fragmento adjacente que permita a extensão da cadeia, daí a importância nas sequências dos telômeros. Uma vez que, a cada ciclo de replicação haverá a formação de uma ponta de fita simples, perdendo-se um pequeno fragmento de DNA, a cada ciclo de replicação, as repetições das sequências teloméricas serão perdidas, sem que isso acarrete a perda de sequências importantes para o funcionamento da célula. Dessa forma, a integridade da informação ao longo dos cromossomos é mantida (Figura 4). Devido às inúmeras repetições das sequências de telômeros, é possível que as células se multipliquem com encurtamento dos telômeros ao longo da vida do indivíduo, sem que os genes e as informações no restante do cromossomo sejam perdidos.

No entanto, os telômeros não se encurtam nas células germinativas, células cancerosas (ver próximo tópico) e células-tronco. As células germinativas são responsáveis por formar os gametas (nos animais, os espermatozoides e os ovócitos de machos e fêmeas, respectivamente) que, quando fecundados, iniciarão o desenvolvimento de um novo indivíduo, por isso a importância em se preservar o telômeros nesse tipo de célula, garantindo cromossomos intactos ao embrião que será formado. A compensação do encurtamento dos telômeros, a cada divisão celular, ocorre pela atividade realizada pela enzima telomerase (Figura 5). A telomerase é a enzima especializada em aumentar o número de cópias do DNA repetitivo do telômero. Além de uma estrutura proteica com atividade de **transcriptase reversa** a telomerase contém um molde de RNA complementar à sequência de DNA do telômero. A partir desse molde de RNA complementar, a enzima estende a extremidade da cadeia 3' do DNA usando como molde a sequência da molécula de RNA presente na telomerase. Esse processo permite a formação de um ou alguns fragmentos de Okazaki extras no próximo ciclo de replicação do DNA. Um *primer* é adicionado e ocorre síntese da cadeia complementar nessa extremidade pela Polimerase do DNA, como ocorre normalmente nos fragmentos de Okazaki. Ao final da síntese extra, o *primer* será removido, formando um trecho simples de DNA no segmento que foi estendido, preservando a sequência nucleotídica telomérica original, ou seja, recuperando cópias das sequências de DNA repetitivo telomérico perdidas (Figura 5).

Transcriptase reversa – enzima que sintetiza uma cópia de DNA a partir de uma molécula de RNA que lhe serve como molde. A transcriptase reversa converte RNA em cDNA, que é uma fita de DNA complementar à molécula de RNA. O cDNA pode servir de molde para a replicação da outra fita da molécula.

