

Tomasz Rzepiński

Charakterystyka systemów dekodowania sygnału w mechanistycznej teorii wyjaśnień

1. WPROWADZENIE

Mechanistyczne ujęcie wyjaśniania rozpowszechnione zostało wśród metodologów i filozofów nauki głównie za sprawą pracy *Thinking about Mechanisms* (Machamer, Darden, Craver 2000)¹. Niemniej, idea, zgodnie z którą wyjaśnienie polega na zidentyfikowaniu i opisie mechanizmów, pojawiła się już we wcześniejszych artykułach (Wimsatt 1972, Bechtel, Richardson 1993, Glennan 1996) i sięga korzeniami filozofii mechanicyzmu. Zdyskredytowany mechanicyzm kartezjańsko-newtonowski został przywrócony w nowej postaci i wykorzystany we współczesnych analizach metodologicznych procedur badawczych stosowanych w naukach biologiczno-medycznych. Jest to o tyle zastanawiające, o ile zasadnicze zarzuty wobec mechanistycznego obrazu świata pierwotnie kwestionowały właśnie możliwość mechanistycznego opisu zjawisk biologicznych. Co nowego oferują zatem ujęcia współczesne, czego nie można było zrealizować w tradycji kartezjańsko-newtonowskiej?

Przed wszystkim wydaje się, że współczesne teorie mechanistyczne bardzo trafnie mogą charakteryzować zjawiska biochemiczne zachodzące w organizmach żywych (Thagard 2003). W szczególności coraz częściej wykorzystywane są one w opisie procesów biologicznych w neurologii (Craver 2007). Wyjaśnienie mechanistyczne stało się również przedmiotem zainteresowania lekarzy: formułowane w praktyce lekarskiej wyjaśnienie dysfunkcji może zostać zrekonstruowane właśnie za pomocą koncepcji wyjaśnienia mechanistycznego (Nervi 2010). Celem artykułu nie jest jednak

¹ W anglojęzycznej literaturze przedmiotu stosowane są m.in. terminy *mechanistic approach* i *mechanistic explanation* (Machamer, Darden, Craver 2000, Fazekas, Kertesz 2011).

opis tych dobrze znanych i obszernie omawianych zagadnień. W moich rozważaniach wykorzystam ustalenia teorii mechanistycznej do rekonstrukcji wyjaśniania zjawisk biologicznych przez identyfikowanie odpowiednich typów systemów dekodowania sygnałów. Analizy będą ilustrowane przykładami z zakresu immunologii². Punktem wyjścia analizy będzie przybliżenie dwóch ujęć wyjaśnienia mechanistycznego.

2. DUALISTYCZNA INTERPRETACJA POJĘCIA MECHANIZMU

W mechanistycznej koncepcji wyjaśniania Machamera, Darden i Cravera (2000) centralnym przedmiotem analizy jest pojęcie mechanizmu. Autorzy uważają, że procedura wyjaśniania w większości nauk ma za zadanie identyfikację i opis mechanizmów, zgodnie z którymi przebiegają zjawiska. Ich zdaniem ustalenie to odnosi się zarówno do nauk fizycznych, jak i większości dyscyplin biologicznych. Czym jednak są mechanizmy opisywane w tych naukach? Odpowiadając na to pytanie, autorzy formułują koncepcję mechanizmu, która znacznie różni się od ujęcia proponowanego w tradycji kartezjańsko-newtonowskiej. W tradycji tej mechanizmy rozpatrywane były jako układy fizyczne składające się z elementów, które mogły uczestniczyć w pewnych procesach. Przyjmowano zatem stanowisko substancjalizmu ontologicznego. Jego przeciwieństwem byłby procesualizm, charakteryzujący mechanizmy jako procesy, których elementami są zdarzenia. Zdaniem autorów oba poglądy są błędne. W charakterystyce mechanizmów przyjmują oni dualizm ontologiczny: mechanizmy są złożone z bytów (*entities*) i działań (*activities*) (Machamer, Darden, Craver 2000: 8). Autorzy wyróżniają cztery główne typy działań występujących w mechanizmach biologicznych: (a) geometryczno-mechaniczne (dopasowywanie, otwieranie, obracanie, odpychanie, kolidowanie, zginanie), (b) elektro-chemiczne (przyciąganie, odpychanie, wiązanie), (c) energetyczne i (d) elektromagnetyczne.

Działania i byty pozostają we wzajemnej zależności:

Z jednej strony właściwości bytów wyznaczają zakres działań, w których mogą one brać udział. Z drugiej strony dany typ działań determinuje, jakie rodzaje bytów mają zdolność do uczestniczenia w nich (Machamer, Darden, Craver 2000: 6).

Byty uczestniczące w działaniach mają pewną określoną strukturę, właściwości i lokalizację czasoprzestrzenną, które umożliwiają ich identyfikację. Identyfikacja działań również polega na wskazaniu ich czasoprzestrzennej lokalizacji, a ponadto prędkości ich przebiegu, czasu trwania i stopnia natężenia.

Działania są czynnikami wywołującymi zmiany. Zostają zapoczątkowane w pewnych warunkach, które możemy określić mianem warunków początkowych, i prowadzą przez stany pośrednie do uzyskania stanu końcowego. Stanem końcowym może być albo powstanie nowych bytów, albo wystąpienie nowych zdarzeń. Zarówno sta-

² W celu zachowania czytelności rozważań przykłady omawiane w artykule zostały znacząco uproszczone.

ny pośrednie, jak i stan końcowy lub stany końcowe są identyfikowane w sposób arbitralny przez podmiot poznający. Arbitralność w identyfikowaniu stanów nie wyklucza jednak tego, że można wskazać pewne cechy, które bierze pod uwagę podmiot, identyfikując dany stan mechanizmu jako jego stan końcowy lub pośredni. Cechami tymi mogą być: neutralizacja ładunku, eliminacja przedmiotu, jego rozdrobienie, uzyskanie produktu, połączenie przedmiotów, osiągnięcie stanu równowagi lub destabilizacja takiego stanu. Działania mogą mieć charakter linearny lub cykliczny. W drugim z tych przypadków stan końcowy tworzy jednocześnie warunki początkowe ponownego uruchomienia mechanizmu (Machamer, Darden, Craver 2000).

Proponowana przez autorów charakterystyka mechanizmów wykazuje pewne podobieństwo do charakterystyki dyspozycji w ujęciu Roberta Cumminsa (1975). Otóż, tak jak dyspozycje, mechanizmy posiadają również strukturę hierarchiczną (Machamer, Darden, Craver 2000: 13). Przykładowo, jednym z mechanizmów umożliwiających usuwanie komórek z uszkodzonym materiałem genetycznym jest mechanizm apoptozy. W mechanizmie tym można wyróżnić mechanizm mitochondrialny, a jego komponentem jest z kolei mechanizm otwierania megakanalów jonowych w błonie cytoplazmatycznej (Baines 2009). Ujęcie mechanistyczne ma zatem charakter wielopoziomowy. Wyjaśniając mechanizm M, wskazujemy na mechanizmy niższego poziomu m_1, \dots, m_n , których działanie współtworzy mechanizm M. Z kolei zrozumienie działania mechanizmów m_1, \dots, m_n wymaga wyodrębnienia jeszcze niższego poziomu itd.³

Należy dodać, że byty występujące w mechanizmie można podzielić na te, które są narzędziami działań, i te, które są przedmiotami działań. Rozróżnienie między narzędziem a przedmiotem jest względne i zależy od realizowanych celów poznawczych. Na przykład, analizując mechanizm otwierania megakanalów jonowych w błonach cytoplazmatycznych, można powiedzieć, że kanały są przedmiotami działania wyjaśnianego mechanizmu, natomiast narzędziami są cząsteczki cyklofiliny D, których przyłączenie do błony powoduje otwarcie megakanalu. Z kolei przy analizie mechanizmu wydostawania się cytochromu c z przestrzeni cytoplazmatycznej błona jest traktowana jako narzędzie⁴.

Relatywizm podziału na przedmioty i narzędzia działania przekłada się na wyraźną asymetrię mechanistycznych wyjaśnień formułowanych na potrzeby praktyki medycznej. W wyjaśnianiu mechanizmu wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdze-

³ Pojawia się oczywiście pytanie o relacje między poziomami, zwłaszcza że mechanizmy zachodzące na poszczególnych piętach wyjaśnienia opisuje się za pomocą różnych pojęć teoretycznych, należących do odmiennych dyscyplin badawczych. Tym samym koncepcja mechanistyczna umożliwia podjęcie tradycyjnego problemu redukcji przy użyciu nowego aparatu pojęciowego. W dyskusjach reprezentowane są zarówno stanowiska redukcjonistyczne, jak i antyredukcjonistyczne. Por. Bickle 2003, 2006, Bechtel 2006, Craver, Bechtel 2007, Fazekas, Kertesz 2011.

