

Zagadnienia dotyczące długości życia organizmów od dawna są obiektem zainteresowania biologów ewolucyjnych. Wielokrotnie starano się wyjaśnić, jakie czynniki mogą wpływać na tempo starzenia się organizmów i tym samym skracanie długości życia. Zaproponowane na początku ubiegłego stulecia hipotezy tj. (i) hipoteza odnosząca się do tempa życia organizmów oraz (ii) hipoteza o tempie syntezy wolnych rodników sugerują, że długość życia może być odwrotnie proporcjonalna do osobniczego tempa metabolizmu. Pierwsza z hipotez sugeruje, że wyższe tempo metabolizmu powoduje szybsze 'wykorzystanie' dostępnych zasobów energii i prowadzi do szybszej śmierci, druga hipoteza łączy wyższe tempo wydatkowania energii z większą podatnością na uszkodzenia tkanek powodowane intensywniejszą produkcją reaktywnych form tlenu (RFT). Obie hipotezy zakładają, że organizmy charakteryzujące się niskim tempem metabolizmu powinny żyć dłużej, jakkolwiek założenia żadnej z nich nie zostały jak dotąd jednoznacznie potwierdzone przez wyniki badań.

Wielokrotnie potwierdzono natomiast, że starzenie się organizmów powoduje osłabienie istotnych funkcji życiowych, w tym również odpowiedzi immunologicznej typu swoistego. Zjawisko to określane jest w biologii jako immunostarzenie. Najważniejszym narządem limfatycznym odpowiedzialnym za rozwój swoistej reakcji obronnej jest grasica. W narządzie tym odbywają się końcowe etapy dojrzewania limfocytów T, kluczowych komórek dla budowania swoistych mechanizmów obronnych. Dojrzewanie i nabieranie kompetencji przez limfocyty T możliwe jest dzięki specyficznej strukturze tkanki budującej grasicę. Co ciekawe, narząd ten ulega wraz z wiekiem inwolucji (redukcji wielkości), a to może wiązać się z obniżaniem tempa dojrzewania limfocytów T w grasicy i redukcji liczby tych komórek wydostających się z grasicy do krwi obwodowej. Skutkiem inwolucji grasicy może być zatem osłabiona zdolność do budowania swoistej reakcji obronnej. Warto nadmienić, że rozwój odpowiedzi swoistej pociąga za sobą istotne koszty energetyczne. Nie można zatem wykluczyć, że tempo zmian w strukturze tkanki grasicy i jej funkcjonalnych parametrach (w postaci liczby dojrzałych limfocytów T i ich udziału w rozwoju reakcji swoistej) koreluje z osobniczym tempem metabolizmu.

Celem projektu jest wyjaśnienie zależności między tempem metabolizmu a długością życia poprzez ocenę tempa zmian w architekturze tkanki i parametrach czynnościowych grasicy, towarzyszących obserwowanej wraz z wiekiem inwolucji tego narządu.

Najlepszym modelem do testowania wspomnianej zależności są unikatowe linie myszy laboratoryjnych, sztucznie selekcjonowane w kierunku utrzymywania wysokiego (H-BMR) lub niskiego (L-BMR) tempa metabolizmu podstawowego (BMR). Obie linie utrzymują różnice w tempie produkcji energii na ponad 50% poziomie. Co ważne, selekcjonowane linie myszy różnią się także innymi cechami, istotnymi z punktu widzenia opisanego w projekcie problemu. Myszy z linii L-BMR mają większe grasice, podczas gdy to myszy z wysokim BMR mają większą liczbę leukocytów w krwi obwodowej i budują silniejszą swoistą reakcję obronną w odpowiedzi na antygen KLH (wysokocząsteczkowe białko izolowane od ślimaka z gatunku *Megatura crenulata*). Wykorzystanie tego modelu zwierzęcego do eksperymentalnego indukowania zależnej od zmian struktury grasicy, swoistej reakcji obronnej pomoże odpowiedzieć na pytanie (i) czy proces immunostarzenia odbywa się w podobnym tempie w obrębie obu badanych linii myszy (przy czym wraz z wiekiem zachowane zostaną międzyliniowe różnice w strukturze tkanki i funkcji grasicy), (2) czy może jednak tempo immunostarzenia ściśle koreluje z przynależnością do linii selekcyjnej i to u myszy z wysokim BMR inwolucja grasicy będzie znacznie silniejsza (wraz z nią większemu osłabieniu ulegną parametry funkcjonalne w postaci liczby dojrzałych limfocytów T i poziomu przeciwciał anty-KLH IgM).

Niniejsze badania pozwolą określić, jak międzyosobnicze różnice w tempie metabolizmu podstawowego wpływają na zachodzące wraz z wiekiem zmiany w strukturze i funkcji grasicy. Wyniki badań rzucają nowe światło na niejasny dotychczas związek między tempem metabolizmu a długością życia. W szerszym kontekście, uzyskane w projekcie rezultaty mogą wpłynąć na lepsze poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za inwolucję grasicy i odnaleźć zastosowanie w badaniach biomedycznych.