



¿Quién nos robó la llave hacia la inmortalidad?

Edgar Reyna Rosas

La inmortalidad es un concepto inquietante. Algunas personas se obsesionan con vivir muchos años o incluso eternamente sin importar los métodos para conseguirlo, pero no lo han logrado aún. La conquista de la inmortalidad humana está en todas las mitologías, en ellas se habla de fuentes de agua, de comidas, de bebidas y sustancias como la famosa ambrosía, que hacía inmortales a los hombres griegos o de las llaves que los antiguos egipcios ponían en el sarcófago para que la persona muerta pudiera regresar a la vida eternamente.

En este aspecto son distintas las historias bíblicas, en ellas antes del legendario diluvio había seres humanos que llegaban a vivir varios cientos

de años sin ningún tipo de estimulante, el caso más asombroso es el de Matusalén de 969 años. Aunque hoy se sabe que la inmortalidad humana es imposible, hay organismos que bajo ciertas circunstancias pueden llegar a ser inmortales por los componentes celulares que poseen y que adquirieron a consecuencia de la evolución, y que revelan que ser organismos inmortales puede no ser tan maravilloso.

En la antesala de la inmortalidad

En la biología, se considera que todo organismo nace, crece, se reproduce y muere. Y esto rige desde la escala más pequeña de la vida, o sea la célula. Sin embargo, el mecanismo preciso del envejecimiento y la muerte no se conoce en todos sus aspectos, y aunque incluye procesos dependientes de varios factores, se engloba en un concepto general que implica la replicación dentro del ciclo celular. Las células, necesitan replicar (multiplicar) su genoma para generar células hijas. Este proceso necesario presenta varias particularidades. En primer lugar, el genoma se organiza de manera circular en los organismos procariontes y en forma lineal y muy compleja en los eucariontes. Uno de los aspectos relevantes para nuestro tema es que los genomas lineales son propensos a degradarse debido a que sus extremos están expuestos al medio que los rodea, a diferencia de los circulares que son menos propensos. Para solucionar esto los organismos adquirieron protecciones en ambos extremos de las cadenas de ADN que componen a su genoma llamados telómeros. Éstos son secuencias repetidas de nucleótidos con abundantes cantidades de guanina (G) que en el caso de los humanos presentan la secuencia TTAGGG (Timina, timina, adenina y guanina, guanina, guanina), repetida unas dos mil veces aproximadamente.