⁴ Hipoteza postulująca istnienie mitochondrialnych megakanalów jonowych (mPTP) po raz pierwszy została sformułowana przez Cromptona (Baines 2009). Miała umożliwić wyjaśnienie wydostawania się cząsteczek cytochromu c z przestrzeni cytoplazmatycznej w procesie apoptozy, czyli tzw. samobójczej śmierci komórki (Baines 2009, Halestrap 2009).

niowych wirusy określonego rodzaju identyfikowane będą jako narzędzia działania, natomiast przedmiotami działania są elementy organizmu. Jeśli zaś będziemy wyjaśniać uruchomienie mechanizmu immunologicznego, to narzędziami będą elementy organizmu, natomiast przedmiotami działania — antygeny, np. wirusy⁵. Relatywizacja podziału na przedmioty i narzędzia działania okazuje się istotna ze względów heurystycznych. Identyfikacja wirusów jako narzędzi działania wykorzystywana jest do realizacji innego celu poznawczego niż identyfikacja ich jako przedmiotów działania. W pierwszym przypadku uzyskujemy wyjaśnienie mechanizmu, w którym następuje dysfunkcja organizmu, w drugim natomiast wyjaśnione zostaje przywrócenie jego funkcji. Relatywizacja wprowadzonego podziału pozwala zatem zmieniać perspektywę formułowanych wyjaśnień w zależności od celów poznawczych.

3. TEORIE WYJAŚNIANIA REAKCJI ENZYMATYCZNYCH

W celu wyraźnego przedstawienia proponowanej w artykule koncepcji dekodowania sygnałów biochemicznych omówię krótko dwa modele reakcji enzymatycznych. Wyjaśniają one sposób łączenia enzymu z substratem. Pierwszy z nich został zaproponowany w 1894 r. przez Hermana Emila Fischera. Określany jest mianem *modelu zamek—klucz*. Drugim jest sformułowany w 1958 r. przez Daniela Koschlanda *model indukowanego dopasowania*. Zarysowanie koncepcji Fischera i Koschlanda pozwoli sprecyzować, w jakim stopniu cele realizowane w tym artykule różnią się od tych, które były realizowane w modelach obu wymienionych autorów.

Enzymy są substancjami pełniącymi rolę katalizatorów przyspieszających przebieg niektórych reakcji zachodzących w organizmie. Wiążą się one z substratami, wytwarzając określone produkty. Wysoka specjalizacja enzymów, które najczęściej wiążą się wyłącznie z określonymi rodzajami substratów, stała się podstawą do sformułowania przez Fischera pierwszej „teorii” wyjaśniającej to powiązanie. Zgodnie z modelem Fischera połączenie enzymu z substratem jest możliwe dzięki temu, że miejsce aktywne enzymu pozostaje idealnie dopasowane pod względem przestrzennym do odpowiedniej części substratu (Rodwell 1994b: 98, Styer 1999: 200). Model ten wyjaśniał pierwszą fazę reakcji enzymatycznych stanowiących mechanizm biochemiczny, którego działanie zależy od przestrzennej konfiguracji elementów i ścisłego ich dopasowania. Zaproponowany model był jednak wadliwy: nie można było na jego podstawie wyjaśnić, jak to możliwe, że w niektórych wypadkach ten sam enzym może stanowić katalizator kilku reakcji z udziałem różnych substratów. W celu rozwiązania tego problemu Daniel Koschland zaproponował modyfikację modelu Fischera⁶.

⁵ Dokonując znacznego uproszczenia, można powiedzieć, że antygeny to substancje, które wywołują odpowiedź immunologiczną, czyli odpornościową organizmu. Są to zatem substancje rozpoznawane przez organizm jako elementy niebezpieczne dla jego funkcjonowania. Por. Jakóbiśiak 2005: 3-4.

⁶ Warto wspomnieć, że wcześniej, w 1948 r., Aleksander Ogston zaproponował model „trzy-

W modelu indukowanego dopasowania przyjmuje się, że miejsce aktywne enzymu nie stanowi sztywnej struktury, lecz podlega przestrzennym przekształceniom. W obecności substratu następują zmiany konfiguracji przestrzennej enzymu, umożliwiając dopasowanie enzymu do substratu (Rodwell 1994b: 98, Styer 1999: 201).

Niezbędne są tu dwa komentarze. Po pierwsze, ujęcia Fischera i Koschlanda nie dostarczają metateoretycznej koncepcji wyjaśniania, lecz są modelami wyjaśniającymi konkretne zjawiska biochemiczne. Są to koncepcje formułowane na płaszczyźnie przedmiotowych rozważań dotyczących reakcji enzymatycznych. Modele te pełnią zatem w zakresie biochemii określone funkcje eksplanacyjne i przewidywające.

Koncepcja kodu sygnałowego, która zostanie zaproponowana w dalszej części artykułu, nie ma charakteru przedmiotowego, lecz metateoretyczny. Jest koncepcją o charakterze metodologicznym. Moim zadaniem nie jest więc zaproponowanie nowego sposobu wyjaśniania zjawisk na poziomie biochemicznym, lecz zrekonstruowanie struktury wyjaśnień formułowanych na tym poziomie. W tym miejscu ujawnia się druga ważna różnica między wskazanymi modelami a ujęciem, które zostanie zaproponowane w dalszej części artykułu.

Mianowicie modele Fischera i Koschlanda wyjaśniają sposób połączenia enzymu i substratu. Wpisują się więc w długą tradycję rozważań poświęconych specyficce wiązań chemicznych⁷. Jednak w naukach biologiczno-medycznych wyjaśnienia zjawisk biochemicznych nie ograniczają się do opisu wiązań między cząsteczkami, lecz konstruowane są w sposób mający uwzględnić dynamikę zachodzących procesów biochemicznych. Celem wyjaśnień nie jest zatem uchwycenie struktur, lecz raczej ciągów zdarzeń, w których struktury te ulegają zmianom. Wydaje się, że teoria sformułowana przez Machamera, Darden i Cravera stanowi dobry punkt wyjścia do analizy tego rodzaju wyjaśnień: wyznacza nową perspektywę metodologicznych rekonstrukcji dynamicznych wyjaśnień zjawisk biologicznych.

4. MAURO NERVI — TEORIA MECHANIZMÓW PATOLOGICZNYCH

Warto zadać pytanie o przydatność koncepcji mechanistycznej do analizy wyjaśnień podawanych w praktyce medycznej. W zależności od sposobu charakteryzowania dysfunkcji organizmu można wskazać dwa główne kierunki wyjaśnień mechanistycznych tego typu zjawisk.

punktowego dołączenia” (*three-point interaction model*). Substrat dołącza się w nim do enzymu w trzech punktach, a jego położenie względem enzymu jest jednoznacznie określone (Rodwell 1994a: 84-85). Model Ogstona wyjaśniał swoistość enzymów, ale problem pozostaje w wypadku enzymów, które łączą się, jak się zdaje, z większą liczbą punktów. Dlatego też większe nadzieje wiązano z modelem Koschlanda.

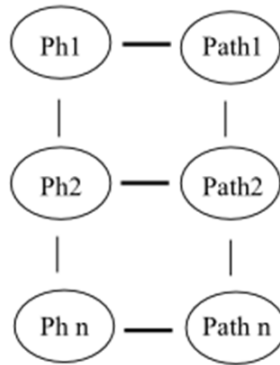
⁷ O alternatywnych teoriach wiązań chemicznych i problemach wynikających z realistycznej interpretacji tych teorii pisze Zeidler (2011).

W pierwszym przypadku dysfunkcję charakteryzuje się jako stan, w którym nastąpił defekt mechanizmu. Dysfunkcja jest wynikiem uszkodzenia mechanizmu, a celem działań podejmowanych w praktyce medycznej jest usunięcie wady. Stan prawidłowego funkcjonowania organizmu traktowany jest wówczas jako punkt odniesienia dla wyznaczania zakresu i stopnia dysfunkcji. Takie ujęcie przyjął Paul Thagard (2003), analizując mechanizmy szlaków biochemicznych. Zdaniem Maura Nerviego jest to jednak ujęcie bardzo uproszczone, w którym nie bierze się pod uwagę, że w praktyce medycznej to właśnie dysfunkcje stanowią zasadniczy przedmiot prowadzonych badań. Lekarze znacznie częściej zwracają uwagę na stany patologiczne niż na stany prawidłowego funkcjonowania organizmu (Nervi 2010: 216). Dlatego też ujęcie, w którym dysfunkcje byłyby charakteryzowane jako prosty skutek uszkodzeń mechanizmów, wydaje się nieadekwatnie ujmować przebieg wyjaśnień w praktyce medycznej.