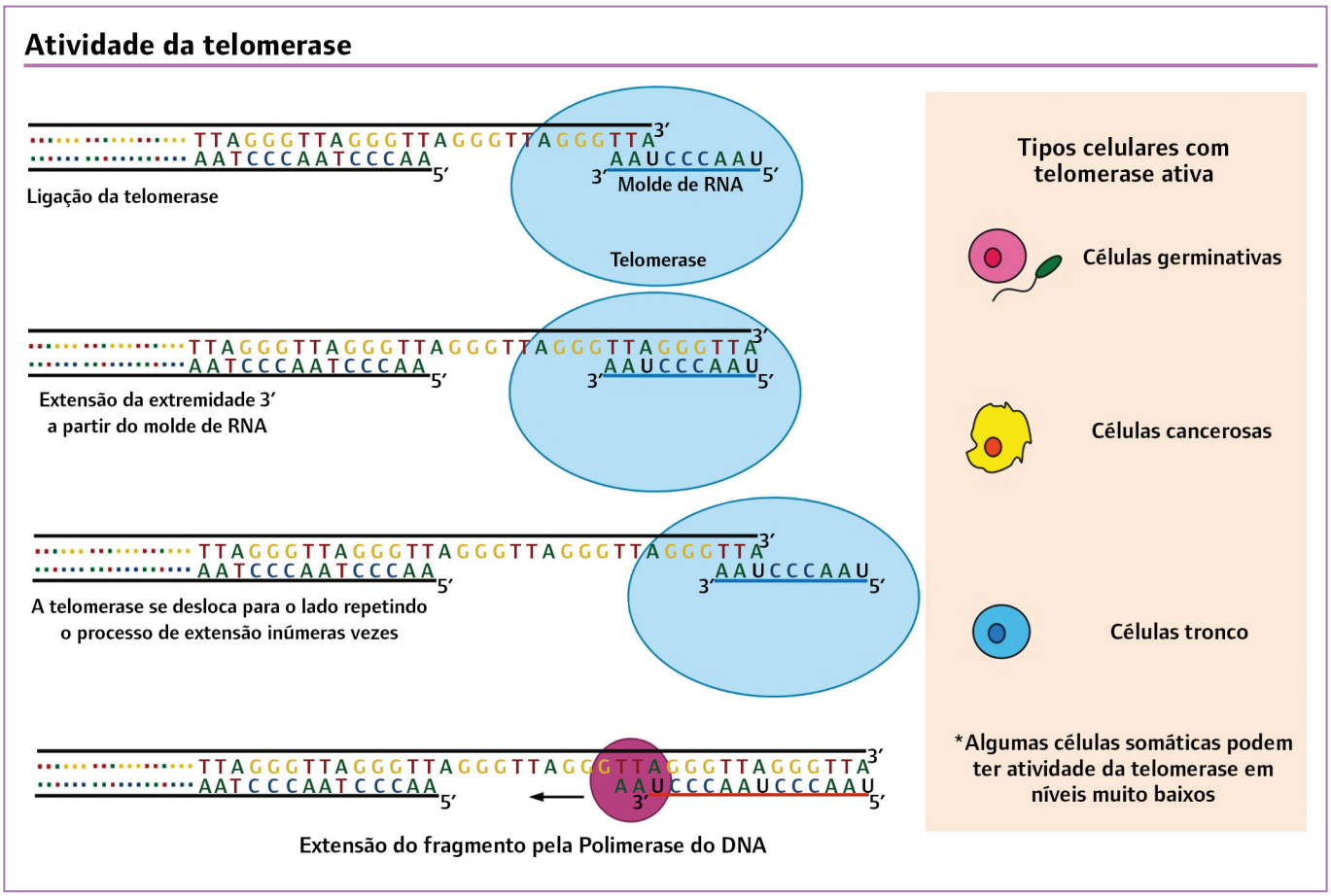


Figura 5.
Atividade da telomerase. Para estender os telômeros, a telomerase reconhece a sequência terminal de nucleotídeos da molécula que está sendo replicada. A partir de um molde de RNA complementar, que faz parte da telomerase, a enzima adiciona nucleotídeos à cadeia que é replicada de modo contínuo (*leading*). Após a síntese da cadeia complementar, a cadeia molde de RNA da telomerase, a telomerase desliza para o lado e repete o processo inúmeras vezes, adicionando várias cópias do DNA repetitivo telomérico.

TELÔMEROS, ENVELHECIMENTO, CÂNCER E OUTRAS DOENÇAS

Por que os telômeros são associados ao envelhecimento? Em estudos, utilizando-se cultura de células somáticas, observou-se que o número de divisões celulares até que se atinja a morte celular varia de 20 a 70 divisões, dependendo do tipo celular. Além disso, foi observado que em culturas celulares mais velhas, que já passaram por maior número de divisões, possuem telômeros mais curtos, ou seja, adicionando tais informações ao que se conhece do processo de replicação do DNA descrito acima, fica óbvio concluir que, ao longo da vida de um indivíduo, os telômeros encurtam, sendo que ao final da vida o indivíduo terá telômeros com um número reduzido de repetições no DNA telomérico. A relação entre o encurtamento dos telômeros e o processo de envelhecimento da célula é chamado, por alguns autores, de relógio molecular. Ele está relacionado ao número de vezes que a célula pode se dividir até que os telômeros tornem-se tão curtos que o processo de replicação ficará inviável. As células cancerosas, por sua vez, acumulam diversas mutações. Entre elas, pode ocorrer a ativação dos genes *TERT* (*telomerase reverse transcriptase* - TERT) e *TERC* (*telomerase RNA component* - TERC) em 70% a 90% dos cânceres. Esses dois genes normalmente encontram-se inativos ou com atividade muito baixa nas células somáticas e são responsáveis por codificar o componente proteico (a transcriptase reversa) e o RNA que formarão a telomerase. A ativação dos referidos genes garante que, no câncer, as células possam se dividir infinitas vezes sem que seja sinalizado o processo de senescência celular, o que costuma ocorrer a partir do encurtamento dos telômeros, permitindo a sua multiplicação mesmo carregando diversas mutações e anormalidades.