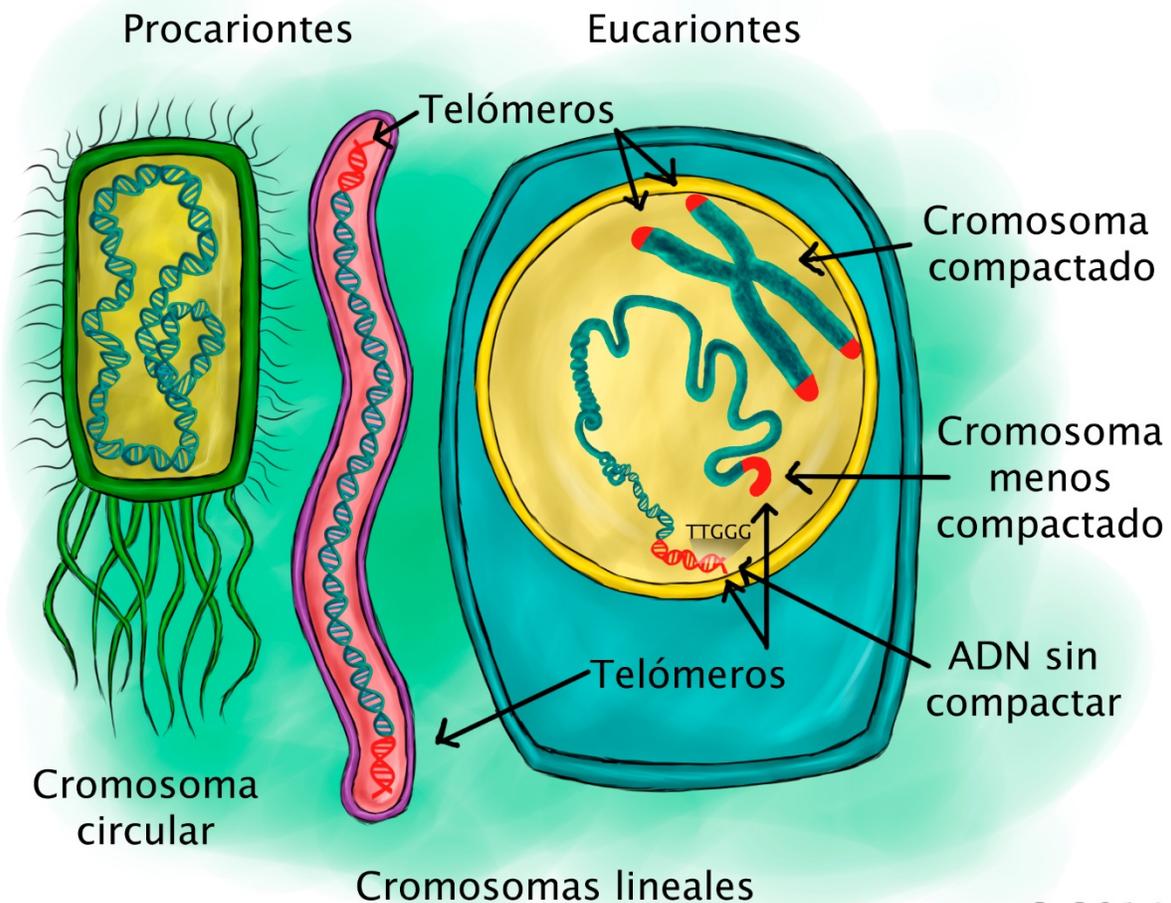
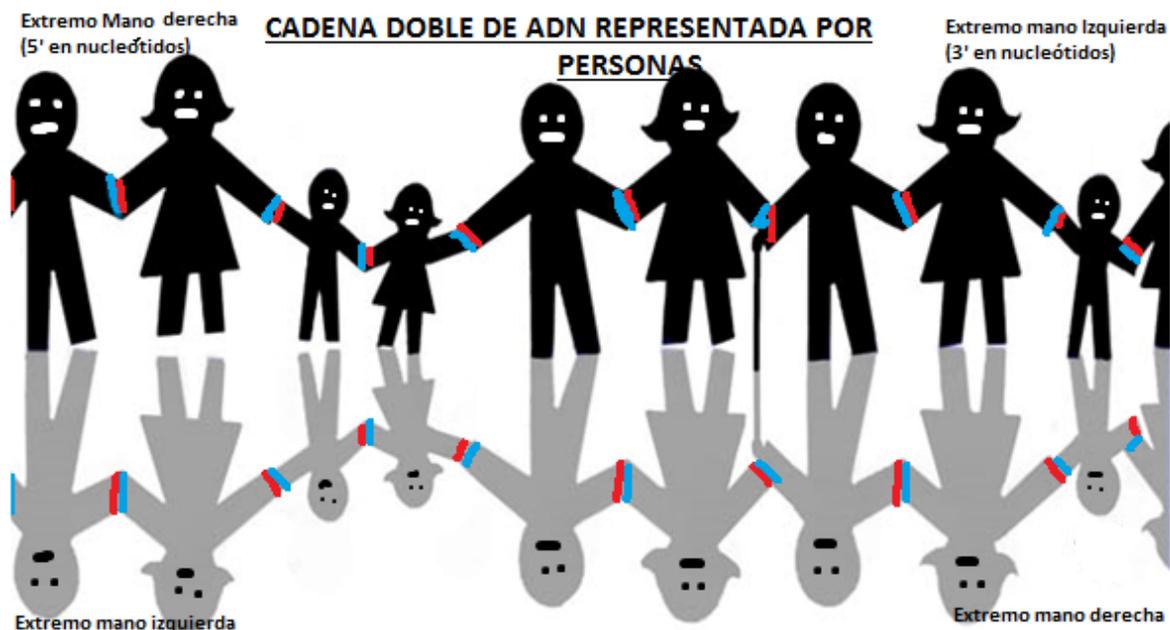


Imagen representativa de los dos distintos tipos de genomas en procariontes y eucariontes.

Otro aspecto importante para entender el tema de la muerte, el envejecimiento y la inmortalidad es la replicación del ADN. Por un lado consideremos la doble cadena que lo conforma. En ambas a un extremo se le designó como 5' y al otro 3', pero en la cadena complementaria estos extremos se encuentran situados en sentido contrario al de la cadena principal. Estos números sirven para enumerar los carbonos de los compuestos orgánicos; a veces esta clasificación sirve para poder distinguir en qué sitio o carbono ocurrió una reacción o va a suceder, pero en el

caso del ADN indica en qué carbono ocurren las uniones de los nucleótidos.