W ujęciu zaproponowanym przez Nerviego (2010) dysfunkcje są traktowane jako niezależne mechanizmy, które prowadzą do pewnych stanów różnych od stanu prawidłowego funkcjonowania systemu. Takie ujęcie budzić może oczywiście zastrzeżenia, ponieważ, jak zaznacza Nervi, tradycyjnie jesteśmy skłonni myśleć o mechanizmach jako o czymś, co jest wartościowe dla organizmu. Jednak zmiana przyjętej perspektywy poznawczej może okazać się korzystna dla lepszego zrozumienia procesu, w którym lekarze podejmują decyzje kliniczne. Znacznie ważniejsze jest to, że perspektywa postulowana przez Nerviego może okazać się korzystna także z uwagi na cel praktyczny, jakim jest projektowanie oddziaływań terapeutycznych (Nervi 2006: 219).

Formułując mechanistyczne wyjaśnienia dysfunkcji organizmu, możemy zatem przyjąć jedną ze wskazanych perspektyw: albo centralnym przedmiotem analizy czynimy stany prawidłowego funkcjonowania organizmu, a dysfunkcje traktujemy jako odstępstwo od normy, albo też przyjmujemy perspektywę Nerviego. W pierwszym przypadku wyjaśnienie przebiegu schorzeń polega na wskazaniu tych zdarzeń, w których wystąpiły odstępstwa od prawidłowego funkcjonowania mechanizmu. Opis schorzenia jest przedstawiony jako sekwencja zdarzeń patologicznych, z których każde porównane zostaje z pewnym odpowiednikiem z zakresu prawidłowego funkcjonowania organizmu. W ujęciu tym mechanistyczne wyjaśnienie dysfunkcji ma więc charakter porównawczy. Jego celem jest uchwycenie związków przyczynowych, które są odpowiedzialne za przejście od stanów fizjologicznych do stanów patologii. Przebieg tego typu wyjaśnień można zdaniem Nerviego zilustrować za pomocą następującego schematu:

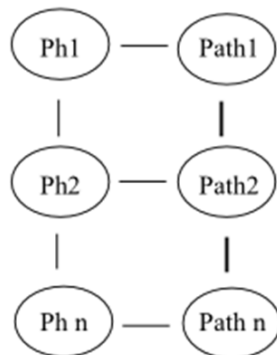
Schemat 1



Pogrubione linie ilustrują relacje przyczynowe, które uwzględniamy w wyjaśnianiu traktującym dysfunkcje wyłącznie jako wynik uszkodzeń mechanizmów. Symbole Ph1, ..., Ph n, Path1, ..., Path n, reprezentują odpowiednio stany fizjologiczne lub patologiczne (Nervi 2010: 220).

Z kolei w ujęciu Nerviego dysfunkcje są traktowane jako mechanizmy będące niezależnymi bytami. Można je określić mianem *mechanizmów patologicznych* (Nervi 2010). Przedstawiając opis tego rodzaju mechanizmów na potrzeby rekonstrukcji wyjaśnień formułowanych w praktyce medycznej, staramy się zidentyfikować relacje przyczynowe między poszczególnymi etapami działania mechanizmu. Identyfikacja taka ma charakter arbitralny i podobnie jak w ujęciu Machamera, Darden i Cravera jest wyznaczona celami poznawczymi badacza. Dokonuje się tym samym relatywizacji w ocenie mechanizmów. Przebieg wyjaśnień identyfikujących mechanizmy patologiczne reprezentuje następujący schemat:

Schemat 2



Podobnie jak w Schemacie 1 pogrubione linie reprezentują relacje przyczynowe. Jednak tutaj wyjaśnienie nie ma charakteru porównawczego. Nie odnosimy zidentyfikowanych stanów patologicznych do ich fizjologicznych odpowiedników (Nervi 2010: 220).

Oczywiście mechanizmy patologiczne nie mają tak prostego, linearnego przebiegu jak w Schemacie 2. Jedną z ważniejszych cech mechanizmów patologicznych jest to, że w odróżnieniu od mechanizmów fizjologicznych prowadzą do różnych punktów końcowych. Przeprowadzając ogólną typologię mechanizmów patologicznych, można rozróżnić:

- a) mechanizmy prowadzące do zniszczenia układu:
 - o charakterze linearnym, prowadzące od stanu wyjściowego do stanu końcowego,
 - o charakterze cyklicznym, przez wielokrotne powtarzanie etapów, na których następuje pogłębienie dysfunkcji,

b) mechanizmy prowadzące do określonego poziomu dysfunkcji układu, który się nie pogłębia⁸. Jest to stan ograniczonej funkcjonalności.

Charakterystyczne dla stanu opisanego w (b) jest to, że po doprowadzeniu do określonego poziomu dysfunkcji mechanizm patologiczny nie wpływa już na funkcjonowanie układu. Gdyby wpływał, to nastąpiłoby pogłębienie dysfunkcji; jeśli zaś nie ma takiego wpływu, to nie jest już traktowany jako mechanizm patologiczny.

Ujęcie zaproponowane przez Nervego może stanowić punkt wyjścia do analizy dwóch ważnych zagadnień. Pierwszym jest wyjaśnienie procesu inicjacji mechanizmów patologicznych. Drugim — problem uruchamiania wewnętrznych mechanizmów obronnych.

5. DZIAŁANIE MECHANIZMU PATOLOGICZNEGO

Proponuję rozróżnić dwa schematy, według których może być zapoczątkowane działanie mechanizmu patologicznego. Pierwszy z nich jest schematem implementacji. Drugi to schemat endogennej inicjacji mechanizmu patologicznego⁹. Przyjrzyjmy się pierwszemu z nich.

W świetle omówionego dualizmu ontologicznego termin „implementacja mechanizmu patologicznego” powinien być rozumiany dosłownie: oznacza on wówczas wprowadzenie do układu mechanizmu składającego się m.in. z pewnych bytów (np. wirusów) oraz działań, w których te byty uczestniczą. Można jednak pojmować im-

⁸ Nervi nie dokonuje takiego rozróżnienia, ale wskazuje na różnicę między obu typami mechanizmów polegającą na tym, że mechanizmy patologiczne mogą prowadzić do różnych punktów końcowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zdaniem autora jednym z punktów końcowych jest stabilizacja układu, czyli np. wyzdrowienie organizmu (Nervi 2010: 220). To stwierdzenie jest jednak kontrowersyjne.

⁹ Podobny podział został wprowadzony przez Thagarda, który pisze o dwóch rodzajach dysfunkcji stanowiących przedmiot wyjaśnień w medycynie. Dysfunkcja wewnętrzna jest rezultatem błędnego działania szlaków biochemicznych wewnątrz organizmu. Zewnętrzna jest spowodowana destrukcyjnym działaniem czynników występujących poza organizmem (Thagard 2003: 245).

plementację w mniej literalny sposób jako wprowadzenie do układu obiektów, które mają pewne dyspozycje do działania, np. dyspozycje do replikacji¹⁰. Ujęcie to wydaje się trafniejsze nie tylko dlatego, że pozwala uniknąć kontrowersyjnych rozstrzygnięć ontologicznych, lecz także ze względów poznawczych.

Opisując wprowadzenie do układu obiektów mających dyspozycje, uwzględniamy fakt, że mechanizm patologiczny nie zostaje uruchomiony w dowolnych warunkach. Wprowadzenie wirusa Ebola na powierzchnię płyty głównej komputera nie będzie miało wpływu na układ komputera. Dlatego też implementację mechanizmu patologicznego warto rozumieć jako wprowadzenie bytu mającego dyspozycję do działania. W odpowiednich warunkach byt ten weźmie udział w działaniach, zapoczątkowując tym samym mechanizm patologiczny.

Drugi schemat jest schematem endogennej inicjacji mechanizmu patologicznego. Posługując się pojęciami występującymi w teorii Cumminsa, można powiedzieć, że obiekty układu mają różne dyspozycje: jedne umożliwiają prawidłowe funkcjonowanie organizmu, a inne warunkują udział w zdarzeniach niekorzystnych dla jego funkcjonowania. Z punktu widzenia praktyki medycznej danemu obiektowi występującemu w organizmie można przypisać pewną klasę preferowanych dyspozycji, które realizują się w mechanizmach fizjologicznych (np. dany enzym może być elementem różnych mechanizmów związanych z prawidłowym funkcjonowaniem komórki). Relacja preferencji jest oczywiście wyznaczona arbitralnie przez podmiot przyjmujący subiektywną miarę w ocenie funkcjonowania danego układu. Dopelnieniem zbioru preferowanych dyspozycji będzie klasa tych dyspozycji danego obiektu, które realizują się w mechanizmach patologicznych. Endogenna inicjacja mechanizmu patologicznego ma miejsce wtedy, gdy następuje realizacja tych dyspozycji, które są niekorzystnie oceniane przez podmiot.

