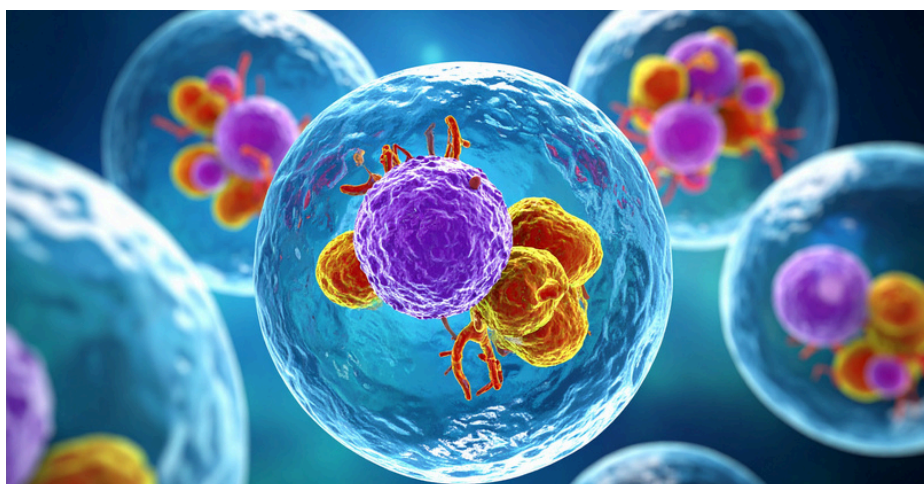


Komórkowy licznik życia

Czy nasze komórki mają „wbudowany licznik życia”? Limit Hayflicka, telomery i cena bezpieczeństwa



Wyobraź sobie, że każda komórka w Twoim ciele ma coś w rodzaju limitu przebiegu: może się dzielić tylko określoną liczbę razy, a potem „przechodzi na emeryturę”. Brzmi jak science-fiction? A jednak w biologii komórki istnieje bardzo realne pojęcie opisujące ten mechanizm: limit Hayflicka (często błędnie zapisywany jako „Heiflicka”).

W latach 60. Leonard Hayflick (z Paulem Moorheadem) pokazał, że normalne ludzkie komórki somatyczne w hodowlinie dzielą się w nieskończoność. Po określonej liczbie podziałów tempo proliferacji spada, aż komórki wchodzi w stan trwałego zatrzymania cyklu komórkowego.

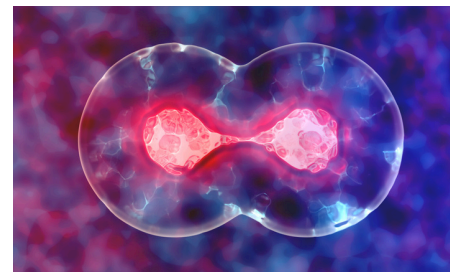
Klasycznie podaje się zakres ok. 40–60 podwojeń populacji, a dla fibroblastów często około 50 ± 10

Ważny haczyk: to zjawisko opisano i mierzy się najczytelniej in vitro (w hodowli). W organizmie sytuacja jest bardziej złożona, bo komórki żyją w tkankach, działają hormony, układ odpornościowy, stany zapalne itd. Ale sam „pomysł”, że komórki mają ograniczoną zdolność do podziału, okazał się fundamentalny.

Telomery: „ochronne czapeczki” DNA

Na końcach chromosomów znajdują się telomery — powtarzalne sekwencje DNA z białkami, które działają jak osłony końcówek: chronią je przed „sklejeniem”, degradacją i błędnym rozpoznaniem jako uszkodzenia DNA.

Problem w tym, że podczas kopiowania DNA istnieje tzw. problem replikacji końców: przy kolejnych podziałach telomery mają tendencję do stopniowego skracania. Gdy telomery staną się zbyt krótkie (albo uszkodzone), komórka może uruchomić odpowiedź na uszkodzenia DNA i wejść w senescencję replikacyjną — trwałe zatrzymanie podziałów.



Co się dzieje, gdy komórka mówi „stop”?