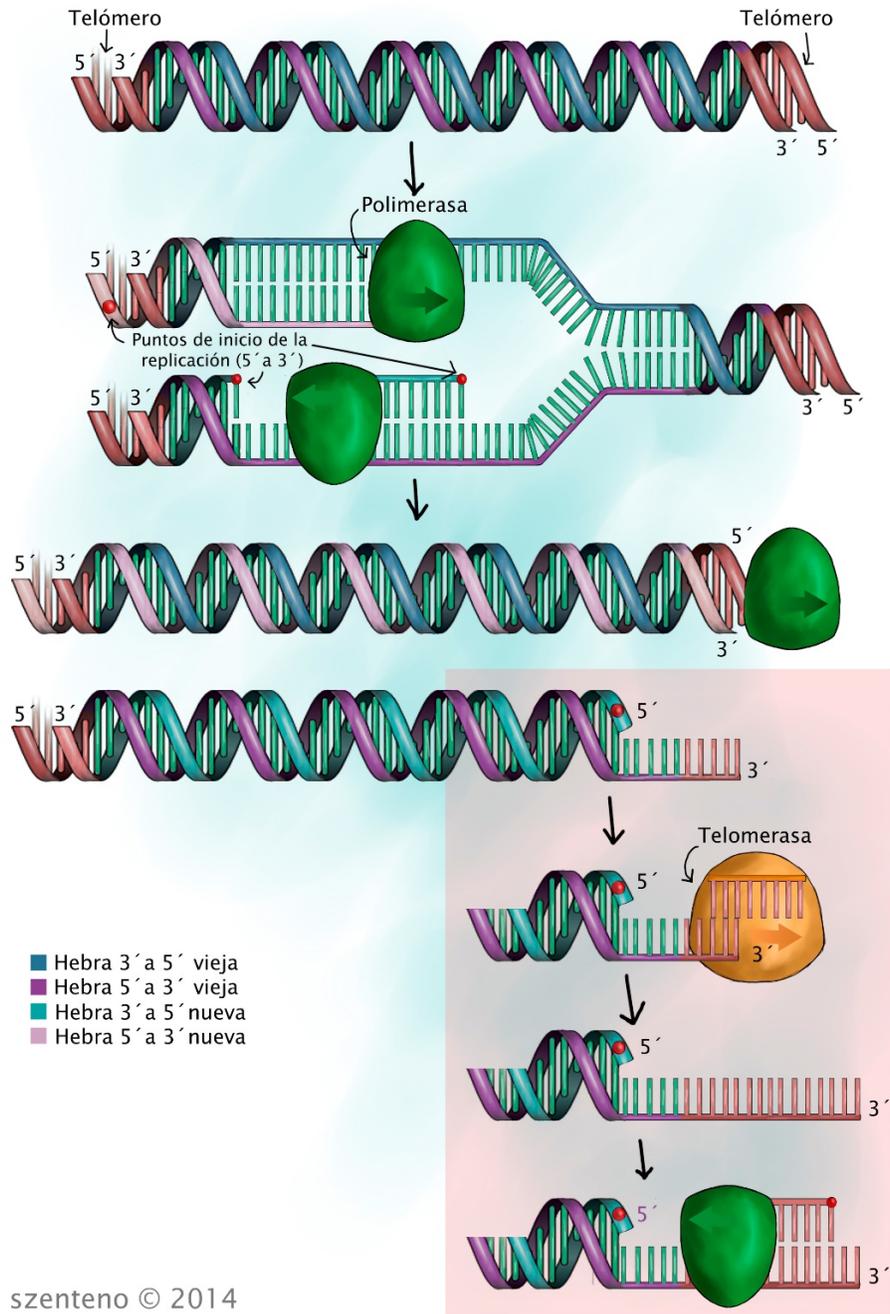
Pongamos ahora un ejemplo para explicar cómo está conformado el ADN: imaginemos que las cadenas de ADN están compuestas por personas en lugar de nucleótidos y que la única forma de enlazarse es la mano izquierda de una persona con guante azul que se sujeta de la mano derecha de la siguiente que tiene un guante rojo, y que esa combinación es la única posible debido a la posesión de los guantes y a que no pueden unirse por los pies ni con alguna otra parte del cuerpo como en la figura siguiente:



Con este arreglo se designaría a la primera persona con el nombre de “mano derecha” porque es la mano que queda libre y que en el caso de los nucleótidos sería el quinto carbono o 5' de ese primer nucleótido, y se

designaría a la última persona de la cadena “mano izquierda” porque su mano izquierda que queda libre sería el tercer carbono o sea 3’.