Omówmy teraz proces uruchamiania mechanizmów stabilizujących. Dotychczasowe ustalenia umożliwiają analizę jego wyjaśnień. Skupię się tu na mechanizmach endogennych. Zaproponuję ujęcie charakteryzujące proces dekodowania sygnałów uruchamiających te mechanizmy. Przeprowadzona analiza pozwoli wyróżnić główne typy systemów dekodowania sygnałów oraz scharakteryzować je. Wnioski zostaną zilustrowane przykładami z zakresu immunologii.

6. ENDOGENNE MECHANIZMY STABILIZUJĄCE

Schematy implementacji i inicjacji endogennej można również zastosować, wyjaśniając proces stabilizowania układu, w którym wystąpiła dysfunkcja. Przywrócenie funkcji układu z wykorzystaniem jego wewnętrznych mechanizmów jest przykładem endogennej inicjacji mechanizmu stabilizującego. Z kolei zastosowanie terapii jest próbą implementacji mechanizmu stabilizującego. Przyjrzyjmy się pierwszemu z nich.

¹⁰ Korzystając z pojęcia *dyspozycji*, nawiązuję do Cumminsa (1975).

Jedną z najistotniejszych cech mechanizmów, na którą zwracają uwagę Machamer, Darden i Craver, jest ich regularność (2000: 3). Wydaje się, że regularność może być rozumiana na dwa sposoby: może dotyczyć przebiegu działań lub ich powtarzalności. Autorzy omawianego tekstu skupiają się na pierwszym rozumieniu regularności. W ich ujęciu regularność rozumiana jako przebieg działań pozwala na zidentyfikowanie mechanizmu. Przykładowo: został uruchomiony mechanizm apoptozy, w którym nastąpiły określone działania z wykorzystaniem określonych bytów. Tak rozumiana regularność jest cechą istotną mechanizmu, pozwalającą na jego odróżnienie od innych mechanizmów, które mogą prowadzić do tych samych skutków — produktów lub zdarzeń — ale w których występują odmienne działania.

Powtarzalność z kolei oznaczałaby, że działania współtworzące mechanizm mają charakter okresowy. Powtarzalność nie jest oczywiście konieczną cechą mechanizmu. W biologii molekularnej, genetyce i immunologii bardzo często identyfikuje się mechanizmy, które nie przebiegają w sposób okresowy, lecz uruchamiane są sporadycznie. Mimo że uruchamianie tego rodzaju mechanizmów jest szczególnie interesujące, do tej pory autorzy koncepcji mechanistycznej nie poświęcali temu zagadnieniu uwagi¹¹.

Sporadyczne uruchomienie mechanizmów odbywa się w wypadku warunków nietypowych, które powodują zaburzenia w funkcjonowaniu systemu i prowadzą do jego destabilizacji (za sprawą implementacji lub endogennej inicjacji mechanizmu patologicznego). Sporadycznie mogą być uruchamiane zarówno wewnętrzne mechanizmy naprawcze, jak i mechanizmy pogłębiające destabilizację w funkcjonowaniu systemu. Oddzielną grupę stanowią mechanizmy rekompensujące. Nie należą one do klasy mechanizmów naprawczych, ponieważ nie przywracają poprawnego funkcjonowania systemu, lecz inicjowane są w sytuacjach awaryjnych, umożliwiając ograniczone funkcjonowanie systemu do czasu dokonania napraw. Stanowią one odpowiednik objazdów drogowych. Przykładem mechanizmu rekompensującego jest mechanizm glikolizy beztlenowej uruchamianej w komórkach i umożliwiającej ograniczone funkcjonowanie komórki w wypadku niedotlenienia (Mayes 1994: 207-208).

Można przypuszczać, że wystąpienie warunków nietypowych destabilizujących funkcje systemu powoduje najczęściej uruchomienie zarówno mechanizmów pogłębiających dysfunkcje, jak i wewnętrznych mechanizmów stabilizujących układ (o ile takie w ogóle w układzie występują); natomiast znacznie rzadziej wywołuje mechanizmy rekompensujące. Zauważmy, że o ile pierwsze uruchomienie takich mechanizmów ma charakter sporadyczny, o tyle kolejne mogą mieć już charakter okresowy, wpływając na pogłębienie destabilizacji systemu lub przyczyniając się do przywrócenia jego funkcjonalności.

Warto przyjrzeć się bliżej procesowi uruchamiania endogennych mechanizmów stabilizujących. Załóżmy, że wystąpienie pewnych warunków nietypowych W po-

¹¹ W istocie, pisząc o regularności, mieli na myśli wyłącznie pierwszą sytuację — regularność rozumianą jako przebieg działań (Machamer, Darden, Craver 2000: 3).

woduje uruchomienie mechanizmu M^* destabilizującego funkcje systemu. Destabilizacja funkcji oznacza, że mechanizm M^* , składający się z pewnych bytów (np. wirusów) i działań (np. replikacji), doprowadził do wystąpienia w systemie stanu S^* . Stan S^* jest rozpoznawany przez podmiot poznający jako produkt mechanizmu M^* . Stan S^* powinien być również „rozpoznawany” przez system. W systemie musi zatem występować mechanizm M_I dokonujący identyfikacji stanu S^* . Rozpoznanie jest produktem końcowym mechanizmu M_I i tworzy jednocześnie warunki początkowe uruchomienia mechanizmu ukierunkowanego na przywrócenie stanu poprawnego funkcjonowania systemu, S_0 (np. przez zniszczenie wirusa).

Można zatem wyróżnić dwa główne typy endogennych mechanizmów uczestniczących w procesie stabilizowania funkcji systemu — mechanizm identyfikujący M_I i mechanizm stabilizujący M_N . Oczywiście, w większości schorzeń początkowe rozregulowanie systemu skutkuje pogłębieniem dysfunkcji za sprawą cyklicznej powtarzalności mechanizmu M^* . O tym, czy w systemie zostanie przywrócony stan S_0 , decyduje szereg czynników, których omówienie nie jest istotne dla dalszych analiz. Znacznie ważniejsze jest ustalenie, w jaki sposób następuje uruchomienie M_N .

Można przyjąć, że uruchomienie mechanizmu identyfikacji M_I prowadzi do utworzenia pewnego znacznika Z stanu S^* . Znacznikiem stanu S^* może być:

- (i) obiekt;
- (ii) brak produktów (jak w podanym przykładzie glikolizy beztlenowej brak tlenu);
- (iii) zespół obiektów (przykładem mogą być komórki prezentujące antygeny);
- (iv) przerwanie procesu;
- (v) zmiana natężenia procesu (jego wzmocnienie lub osłabienie).

Bez względu na to, która ze wskazanych możliwości jest realizowana, identyfikacja stanu S^* musi być *czytelna* dla mechanizmu stabilizującego. Tylko wtedy znacznik stanu S^* będzie stanowił sygnał uruchamiający endogenne mechanizm stabilizujący M_N . Oznacza to, że mechanizm stabilizujący M_N musi mieć „wbudowany” system dekodowania sygnału (SDS). System dekodowania sygnału jest oczywiście również pewnym mechanizmem, w którym następuje rozpoznanie znacznika (i-v). W razie dysfunkcji systemu SDS nie dochodzi do odczytania sygnału i mechanizm stabilizujący nie zostaje uruchomiony.

7. CZUŁOŚĆ I SWOISTOŚĆ SYSTEMU DEKODUJĄCEGO SYGNAŁ

Można mieć pewne wątpliwości co do terminu „czytelność identyfikacji stanu S^* ”. Proponuję, aby scharakteryzować go za pomocą pojęć *czułości* i *swoistości*. Czulość można określić jako najmniejsze natężenie danego sygnału identyfikowane przez mechanizm dekodujący¹²; swoistość zaś — jako zdolność do wybiórczego roz-

¹² Zaproponowana charakterystyka czułości systemu dekodującego nawiązuje w oczywisty sposób do czułości analitycznej. „Czułość analityczna jest to najmniejsza ilość badanej substancji, która

poznawania określonego sygnału wśród innych sygnałów¹³. Czytelność identyfikacji stanu S^* oznacza więc, że system dekodujący mechanizmu stabilizującego musi wykazywać się zarówno odpowiednią czułością, jak i odpowiednią swoistością.

W jaki jednak sposób rozumieć zwrot „odpowiednia czułość systemu dekodującego”? Zauważmy, że posługując się tym zwrotem, nie mamy na myśli sytuacji, w której system dekodujący odbierze sygnał przy każdym wystąpieniu znacznika Z . Zbyt czuły system dekodujący jest niepraktyczny z punktu widzenia ekonomii układu, ponieważ zbędnie angażuje wszystkie dostępne mechanizmy naprawcze organizmu, co wiąże się z niepotrzebną stratą energii. Czułość systemu dekodującego jest więc w pewien sposób wyskalowana. Należy mówić o pewnym zakresie czułości.

