

## Streszczenie

Uniwersalną cechą organizmów żyjących na Ziemi jest posiadanie ciała zbudowanego z komórek, ale pochodzenia ogromnych różnic między organizmami w wielkości i liczbie komórek w ich ciele pozostaje zagadką. Wielkość komórek różni się między populacjami i gatunkami na skutek plastyczności fenotypowej i ewolucji, a ta zmienność ma prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, charakter adaptacyjny. Strategie życiowe organizmów obejmują szlaki biochemiczne, które regulują procesy komórkowe podczas rozwoju, a przez to określają, czy dorosłe ciało jest zbudowane z wielu małych komórek, czy z mniejszej liczby dużych komórek. Zgodnie z teorią optymalnej wielkości komórek (TOCS; theory of optimal cell size) struktura komórkowa organizmu, w tym wielkość komórek, nie jest cechą neutralną, lecz podlega optymalizacji, prowadzącej do kompromisu między kosztami utrzymania błon komórkowych a korzyściami wynikającymi ze zdolności do pełnienia funkcji fizjologicznych. Małe komórki są bardziej kosztowne niż duże ze względu na stosunkowo większą powierzchnię błon komórkowych, a tym samym większą ilość energii potrzebnej do utrzymania gradientów jonowych na powierzchni komórki oraz struktur błony. Jednocześnie jednak, ze względu na niewielkie odległości wewnątrz komórki i stosunkowo większą powierzchnię wymiany, zdolność małych komórek do transportu zasobów (składników odżywczych i tlenu) przewyższa zdolność dużych komórek.

Moja praca bada rolę wielkości komórek w funkcjonowaniu owadów, odnosząc się do TOCS i ograniczeń fizjologicznych organizmów spowodowanych zapotrzebowaniem i dostępnością tlenu. W swoich badaniach używam linii genetycznych muszek owocowych *Drosophila melanogaster*, aby skupić się na powiązaniu wielkości komórek z wielkością ciała i starzeniem się, dwóch ważnych elementów strategii życiowych, oraz wpływie wielkości komórek na wydolność fizjologiczną w gradiencie warunków termicznych i tlenowych. Aby uzyskać dorosłe osobniki ze zmianami wielkości komórek do moich badań (**Badanie I-III**), hodowałam larwy muszek na standardowej pożywce lub pożywce z dodatkiem rapamycyny (kontrola i rapamycyna). Rapamycyna, antybiotyk bakteryjny stosowany w farmakologii, jest przydatna w moich badaniach, ponieważ wpływa na aktywność tzw. celu rapamycyny (TOR; target of rapamycin), kluczowej kinazy białkowej w szlakach regulacji wielkości komórek. Rapamycyna przedłuża również życie organizmów modelowych i dlatego jest uważana za potencjalny lek w interwencjach przeciwstarzeniowych.

Mój pierwszy projekt badawczy (**Badania I**) miał na celu sprawdzenie, czy (i) manipulowanie aktywnością TOR podczas rozwoju muszki owocowej prowadzi do

zsynchronizowanych zmian w wielkości komórek w różnych narządach oraz czy (ii) zmiany w wielkości komórek w różnych narządach przyczyniają się w sposób spójny do różnic w wielkości ciała. Aby odpowiedzieć na te pytania, zmierzyłam wielkość ciała i wielkość pięciu typów komórek, a mianowicie komórek naskórka skrzydeł i nóg, komórek w oku, komórek mięśni tułowia związanych z lotem oraz komórek nabłonkowych w cewkach Malpighiego u dwóch fenotypów o różnej wielkości komórek (kontrola i rapamycyna). Mój drugi projekt badawczy (**Badania II**) skupiał się na zbadaniu wydolności muszek *D. melanogaster* podczas aktywności wymagających dużej ilości tlenu (lot), w różnych warunkach środowiskowych w odniesieniu do wielkości komórek. Zmierzyłam tempo machania skrzydłami w dwóch warunkach termicznych, ciepłych i gorących, w połączeniu z normalnym i zmniejszonym stężeniem tlenu u dwóch fenotypów o różnej wielkości komórek (kontrola i rapamycyna). Dodatkowo zmierzyłam rozmiar komórek u tych samych muszek. Dzięki tak zaprojektowanemu eksperymentowi muszki doświadczały różnego bilansu między zapotrzebowaniem a dostępnością tlenu. Mój trzeci projekt badawczy (**Badania III**) sprawdzał, czy różnice wielkości komórek odpowiadają zmianom w procesie starzenia poprzez kompromis zachodzący w alokacji zasobów do mechanizmów przeciwdziałających starzeniu oraz do utrzymania błon komórkowych. W tym badaniu zmierzyłam przeżywalność dorosłych muszek z dużymi i muszek z małymi komórkami w ciele (kontrola i rapamycyna).

**Badania I** wykazały, że suplementacja rapamycyną larw *D. melanogaster* wytworzyła odrębny fenotyp dorosłych muszek, o małym ciele i zmniejszonych wielkościach różnych typów komórek. Stanowi to silne wsparcie dla wcześniejszych hipotez, że organizmy wyewoluowały mechanizmy rozwojowe, które koordynują zmiany komórkowe w różnych narządach. Te badania po raz pierwszy pokazują rolę szlaku TOR w napędzaniu takiej koordynacji, prowadzącej do zmian w strukturze komórkowej narządów w całym organizmie. **Badania II** zademonstrowały, że muszki spowalniały tempo machania skrzydłami w chłodniejszych i mniej natlenionych warunkach, a zgodnie z przewidywaniami, muszki z małymi komórkami były mniej ograniczone przez niedobór tlenu niż muszki z dużymi komórkami. Są to pierwsze opublikowane dane pokazujące, że warunki z ograniczoną dostępnością tlenu sprzyjają strategiom życia obejmującym małe komórki u ektotermów zaangażowanych w aktywności wymagające metabolicznie. Stanowią to również cenny dowód na to, że wydolność małych owadów lądowych może zostać ograniczona przez warunki tlenowe w środowisku. **Badania III** ujawniły, że dorosłe muszki z małymi komórkami charakteryzowała niższa przeżywalność niż muszki z dużymi komórkami, przynajmniej na

początku dorosłego życia. Badania te dostarczają pionierskich danych sugerujących powiązania między wielkością komórek a przeżywalnością organizmu.

Moje odkrycia z wykorzystaniem *D. melanogaster* pozwalają na pewne uogólnienia: (i) zmiany wielkości komórek w organizmie zachodzą systemowo w sposób skoordynowany w różnych tkankach i narządach; (ii) jednym z mechanizmów tej koordynacji jest szlak sygnalizacji TOR; (iii) różnice w wielkości ciała między organizmami obejmują, przynajmniej częściowo, z systemicznych zmian wielkości komórek w całym organizmie; (iv) wydolność organizmu zależy od wielkości komórek, które budują ciało i warunków środowiskowych, które dyktują zapotrzebowanie i dostęp do tlenu; (v) różnice w wielkości komórek między organizmami, a tym samym w kosztach i korzyściach związanych z ilością błon komórkowych w stosunku do ilości cytoplazmy, mogą być pomijanym czynnikiem kształtującym wzorce śmiertelności, a nawet starzenia się, w przyrodzie. Wnioski te stanowią ważny wkład w dyskusje naukowe na temat wartości adaptacyjnej wielkości komórek i zmian wielkości komórek jako elementu strategii życiowych.