Una vez que hemos aclarado cómo está construido el ADN, tenemos que mencionar a las proteínas encargadas de replicarlo llamadas de manera general polimerasas, sin embargo la más representativa es la polimerasa de ADN que se encarga de volver a reproducir el ADN para posteriormente formar con su replicación una nueva célula. Las polimerasas sólo pueden hacer esta replicación en sentido de 5’ a 3’, y esto ocurre en todos los organismos vivos por lo que lo llamaremos coloquialmente “sentido de la vida”. Este proceso tiene varias desventajas, sobre todo cuando la cadena complementaria del ADN va en sentido contrario, 3’ a 5’, y sólo se puede replicar de 5’ a 3’. La polimerasa resuelve esto en todos los casos, salvo la excepción del extremo 3’ que comprende a los telómeros, pues el sentido obligado de la replicación le impide procesarlos, y hay entonces otro tipo muy especial de polimerasa encargada únicamente de replicar esa pequeña parte. Esta variante de la polimerasa es una proteína sorprendente llamada telomerasa cuya función es sintetizar ADN a partir de ARN en los extremos de los telómeros para evitar el acortamiento de dichos extremos. Pero para realizar esta función rompe la regla del sentido de la vida: sintetizar de 3’ a 5’ en lugar de 5’ a 3’. Estas variantes de polimerasas son resultado de los procesos evolutivos que ha sufrido la célula y que más adelante trataré en detalle.



Modelos representativos de la dirección en que la polimerasa y la telomerasa replican el ADN en sentido 5'a 3' y de 3' a 5' respectivamente.

En cada ciclo morimos un poco

Una vez que el ADN se replica en su ciclo celular y se divide para dar células hijas, el genoma resultante en la mayoría de las células somáticas no es exactamente igual al originario, sino que presenta una pequeña disminución en la longitud de los telómeros, ya que se llega a un de divisiones celulares debido a que se deja de producir telomerasa porque se apaga la expresión de ese gen y ya no hay nada que replique los telómeros. Cuando los telómeros son demasiado cortos la célula no puede volver a replicarse y entonces envejece y muere.

Este proceso de envejecimiento puede suceder con algunas variaciones; por ejemplo se ha calculado que un fibroblasto humano (un tipo de célula somática) normalmente se divide sólo 60 veces antes de degenerarse y esto puede variar entre especies y tipo celular; sin embargo ese es el número promedio de divisiones celulares en los eucariontes. Por otro lado, la capacidad de una célula para dividirse no se puede asociar directamente con el tamaño de los telómeros, ya que en el caso de los ratones los telómeros miden hasta cinco veces más que en los humanos y sin embargo su periodo de vida es menor. Además, si observamos el acortamiento de sus telómeros, éstos se reducen a una mayor velocidad con el paso de las divisiones celulares que en los humanos. Esto hace evidente que para que se lleve a cabo una replicación correcta del ADN es más importante la presencia y eficiencia de la telomerasa que la longitud de los telómeros.

A lo que sucede cuando se detiene la actividad del ciclo celular se le llama senescencia, que se asocia con el envejecimiento de las células y posteriormente con su muerte. El encogimiento de los telómeros es en gran parte responsable del envejecimiento celular. Pero para entender

mejor este fenómeno es necesario saber cómo las polimerasas se unen a las cadenas de ADN identificando un sitio exacto para empezar a replicar la cadena. Imaginemos que la polimerasa es un arqueólogo que tiene que copiar sobre un muro una imagen de ADN. Pero el inconveniente es que cuando llega al borde del muro ya no tiene donde copiar el último fragmento. Entonces llega otro arqueólogo llamado telomerasa y le hace una extensión al muro para que termine. La telomerasa con esto añade nucleótidos que no estaban originalmente dentro de la célula gracias a la cadena que trae integrada.