Drugą cechą jest swoistość systemu SDS. Jak łatwo się domyślić, chodzi w tym wypadku o to, aby system dekodujący nie mylił znacznika Z stanu S^* z czymś innym. Swoistość systemu ma również charakter zakresowy. Bardzo często ten sam system jest odpowiedzialny za dekodowanie różnych sygnałów, np. system immunologiczny rozpoznaje różne antygeny. Odmienne typy znaczników muszą być wówczas za każdym razem odczytane przez system dekodujący w taki sposób, aby doprowadzić do uruchomienia mechanizmu stabilizującego. Dlatego system dekodujący nie może być wyskalowany wyłącznie na jeden rodzaj przedmiotów i procesów. Jak widać, system dekodujący danego mechanizmu można traktować jak sztuczny system diagnostyczny: ma on doprowadzić do rozpoznania sygnału, uruchamiając mechanizm stabilizujący.

Czułość i swoistość systemu dekodującego są cechami wyznaczającymi zakres czytelności sygnału. Zatem zaburzenia czytelności mogą być spowodowane zarówno zbyt wysoką lub niską czułością, jak i zbyt wysoką lub niską swoistością systemu SDS. W razie zbyt wysokiej czułości następuje zbędne uruchomienie mechanizmów stabilizujących lub zaangażowanie zbyt dużej liczby takich mechanizmów. Natomiast w razie zbyt niskiej czułości mechanizmy te nie zostają uruchomione mimo zadziałania mechanizmu identyfikującego, który doprowadził do wygenerowania sygnału naprawy. Sygnał ten nie został jednak we właściwy sposób rozkodowany. Zbyt duża swoistość wywołuje podobny skutek: niektóre znaczniki wprowadzane za pomocą mechanizmu identyfikującego są nieczytelne dla systemu dekodującego i nie następuje uruchomienie mechanizmu naprawczego. Zbyt niska swoistość powoduje z kolei nadwrażliwość mechanizmów naprawczych, które zbyt dużą liczbę czynników rozpoznają błędnie jako sygnały naprawy.

może być miarodajnie oznaczona za pomocą wybranej metody” (Naskalski 2005: 20). Czułość metody określana jest również mianem limitu detekcji.

¹³ Podobnie jak w poprzednim wypadku pojęcie swoistości systemu dekodującego nawiązuje do pojęcia swoistości analitycznej. „Pod pojęciem swoistości analitycznej rozumiemy zdolność metody do wybiórczego oznaczania tylko substancji badanej” (Naskalski 2005: 20). Warto podkreślić, że pojęć czułości i swoistości analitycznej nie należy mylić z pojęciami czułości i swoistości diagnostycznej. Te ostatnie są cechami testów diagnostycznych (por. Wulff, Gøtzsche 2005: 104, Jaeschke, Cook, Guyatt 1998: 187).

Zgodnie z naszymi ustaleniami możemy więc twierdzić, że eksplanans formułowanych wyjaśnień powinien zawierać twierdzenia charakteryzujące taki zakres czułości i swoistości systemu dekodowania sygnału, który gwarantowałby uruchomienie mechanizmów stabilizujących zawsze i tylko w sytuacjach, w których byłoby to konieczne do prawidłowego funkcjonowania całego systemu.

8. SYSTEMY DEKODOWANIA SYGNAŁU W PROCESIE AKTYWACJI ENDOGENNYCH MECHANIZMÓW STABILIZUJĄCYCH

W proponowanym ujęciu formułowanie wyjaśnień ma na celu scharakteryzowanie procesu, w którym następuje wymiana sygnałów między system dekodującym a znacznikiem stanu. Proces ten prowadzić ma ostatecznie do uruchomienia odpowiedniego mechanizmu stabilizującego.

Proponuję wyróżnić trzy główne schematy sposobów, w jaki przebiega dekodowanie sygnału. W najprostszym przypadku znacznik Z stanu S^* zostaje „odczytany” przez system mający określoną czułość i swoistość. Samo wystąpienie tego znacznika jest już zatem sygnałem dla uruchomienia tego mechanizmu. Dekodowanie przebiega wówczas zgodnie z następującym schematem:

Schemat 3

Prosty system odbioru sygnału przyzwolenia



Wystąpienie znacznika Z stanu S^* jest odczytane przez system dekodujący SDS i prowadzi do uruchomienia mechanizmu stabilizującego M_N .

W takiej sytuacji wyjaśnienie funkcjonowania mechanizmu ma stosunkowo prostą formę. Jego zasadniczym celem jest ustalenie takiego zakresu czułości i swoistości systemu dekodowania sygnału, który gwarantowałby uruchomienie mechanizmów stabilizujących. Proces dekodowania sygnału może jednak przybierać postać znacznie bardziej złożoną. W rezultacie komplikuje się też struktura wyjaśnień.

Bardzo często dekodowanie nie ogranicza się do biernej „repcji” znacznika Z przez system SDS, lecz jest związane z procesem wymiany sygnałów między SDS a znacznikiem. Proces ten przebiega według schematu *pytanie — odpowiedź*. W takiej sytuacji nie można mówić o tym, że następuje proste rozkodowanie sygnału, jak to miało miejsce w Schemacie 3. Mamy bowiem wtedy do czynienia z większą liczbą sygnałów wymienianych między znacznikiem a systemem dekodującym. Wymiana tych sygnałów jest procedurą zabezpieczającą układ przed zbędnym uruchomieniem mechanizmu stabilizującego. Procedura taka może mieć kilka etapów weryfikacji, podczas których następuje wymiana kolejnych sygnałów. Ostatni z tych sy-

gnałów jest dopiero sygnałem przyzwolenia działania. W takich wypadkach wyjaśnianie ma na celu ustalenie, w jaki sposób przebiega wymiana sygnałów między SDS a znacznikiem stanu. Ważne jest również ustalenie, który element systemu jest odpowiedzialny za generowanie sygnału przyzwolenia działania. Złożone sytuacje dekodowania sygnału można podzielić na dwie grupy, w zależności od tego, który element systemu generuje przyzwolenie.

Pierwsza grupa obejmuje systemy dekodowania, w których sygnał przyzwolenia generowany jest przez znacznik stanu. Tego rodzaju systemy dekodowania określić można mianem systemów typu ZGP (znacznik generuje przyzwolenie). Drugą grupę stanowią systemy, w których ostateczny sygnał przyzwolenia generowany jest przez element zewnętrzny wobec znacznika. Można je nazwać systemami EGP (element generuje przyzwolenie).

9. SYSTEM DEKODOWANIA SYGNAŁU TYPU ZGP

W pierwszym przypadku sygnał przyzwolenia pochodzi od znacznika Z . Po wstępnych etapach wzajemnej identyfikacji znacznika Z i systemu SDS, Z wysyła ostatecznie sygnał przyzwolenia. Dekodowanie sygnału przyzwolenia w tym systemie przebiega według schematu:

Schemat 4

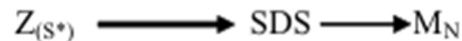
System dekodujący typu ZGP

I etap dekodowania sygnału przyzwolenia:



Strzałki blokowe w tym schemacie reprezentują wielokrotne sygnały potwierdzenia. Na pierwszym etapie dekodowania następuje zatem wzajemna identyfikacja znacznika Z oraz systemu SDS.

II etap dekodowania sygnału przyzwolenia:



Pogrubiona strzałka reprezentuje sygnał przyzwolenia wygenerowany na drugim etapie dekodowania przez znacznik $Z_{(S*)}$. Sygnał ten kończy proces dekodowania i powoduje uruchomienie mechanizmu stabilizującego M_N .

Jak już wspomniałem, wstępna wymiana sygnałów między znacznikiem a SDS stanowi procedurę zabezpieczającą układ przed zbędnym uruchomieniem mechanizmu stabilizującego. Oznacza to, że na każdym z etapów wymiany wstępnych sygnałów weryfikujących możliwe jest zatrzymanie procedury dekodowania. Zatrzymanie tej procedury może nastąpić na dwa różne sposoby. Pierwszy to po prostu brak aktywacji mechanizmu M_N , a drugi — zablokowanie systemu dekodującego, które uniemożliwi również jego późniejsze wykorzystanie. Druga możliwość jest zbliżona do sytuacji, w której podajemy błędny numer PIN w bankomacie: system dekodowania zostaje zablokowany i nie nastąpi jego ponowne uruchomienie nawet wówczas, gdy wprowadzimy poprawny numer PIN. Przykładem systemu ZGP jest proces dekodowania sygnału aktywującego limfocyty T układu odpornościowego.