Najczęstsze „wyjścia awaryjne” są dwa:

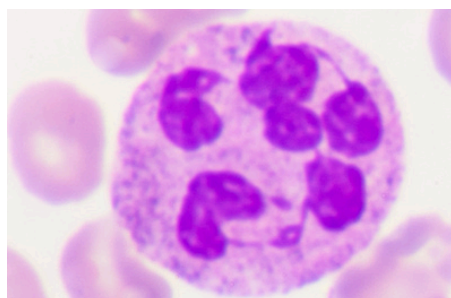
- Senescencja: komórka żyje, ale przestaje się dzielić (to nie „śmierć komórki”, raczej trwała blokada).
- Eliminacja: komórka może zostać usunięta (np. przez mechanizmy odpornościowe), zwłaszcza jeśli jest uszkodzona.

To nie jest przypadkowa usterka — to część strategii bezpieczeństwa organizmu.

Plus: bariera przeciwnowotworowa

Z perspektywy raka możliwość dzielenia się „bez końca” to marzenie. Z perspektywy organizmu — koszmar.

Skracanie telomerów i senescencja działają jak mechanizm, który potrafi zatrzymać komórki na ścieżce do nowotworu: jeśli komórka dzieli się zbyt długo i telomery stają się dysfunkcyjne, uruchamia się blokada cyklu (często zależna od szlaków kontroli takich jak p53), co ogranicza ryzyko niekontrolowanej proliferacji.



Minus: wkład w starzenie i „wypadanie z gry”

Cena za bezpieczeństwo jest realna: wraz z wiekiem w tkankach może przybywać komórek senescentnych. A one nie tylko „nic nie robią”. Wiele z nich zaczyna wydzielać mieszaninę cząsteczek sygnałowych i prozapalnych - tzw. SASP (senescence-associated secretory phenotype), co może sprzyjać przewlekłemu stanowi zapalnemu i zaburzeniom funkcji tkanek. To jeden z powodów, dla których senescencja bywa nazywana biologicznym paradoksem: chroni przed rakiem, ale w długim horyzoncie może dokładać cegiełkę do starzenia i chorób związanych z wiekiem.

„Wyjątki od reguły”:

Tu wchodzi ona: telomeraza — enzym, który potrafi odbudowywać telomery. Jej aktywność wykryto i opisano klasycznie w latach 80. (Greider i Blackburn), co było przełomem dla zrozumienia, jak komórki mogą utrzymywać telomery mimo wielu podziałów.

Telomeraza jest zwykle aktywna m.in. w:

- komórkach linii płciowej (żeby „nie skracać przyszłości” kolejnych pokoleń),
- komórkach embrionalnych,
- części komórek macierzystych i układu odpornościowego (zwykle nie na poziomie „pełnej nieśmiertelności”)

W wielu nowotworach dochodzi do reaktywacji telomerazy (albo alternatywnych mechanizmów utrzymania telomerów), co pomaga komórkom ominąć kryzys telomerowy i proliferować długoterminowo. W przeglądach często podaje się, że telomeraza jest aktywowana w większości nowotworów (często rzędu ~85-90%).

Czy telomeraza to „enzym nieśmiertelności”?

W sensie komórkowym — bywa kusząca. W klasycznym doświadczeniu wprowadzenie składnika telomerazy do normalnych ludzkich komórek w hodowli pozwalało im przekroczyć typowy limit podziałów.

Ale w sensie organizmu — sprawa jest o wiele bardziej ryzykowna, bo „wiecznie dzielące się komórki” to dokładnie to, co w raku jest

problemem, nie rozwiązaniem. Biologia zwykle wybiera kompromisy. Limit Hayflicka i telomery to elementy systemu, który:

- redukuje ryzyko nowotworów (blokuje zbyt długą proliferację),
- ale może przyspieszać spadek regeneracji tkanek i sprzyjać starzeniu (m.in. przez kumulację komórek senescentnych i SASP).

Na studiach z biologii, biotechnologii, medycyny czy bioinformatyki te pytania wracają non stop: jak „wyczyścić” szkodliwą senescencję bez zdejmowania hamulców przeciwnowotworowych? Jak bezpiecznie wpływać na telomery? I gdzie kończy się regeneracja, a zaczyna onkologia?

BIBLIOGRAFIA

- [1] Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* (1961).
- [2] Ogrunc M., Di Micco R. Never-ageing cellular senescence. (omówienie PD ~50±10 i tła zjawiska) (2011).
- [3] Vitorcelli S., Passos J.F. Telomeres and Cell Senescence – Size Matters Not. (2017).
- [4] Rossiello F. i in. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Cell Biology* (2022).
- [5] Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity... *Cell* (1985).
- [6] Bodnar A.G. i in. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* (1998).