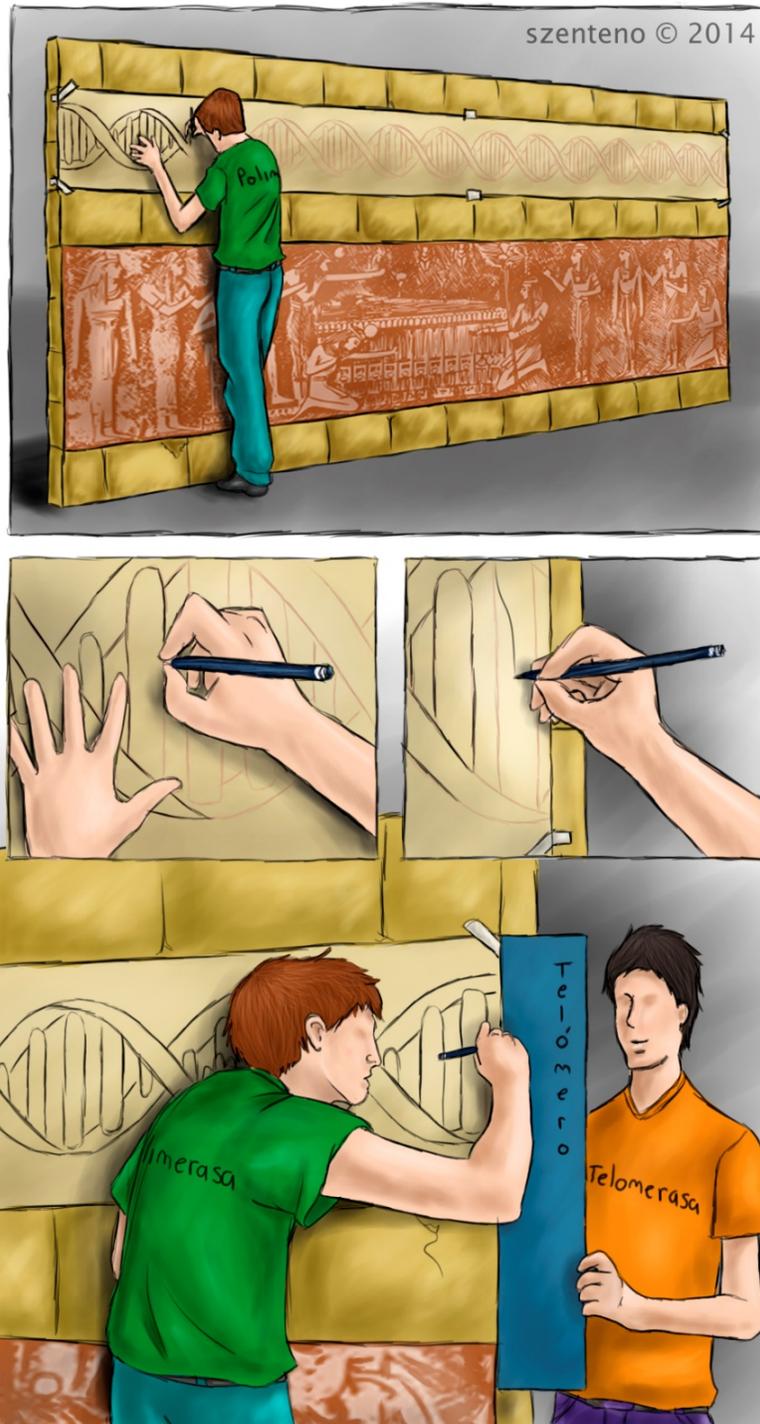


Fig 1. Alegoría que representa la forma de funcionar de la polimerasa y sus limitaciones para terminar de replicar los extremos, así como la importancia de la telomerasa para la replicación.

Con la ampliación del soporte la polimerasa tiene lugar para terminar de construir los telómeros con la misma longitud. Pero en las células donde no hay telomerasa la polimerasa hace la réplica incompleta e inevitablemente el pedazo que falta en la nueva copia se perderá para las repeticiones subsecuentes. Esa es la razón por la que en cada ciclo se van reduciendo los telómeros un poco hasta que prácticamente desaparecen y al final de esta etapa el cromosoma es tan distinto al original que su función ya no es la correcta y provoca errores de funcionamiento en la célula y por lo tanto la muerte.

¿Quién invitó a la fiesta a ese desconocido llamado telomerasa?