10. SYSTEM DEKODOWANIA SYGNAŁU TYPU ZGP PRZY AKTYWACJI LIMFOCYTÓW T

Do najważniejszych komórek organizmu biorących udział w odpowiedzi immunologicznej zalicza się limfocyty T, limfocyty B oraz komórki NK. Przedstawiany przykład dotyczy procesu aktywacji limfocytów T. Wyróżnia się wśród nich kilka subpopulacji. Dla dalszej analizy ważne jest wyróżnienie dwóch ich rodzajów: limfocytów cytotoksycznych, posiadających zdolność do zabijania innych komórek (zakażonych wirusem, obcych, nowotworowych), oraz limfocytów pomocniczych, wspomagających odpowiedź immunologiczną (w szczególności mających zdolność do aktywowania limfocytów B) (Jakóbiśiak 2005a: 1). Zobaczmy, jak wyjaśniany jest proces prowadzący do aktywacji dziewiczych limfocytów T, czyli tych, które nie miały do tej pory kontaktu z antygenem.

Przedostanie się antygeny do organizmu powinno prowadzić do oznakowania antygeny, czyli do jego zidentyfikowania. Identyfikacja taka następuje m.in. za sprawą przyłączenia antygeny do komórki, na której powierzchni występują cząsteczki MHC¹⁴. Są to tzw. *komórki prezentujące antygen*¹⁵. Cały mechanizm jest mechanizmem identyfikacji. Prezentacja antygeny za pomocą komórki rozpoczyna proces uruchomienia mechanizmu stabilizującego. Znacznikiem stanu S^* jest zatem kompleks K_{MHC} utworzony z antygeny i komórki zawierającej cząsteczki MHC. Komór-

¹⁴ Termin „cząsteczka MHC” powstał na bazie terminu „główny układ zgodności tkankowej” (*major histocompatibility complex*). Rozróżnia się dwie ich klasy: cząsteczki MHC klasy I oraz cząsteczki MHC klasy II. Prezentują one antygen różnym limfocytom. Limfocytom pomocniczym antygen jest prezentowany za pośrednictwem cząsteczki MHC klasy II, natomiast limfocytom cytotoksycznym antygen jest prezentowany za pośrednictwem cząsteczek MHC klasy I (Kozar, Zagożdżon 2005: 177-178). Więcej szczegółowych informacji na temat prezentowania antygeny limfocytom można znaleźć w (Jakóbiśiak, Gołąb 2005).

¹⁵ Najważniejszymi komórkami prezentującymi antygen są: komórki dendrytyczne, limfocyty B i makrofagi (Jakóbiśiak 2005: 2).

ka prezentuje antygen limfocytowi T, czyli następuje połączenie kompleksu K_{MHC} z limfocytym T.

Schemat 5

Połączenie K_{MHC} i limfocytu T

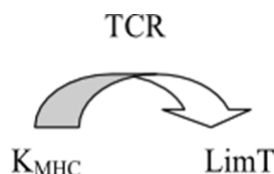
K_{MHC} ————— $LimT$

Linia ciągła reprezentuje połączenie znacznika K_{MHC} z limfocytym T.

Połączenie K_{MHC} z limfocytym T nie aktywuje jednak jeszcze tego drugiego¹⁶. Do jego aktywacji konieczne są dwa sygnały wygenerowane przez znacznik K_{MHC} . Pierwszy z tych sygnałów jest żądaniem potwierdzenia, że dany limfocyt ma dyspozycję do aktywacji. Odbywa się to z udziałem tzw. receptorów TCR i cząsteczek CD3 (Kozar, Zagożdżon 2005: 178)¹⁷.

Schemat 6

Pierwszy sygnał wygenerowany przez znacznik K_{MHC}



Strzałka blokowa reprezentuje sygnał odebrany przez limfocyt T z udziałem receptorów TCR i cząsteczek MHC.

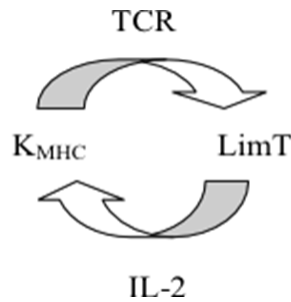
Sygnałem odpowiedzi jest produkcja interleukiny IL-2 przez limfocyt T.

¹⁶ Hipoteza, zgodnie z którą aktywacja limfocytu T następuje w konsekwencji złożonego procesu wymiany sygnałów, została zapewne po raz pierwszy sformułowana w pracy Cunninghama i Lafferty'ego (1977). Potwierdzona została natomiast w badaniach Lafferty'ego, Andrusa i Prowse'a (1980), por. Sharpe 2009.

¹⁷ Czytelników zainteresowanych historycznym aspektem badań poświęconych transdukcji sygnału za pośrednictwem receptorów TCR odsyłam do wyczerpującego artykułu przeglądowego (Smith-Garvin, Koretzky, Jordan 2009).

Schemat 7

Odpowiedź (IL-2) na pierwszy sygnał wygenerowana przez limfocyt T po rozpoznaniu antygeny

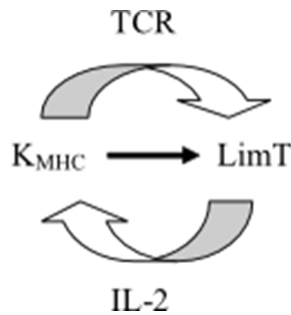


Dolna strzałka blokowa reprezentuje odpowiedź limfocytu T (czyli produkcję interleukiny IL-2) na pierwszy sygnał.

Po odebraniu potwierdzenia (IL-2) znacznik K_{MHC} może wygenerować sygnał przyzwolenia na uruchomienie mechanizmu stabilizującego. Sygnałem jest połączenie cząsteczek kostymulujących występujących na powierzchni komórki prezentującej antygen (głównie CD80 i CD86) z cząsteczkami występującymi na powierzchni limfocytu T (głównie CD28) (Kozar, Zagożdżon 2005: 178)¹⁸.

Schemat 8

Sygnał przyzwolenia dla limfocytu T



Pogrubiona strzałka reprezentuje sygnał przyzwolenia wygenerowany przez znacznik (czyli kompleks K_{MHC}) i wysłany do limfocytu T.

¹⁸ Wskazuje się na to, że w istocie w procesie kostymulacji bierze udział większa liczba różnych cząsteczek. Trwają badania mające na celu ustalenie, jaki jest ich udział w procesie aktywacji limfocytów T (van Berkel, Oosterwegel 2006).

Co się dzieje w razie braku sygnału na jednym z wymienionych etapów?

Jeżeli znacznik nie wygeneruje pierwszego sygnału, nie nastąpi aktywacja mechanizmu. Oznacza to, że pozostawanie układu przez pewien czas w stanie określonym za pomocą Schematu 5 powoduje zatrzymanie procedury dekodowania. W celu przybliżenia tej sytuacji proponuję rozważenie przykładu: przypuśćmy, że chcemy dokonać przelewu z wykorzystaniem bankowości elektronicznej. Jeśli po zalogowaniu na konto nie podejmiemy żadnych działań (system odbiera to jako brak informacji), to nastąpi automatyczne wylogowanie z systemu. Przy ponownej próbie podjęcia działań system zwróci się do nas z prośbą o ponowne zalogowanie. Podobnie jest w opisanej sytuacji. Procedura dekodowania prowadząca do aktywacji limfocytu T zostanie zatrzymana. Fakt ten nie będzie miał jednak dalszych konsekwencji. Zatrzymanie procedury dekodowania na tym etapie spowodowane jest brakiem rozpoznania antygeny przez receptor TCR limfocytu:

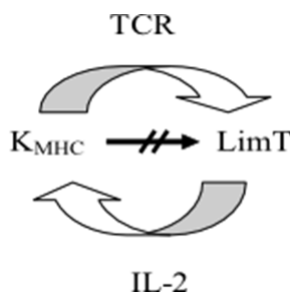
Jeżeli nie dojdzie do rozpoznania swoistego antygeny, limfocyt odłącza się od komórki prezentującej antygen, zachowując fenotyp komórki spoczynkowej (Kozar, Zagożdżon 2005: 178).

W razie późniejszej konieczności aktywacji limfocytu T procedura dekodowania może zostać wznowiona.

Jeśli jednak procedura dekodowania została już rozpoczęta w wyniku wysłania pierwszego sygnału (Schemat 6), a nie zostanie wygenerowany sygnał przyzwolenia przez K_{MHC} w odpowiedzi na sygnał IL-2 (Schemat 8), to procedura ulegnie zawieszeniu¹⁹. Mechanizm SDS zostanie zablokowany w taki sposób, że nawet późniejsze wygenerowanie sygnału przyzwolenia przez znacznik K_{MHC} nie doprowadzi do aktywacji mechanizmu naprawczego, czyli aktywacji limfocytu T.