Outras doenças estão relacionadas à disfunção telomérica, como é o caso da disqueratose congênita, uma condição degenerativa rara. Essa doença provoca hiperpigmentação da pele nas regiões das articulações, unhas atróficas (com irregularidades), leucoplasia bucal (placas esbranquiçadas na boca) e falência da medula óssea. A disqueratose congênita já foi associada a diversas mutações nos genes *TERC*, *TERT* e também no gene *DKC1*, que codifica a disquerina, uma das proteínas do complexo da enzima telomerase. Tais mutações provocam o encurtamento dos telômeros. Como consequência, os portadores da doença podem manifestar diversos problemas associados, desde falência da medula óssea, à anemia aplástica e às complicações nos pulmões. Somente as formas decorrentes de mutações no gene *DKC1*, que está localizado no cromossomo X, têm herança ligada ao X. As demais formas da doença têm herança autossômica.

Por sua vez, a progéria, é uma doença hereditária rara que causa o envelhecimento precoce, e embora muitas pessoas acreditem que a causa está diretamente associada ao encurtamento dos telômeros, a doença é causada por mutações em genes diversos, e sua relação com os telômeros não é bem compreendida. Há duas formas de progéria: na progéria de Werner, os indivíduos possuem uma mutação no gene *WRN*, que codifica uma proteína de reparo do DNA. Essa proteína é uma enzima do tipo helicase, responsável pela abertura das fitas de DNA para retirar nucleotídeos que foram inseridos erroneamente no momento da replicação. Esse tipo de progéria é uma forma mais leve da síndrome, com tempo de sobrevida de aproximadamente 40 anos. Um segundo tipo de progéria é a síndrome de Hutchinson-Gilford e os acometidos pela síndrome têm expectativa de vida até a adolescência. Na síndrome de Hutchinson-Gilford há a mutação do gene *LMNA*, que codifica a lâmina A, responsável por estruturar o núcleo das células. Os indivíduos portadores dessa doença possuem sinais muito precoces de senescência, ou seja, logo após o nascimento apresentam sinais de envelhecimento, como rugas. Embora os pesquisadores ainda não saibam totalmente a relação entre as mutações que levam aos dois tipos de progéria e o envelhecimento, em tais indivíduos os telômeros também se encurtam mais rapidamente.

Além disso, hábitos não saudáveis como o excesso de consumo de açúcar, fumo e estresse já foram relacionados ao encurtamento dos telômeros. Como consequência dos maus hábitos, as células desses indivíduos, se comparados aos indivíduos com hábitos saudáveis, apresentam telômeros mais curtos.

O que se pode concluir é que o encurtamento dos telômeros é um processo natural da célula devido a replicação do DNA (como demonstrado na Figura 4 e na seção anterior), no entanto o encurtamento precoce ou anormal dos telômeros também pode estar associado a algumas doenças e até ao estilo de vida, como o citado.

ENVELHECIMENTO ALÉM DOS TELÔMEROS

Os telômeros, além de garantirem a estabilidade dos cromossomos, funcionam como um sinalizador da vida útil da célula, portanto são um dos principais fatores relacionados ao envelhecimento.

O processo de envelhecimento, no entanto, não pode ser atribuído apenas aos telômeros, existem também outros fatores que estão fortemente relacionados. Um dos fatores, por exemplo, é o acúmulo de mutações durante a vida do indivíduo. A polimerase do DNA realiza replicação do DNA seguindo a complementaridade da fita molde, no entanto, há uma taxa pequena de erro, quando nucleotídeos não complementares são adicionados à fita nova. Os erros na síntese do DNA e outras modificações que podem ocorrer na molécula geram lesões que são constantemente revertidas por mecanismos de reparo do DNA. Ao longo da vida, porém, esse mecanismo vai perdendo a eficiência e as células vão acumulando mutações.

Adicionalmente, mutações podem ocorrer de maneira induzida, ou seja, provocadas por agentes externos que causam quebras ou direcionam a inserção de nucleotídeos não complementares na nova fita sintetizada. Es-

ses agentes, que recebem o nome de mutagênicos, podem ser físicos ou químicos. Alguns exemplos de agentes mutagênicos químicos são corantes, tabaco, cafeína, entre outros. Como agentes mutagênicos físicos podemos citar os diversos tipos de radiação ionizante como raios UV, raios X e raios gama.