En esta historia hay un momento crítico que hizo que todo cambiara. Porque hay que añadir a todo esto que la telomerasa no siempre estuvo en las células y su incorporación hizo que todo cambiara. En los registros evolutivos se asienta que esta proteína surgió hace muchísimo tiempo, antes de que los eucariontes y procariontes se separaran hace alrededor de 3,500 millones de años. Se piensa que los primeros organismos no tenían ADN sino ARN y que el salto determinante sucedió en presencia de un abuelo muy lejano de la telomerasa que se encargó de convertir el ARN en ADN, algo que ya no sucede en nuestros días más que en los virus. No todos los virus son iguales, pero existen unos que son capaces de sintetizar ADN a partir de ARN (como el virus del VIH causante del sida). Este proceso es antidogmático, sin embargo, como lo he comentado en otros artículos, a los virus “les gusta” ir en contra de las reglas más importantes para la vida (ver al respecto los artículos en Cienciorama de [“Los virus, cuestionamiento de la teoría evolutiva”](#) [“Megavirus ¿El eslabón perdido?”](#), [“Secuencias IRES: ¿reglas en la traducción?”](#)). Por lo tanto esta

cualidad de la telomerasa de convertir el ARN que trae consigo en ADN en los extremos de los telómeros es una capacidad que ahora sólo encontramos en los virus. Cuando se comparó la secuencia de aminoácidos de todas estas polimerasas que pasan de ARN a ADN -- llamadas formalmente retrotranscriptasas inversas-- se encontró que efectivamente la telomerasa es un pariente lejano de las polimerasas virales. Así que cuando el abuelo de la telomerasa llegó a la fiesta celular su participación fue tan exitosa que ha permanecido a lo largo del proceso evolutivo por miles de millones de años.

Tal vez actualmente la forma de actuar de la telomerasa es algo distinta a la de sus parientes virales. Pero esta función antidogmática, permite que se pueda realizar el tipo de regulación del ADN que existe ahora, sin mencionar que muchas retrotranscriptasas han insertado un sinnúmero de genes y secuencias nucleóticas que están en nuestro ADN y que ahora son importantes para que podamos desarrollarnos adecuadamente.

Telomerasas para bien y ¿para mal?

La telomerasa es como un potro desbocado, necesita ser controlada debidamente a través de su expresión génica, o sea que no se exprese de manera desmedida ni tampoco que nunca se exprese o de lo contrario puede causar estragos en una célula normal y sana. Si deja de estar presente, eventualmente las células dejan de funcionar afectando al tejido al que pertenecen. Esto se refleja en diversas enfermedades degenerativas asociadas a fallas cardiovasculares o también a una disminución de las capacidades cognitivas, entre muchas otras. Por otro lado, si la telomerasa no deja de funcionar nunca, los telómeros tampoco se acortan nunca, lo cual en principio nos haría pensar que ahí radica la capacidad de la

inmortalidad celular, pero eso implica que nunca se reemplazan las células (ya que nunca mueren) y que ellas siguen produciendo células hijas a pesar de que no tengan ya sitio en el organismo para desarrollarse. Con el tiempo esas células empiezan a amontonarse y formar tumores, que en la mayoría de los casos conduce teóricamente a la formación de cualquier tipo de cáncer. Por eso se menciona que la regulación y detención natural de la telomerasa en las células es un mecanismo de regulación de un organismo. Previene cada uno de estos errores con su hiper o hipo funcionamiento. Como consecuencia un organismo vivo es mortal, pero es mejor vivir una vida plena que una eterna con enfermedades o afectaciones por forzar un sistema óptimamente adecuado por la evolución.

Bibliografía

- Ale, N. Dyballa, N. Jakob, S. Altschmied, J. Haendeler, J., “Cellular functions of the dual-targeted catalytic subunit of telomerase, telomerase reverse transcriptase — Potential role in senescence and aging” *Experimental Gerontology* 56:189–19, 2014.
- Boccardi, V. Paolisso, G., “Telomerase activation: A potential key modulator for human healthspan and longevity” *Ageing Research Reviews* 15: 1–5, 2014.
- Flint, S. J., Enquist, L. W., Racaniello, V. R., y Skalka, A. M., *Principles of Virology*, tercera edición, volumen I: “Molecular Biology”, ASM Press, 2009.
- Alberts, B., et al., *Molecular Biology of the Cell*, quinta edición, Garland Pub., Nueva York, Londres, 2007.