Schemat 9

Brak sygnału przyzwolenia i anergia limfocytu T



Brak sygnału przyzwolenia (przekreślona strzałka) ze znacznika K_{MHC} po uzyskaniu odpowiedzi IL-2 (dolna strzałka blokowa) na pierwszy sygnał TCR (górną strzałką blokowa) powoduje zablokowanie

¹⁹ Ścisłej biorąc, po rozpoznaniu antygeny przez receptor TCR następuje silniejsze związanie kompleksu K_{MHC} z limfocytym T. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące tego procesu można znaleźć w (Kozar, Zagożdżon 2005: 178).

systemu SDS limfocyty T. Tego rodzaju stan określany jest mianem anergii²⁰. Antygen został rozpoznany, ale nie nastąpiła aktywacja limfocyty T. Wydaje się, że doprowadzenie do stanu anergii jest jednym z podstawowych mechanizmów fizjologicznego tolerowania elementów własnego systemu²¹.

11. SYSTEM DEKODOWANIA SYGNAŁU TYPU EGP

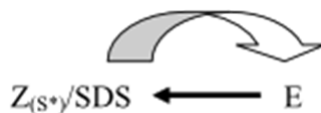
Z odmiennym niż ZGP systemem dekodowania sygnału mamy do czynienia wtedy, gdy sygnał przyzwolenia zostaje wygenerowany przez element, którym nie jest znacznik Z stanu S*. W celu przybliżenia tego systemu dekodowania sygnału proponuję rozważenie następującej sytuacji: wyobraźmy sobie, że jako właściciele sejfów umieszczonego w naszym domu musielibyśmy prosić innych domowników o udostępnienie do niego kluczy. Jest to sytuacja, w której znacznik stanu S* (właściciel sejfów) jest jednocześnie systemem dekodującym sygnał. Sygnał zostaje jednak wygenerowany poza znacznikiem (przez jednego z domowników posiadających klucz). W takim wypadku podjęcie decyzji o uruchomieniu mechanizmu stabilizującego nie należy do znacznika, jak to miało miejsce w systemie dekodowania typu ZGP, lecz od zewnętrznego wobec znacznika elementu E danego układu. Dekodowanie sygnału przyzwolenia w tym systemie przebiega według następującego schematu.

²⁰ Termin ten został przypuszczalnie po raz pierwszy użyty przez von Pirqueta w 1908 r. (Schwartz 2003). Później wykorzystano go do opisu nieaktywności limfocyty B (Nossal, Pike 1980, Schwartz 2003). Pierwsze wyniki badań dotyczących stanu anergii limfocytów T zostały przedstawione w (Monroe, Lowy, Granstein, Green 1984) oraz w (Jenkins, Schwartz 1987). Badania przeprowadzone przez Schwartza i Jenkinsa miały na celu potwierdzenie jednej z dwóch konkurencyjnych hipotez wyjaśniających anergię. Pierwsza głosiła, że jest to stan powstały w wyniku dodatkowego działania limfocytów regulatorowych hamujących odpowiedź immunologiczną. Druga, że aktywność limfocyty T może zostać w pewnych warunkach zablokowana już po kontakcie z antygenem (Jenkins, Schwartz 1987: 1, 15). Obecnie powszechnie przyjmowana jest druga z tych hipotez. Więcej informacji na temat współczesnych hipotez wyjaśniających stan anergii można znaleźć w (Schwartz 2003).

²¹ Przedstawiony w tym paragrafie „klasyczny” model aktywacji limfocytów T jest cały czas przedmiotem dyskusji. W literaturze zwraca się uwagę na to, że nie pozwala on wyjaśnić pewnych danych, np. stanu anergii. W związku z tym podejmuje się próby modyfikacji modelu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że nowe ujęcia również uwzględniają proces wymiany sygnałów, zob. np. Bretscher 1999.

Schemat 10

System dekodujący typu EGP



Strzałka blokowa reprezentuje sygnał zapytania. Jest to sygnał identyfikujący w danym środowisku element decyzyjny. We wskazanym przykładzie byłoby to pytanie postaci: „Czy masz klucz?”. Strzałka pogrubiona reprezentuje sygnał przyzwolenia na uruchomienie mechanizmu stabilizującego.

Sygnał przyzwolenia wygenerowany jest przez element danego środowiska. Funkcję systemu dekodującego sygnał pełni wówczas znacznik Z stanu S^* .

12. SYSTEM DEKODOWANIA SYGNAŁU TYPU EGP W PROCESIE ZMIANY SYNTETYZOWANIA PRZECIWCIAŁ PRZEZ LIMFOCYTY B

Przykładem działania systemu dekodującego typu EGP jest aktywacja mechanizmu produkcji przeciwciał. Produkowane są one przez limfocyty B. Problemem przez długi czas było wyjaśnienie, jak to możliwe, że limfocyty B mogą produkować praktycznie nieskończenie wiele specyficznych przeciwciał w reakcji na nieskończenie wielu antygenów, które przedostają się do organizmu. W istocie należałoby przyjąć, że limfocytów produkujących swoiste dla każdego antygeny przeciwciała również powinno być nieskończenie wiele. Byłoby to jednak niemożliwe. Rozwiązanie zostało wskazane na gruncie teorii selekcji klonalnej opracowanej przez Franka Macfarlane’a Burneta (por. Cohn, Mitchison, Silverstein, Talmage, Weigert 2007). Jednym z zagadnień podejmowanych w tej teorii jest ustalenie, w jaki sposób następuje uruchomienie limfocytów B, których zadaniem jest produkowanie specyficznych przeciwciał w reakcji na dany antygen. Otóż w początkowym stadium rozwoju limfocyty B produkują wyłącznie przeciwciała klasy IgM i IgD (Jakóbiśiak 2005b: 41). Zmiana klasy przeciwciał produkowanych przez limfocyty B następuje za pośrednictwem limfocytów T^{22} . Przyjrzyjmy się bliżej temu zagadnieniu.

Pojawienie się antygeny w układzie powinno doprowadzić do jego identyfikacji za pomocą odpowiedniego znacznika. W rozważanym przykładzie znacznikiem jest limfocyt B. Ten sam limfocyt ma za zadanie wytworzenie odpowiedniej klasy przeciwciał, które doprowadzą do zniszczenia antygeny. Występując jednak jako znacznik, limfocyt B nie potrafi syntetyzować przeciwciał klasy odpowiadającej danemu

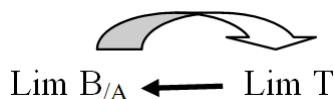
²² Współcześnie prowadzone badania wykazują, że jest to model bardzo uproszczony, a aktywacja limfocytów B wymaga współdziałania nie tylko limfocytów T, lecz także komórek NK i komórek dendrytycznych (Cerutti, Puga, Cols 2012).

antygenowi. Początkowo może on produkować wyłącznie przeciwciała klasy IgM i IgD. Przystawienie procesu syntetyzowania przeciwciał wymaga uruchomienia odpowiedniego mechanizmu występującego w limfocycie B. Aktywacja tego mechanizmu (który jest w istocie mechanizmem stabilizacji systemu) następuje po uzyskaniu sygnału przyzwolenia od limfocytu T:

Zmiana klas [syntetyzowanych przeciwciał] wymaga kooperacji limfocytów B z limfocytami T, w trakcie której obydwie komórki przekazują sobie wzajemnie odpowiednie sygnały, zarówno przez bezpośredni kontakt, jak też przez wydzielanie cytokin (Jakóbiński 2005b: 42)²³.

Wyjaśniając zatem zmianę klasy syntetyzowanych przeciwciał, staramy się opisać proces dekodowania sygnałów generowanych przez limfocyt T. Przebiega on następująco: limfocyt B prezentuje antygen limfocytowi T za pośrednictwem receptora TCR i cząsteczek MHC klasy II. Odpowiedzią jest zwiększenie liczby cząsteczek CD154 oraz CD28 na powierzchni limfocytu T, których połączenie z cząsteczkami CD40 i CD80 limfocytu B stanowi sygnał przyzwolenia na zmianę klasy syntetyzowanych przeciwciał (Jakóbiński, 2005b: 42-43)²⁴.

Schemat 11



Limfocyt B, przyłączywszy się do antygeny (Lim_{B/A}), występuje jako znacznik stanu S*. Strzałka blokowa oznacza prezentowanie antygeny limfocytowi T za pośrednictwem cząsteczek MHC oraz receptorów TCR. Sygnał przyzwolenia (strzałka pogrubiona) na syntetyzowanie odpowiedniej klasy przeciwciał jest wygenerowany przez element zewnętrzny wobec znacznika (limfocytu B), czyli przez limfocyt T²⁵.

Istotny jest tu fakt, że w opisanym procesie następuje zmiana funkcji limfocytu B. Początkowo występuje on wyłącznie jako znacznik Z stanu S*. Po połączeniu z limfocytym T staje się mechanizmem stabilizującym układ, którego elementem jest system dekodowania sygnału. Sygnał zostaje jednak wygenerowany za pomocą innego elementu układu — limfocytu T.