Outro ponto importante no envelhecimento das células é o acúmulo de **espécies reativas de oxigênio**, popularmente chamados de radicais livres, naturalmente produzidos durante o processo de respiração aeróbica realizado na membrana das mitocôndrias e que se caracterizam por serem fortes mutágenos químicos. Os radicais livres podem gerar danos no DNA das mitocôndrias, DNA nuclear e em outras moléculas como proteínas e lipídeos. Alguns pesquisadores chamam esse processo de teoria mitocondrial do envelhecimento e ao longo dos ciclos celulares (as células perdem a capacidade de neutralizar os radicais livres, ou seja, perdem a **capacidade antioxidante**, e a mitocôndria torna-se ineficiente devido ao número elevado de mutações no DNA, provocadas por radicais livres.

Espécies reativas de oxigênio – um termo que descreve um conjunto de moléculas reativas e radicais livres derivados da molécula de oxigênio. São moléculas produzidas como subprodutos durante o transporte de elétrons na respiração aeróbia ou por enzimas oxiredutases ou, ainda, pela oxidação catalizada por metais. As espécies reativas de oxigênio têm papel importante na sinalização celular, incluindo apoptose.

Substâncias antioxidantes – Substâncias capazes de inibir as reações de oxidação e eliminar espécies reativas de oxigênio.

Dessa forma, o encurtamento dos telômeros, o acúmulo de mutações, a perda da capacidade antioxidante são alguns fatores envolvidos no processo do envelhecimento. Diversos autores ainda discutem o envelhecimento bioquímico e fisiológico, como a capacidade de funcionamento dos órgãos ao longo da vida e ainda a dificuldade de manter o organismo em homeostase com o passar dos anos.

Adicionalmente, muitos trabalhos relacionam determinados genes ao retardo do envelhecimento, dedicando-se a entender se algumas pessoas podem carregar genes que auxiliam no retardo do envelhecimento.

E SE NOSSOS TELÔMEROS NUNCA SE ENCURTASSEM, VIVERÍAMOS PARA SEMPRE?

Certa ocasião, surgiu a dúvida: Se os cientistas desenvolvessem um remédio para que telômeros nunca mais encurtassem, assim se poderia adiar o envelhecimento?

Sabe-se que o envelhecimento não é consequência apenas do encurtamento dos telômeros. Mesmo que os cientistas desenvolvessem um remédio como, a pílula da telomerase, e se pudesse evitar o encurtamento dos telômeros para o resto da vida, não seria possível de conter o envelhecimento em si, visto que é um processo multifatorial, pois tais fatores estão relacionados com a genética do indivíduo e o estilo de vida, bem como a interação entre esses dois. Adicionalmente, a telomerase muitas vezes está ativa nas células tumorais, o que permite a divisão por tempo indeterminado, mesmo com o acúmulo de mutações. Ativar a telomerase para retardar o encurtamento dos telômeros poderia aumentar o risco de desenvolvimento de tumores.

Além de pesquisas com telômeros e telomerase, outros estudos mais audaciosos realizados em ratos, como a troca de células de um indivíduo mais velho por células jovens, procuram entender até que ponto é possível retardar o envelhecimento. Ainda que essas pesquisas tragam resultados interessantes, aplicar esses estudos aos seres humanos pode trazer riscos, como desenvolvimento de tumores e outros fatores associados.

Uma coisa é certa, o envelhecimento é um processo inevitável e, por sua complexidade, a Ciência e a Medicina estão longe de oferecer uma pílula para a imortalidade. Mas, bons hábitos e um estilo saudável de vida podem prolongar a existência. Ter o controle sobre o encurtamento dos telômeros, mesmo que possível, poderia não ser saudável. No entanto, pode-se diminuir o ritmo de encurtamento com muita saúde, preservando a integridade dos órgãos, células e sobretudo do importante livro de receitas que é o DNA.

PARA SABER MAIS

SNUSTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. *Fundamentos de Genética*. 6ª. edição. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 2013, p. 194-253.

TEIXEIRA, I. N. D.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, p. 2845-2857, 2010.

KAIM, M.; BACKES, L. T. H. Envelhecimento celular: teorias e mecanismos. *Revista Saúde Integrada*, v. 12, n. 23, p. 178-189, 2019.

PIVETTA, M.; ZORZETTO, R. Os mecanismos do envelhecimento. *Revista FAPESP*, v. 254, p. 18-25. 2017.