²³ Dokonując bardzo dużego uogólnienia, można powiedzieć, że cytokiny są cząsteczkami biorącymi udział w procesie przekazywania sygnałów w różnych procesach biochemicznych zachodzących w organizmie. Jedną z cytokin jest wymieniona wcześniej interleukina IL-2. Bardziej wyczerpujące informacje na temat funkcji cytokin w procesach przekazywania sygnałów można znaleźć w (Gołąb, Jakóbiński, Zagożdżon, Obłąkowski 2005).

²⁴ Por. Bishop, Hostager 2003. Należy dodać, że sygnał przyzwolenia zostaje w istocie dodatkowo wzmocniony przez połączenie innych cząsteczek występujących na powierzchni obu limfocytów; por. Kozar, Zagożdżon, 2005: 197.

²⁵ W tym uproszczonym ujęciu mechanizm dekodowania składa się z cząsteczek MHC, cząsteczek CD40 oraz CD80.

System dekodowania typu EGP może oczywiście występować w bardziej złożonych wariantach. Przykładowo, na pytanie „Czy masz klucz?” zadane przez znacznik element systemu może udzielić odpowiedzi „Nie mam, ale poszukam”. Dekodowanie sygnału przebiega wówczas z wykorzystaniem pewnych dodatkowych elementów układu identyfikowanych w sposób pośredni. Niemniej schemat dekodowania pozostaje ten sam: sygnał przyzwolenia wygenerowany zostaje przez element lub elementy różne od znacznika.

Na zakończenie warto zauważyć, że złożone systemy dekodowania sygnału mogą w układach biologicznych podlegać redukcji do systemów prostszych. Innymi słowy, w niektórych wypadkach może nastąpić uproszczenie procedury dekodowania sygnału, o ile wcześniej nastąpiło już pierwsze udane dekodowanie. Sytuację taką można porównać do kolejnego logowania na komputerze osobistym. Rozpoznając użytkownika, system komputerowy może zaproponować uproszczenie procedury dekodowania. W układach biologicznych organizmów żywych uproszczenie procedury dekodowania sygnału pełni niezwykle istotną funkcję w endogennych mechanizmach stabilizujących układu immunologicznego. Ma ono miejsce między innymi w razie ponownego kontaktu z antygenem.

PODSUMOWANIE

W artykule dokonana została wstępna charakterystyka systemów dekodowania sygnału występujących w układach biologicznych. Wykorzystane zostały podstawowe ustalenia mechanistycznej teorii wyjaśnień. Przeprowadzona analiza pozwoliła na rozróżnienie dwóch złożonych systemów dekodowania sygnału — systemu typu ZGP oraz systemu typu EGP. Głównym przedmiotem dalszych analiz powinna stać się uproszczona procedura dekodowania sygnału w układach immunologicznych.

BIBLIOGRAFIA

- Baines C. (2009), *The Molecular Composition of the Mitochondrial Permeability Transition Pore*, „Journal of Molecular and Cellular Cardiology”, 46(6): 850-857.
- Bechtel W., Richardson R. (1993), *Discovering Complexity. Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research*, Princeton (MA): Princeton University Press.
- Bickle J. (2003), *Philosophy and Neuroscience. A Ruthlessly Reductive Account*, Dordrecht: Kluwer.
- Bickle J. (2006), *Reducing Mind to Molecular Pathways. Explicating the Reductionism Implicit in Current Cellular and Molecular Neuroscience*, „Synthese” 151(3), 411-434.
- Bishop G., Hostager B. (2003), *The CD40—CD154 Interaction in B Cell-T Cell Liaisons*, „Cytokine & Growth Factor Reviews” 14(3), 297-309.
- Bretscher P. (1999), *A Two-Step, Two-Signal Model for the Primary Activation of Precursor Helper T Cells*, „Proceedings of the National Academy of Sciences” 96(1), 185-190.
- Cerutti A., Puga I., Cols M. (2012), *New Helping Friends for B Cells*, „European Journal of Immunology” 42(8), 1956-1968.

- Cohn M., Mitchison N., Silverstein A., Talmage D., Weigert M. (2007), *Reflections on the Clonal-Selection Theory*, „Nature Reviews Immunology” 7(10), 823-830.
- Craver C. (2007), *Explaining the Brain. Mechanisms and the Mosaic Unity of Neuroscience*, Oxford: Oxford University Press.
- Craver C., Bechtel W. (2007), *Top-Down Causation without Top-Down Causes*, „Biology and Philosophy” 22(4), 547-563.
- Cummins R. (1975), *Functional Analysis*, „The Journal of Philosophy” 72(20), 741-765.
- Cunningham A., Lafferty K. (1977), *A Simply Conservative Explanation of the H-2 Restriction of Interactions between Lymphocytes*, „Scandinavian Journal of Immunology” 6(1-2), 1-6.
- Fazekas P., Kertesz G. (2011), *Causation at Different Levels. Tracking the Commitments of Mechanistic Explanation*, „Biology & Philosophy” 26(3), 365-383.
- Glennan S., (1996), *Mechanisms and the Nature of Causation*, „Erkenntnis” 44(1), 49-71.
- Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W. (red.) (2005), *Immunologia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Gołąb J., Jakóbsiak M., Zagożdżon R., Obląkowski P. (2005), *Cytokiny* [w:] Gołąb, Jakóbsiak, Lasek 2005: 198-248.
- Halestrap A. (2009), *What Is the Mitochondrial Permeability Transition Pore?*, „Journal of Molecular and Cellular Cardiology” 46(6), 821-831.
- Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. (1998), *Evidence Based Medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP)*, „Medycyna Praktyczna” 11(93), 143-150.
- Jakóbsiak M. (2005a), *Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej* [w:] Gołąb, Jakóbsiak, Lasek 2005: 1-6.
- Jakóbsiak M. (2005b), *Powstawanie przeciwciał* [w:] Gołąb, Jakóbsiak, Lasek 2005: 34-44.
- Jakóbsiak M., Gołąb J. (2005), *Prezentacja antygenów limfocytom T* [w:] Gołąb, Jakóbsiak, Lasek 2005: 157-175.
- Jenkins M., Schwartz R. (1987), *Antigen Presentation by Chemically Modified Splenocytes Induces Antigen-Specific T Cell Unresponsiveness In Vitro and In Vivo*, „Journal of Experimental Medicine” 165(2), 302-319.
- Kozar K., Zagożdżon R. (2005) *Aktywacja limfocytów* [w:] Gołąb, Jakóbsiak, Lasek 2005: 176-197.
- Lafferty K., Andrus L., Prowse S. (1980), *Role of Lymphokine and Antygen in the Control of Specific T Cell Responses*, „Immunological Reviews” 51, 279-314.
- Machamer P., Darden L., Craver C. (2000), *Thinking about Mechanisms*, „Philosophy of Science” 67(1), 1-25.
- Mayes P. (1994), *Glikoliza i utlenianie pirogronianu* [w:] *Biochemia Harpera*, R. Murray, D. Granner, P. Mayes, V. Rodwell (red.), Warszawa: PZWL, 207-216.
- McLaughlin P. (2001), *What Functions Explain. Functional Explanation and Self-Reproducing Systems*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Monroe J., Lowy A., Granstein R., Green M. (1984), *Studies of Immune Responsiveness and Unresponsiveness to the p-Azobenzene-arsenate (ABA) Hapten*, „Immunological Reviews” 80(1), 103-131.
- Naskalski J. (2005), *Sposoby definiowania wielkości charakteryzujących wyniki badań laboratoryjnych* [w:] *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*, A. Dembińska-Kieć, J. Naskalski (red.), Wrocław: Urban i Partnerzy, 15-28.
- Nervi M. (2010), *Mechanisms, Malfunctions and Explanation in Medicine*, „Biology & Philosophy” 25(2), 215-228.

- Nossal G., Pike B. (1980), *Clonal Anergy. Persistence in Tolerant Mice of Antigen-Binding B Lymphocytes Incapable of Responding to Antigen or Mitogen*, „Proceedings of the National Academy of Sciences” 77(3), 1602-1606.
- Rodwell V. (1994a), *Enzymy. Właściwości ogólne* [w:] *Biochemia Harpera*, R. Murray, D. Granner, P. Mayes, V. Rodwell (red.), Warszawa: PZWL, 82-93.
- Rodwell V. (1994b), *Enzymy. Kinetyka* [w:] *Biochemia Harpera*, R. Murray, D. Granner, P. Mayes, V. Rodwell (red.), Warszawa: PZWL, 94-109.
- Schwartz R. (2003), *T Cell Anergy*, „Annual Review of Immunology” 21(1), 305- 334.
- Sharpe A. (2009), *Mechanism of Costimulation*, „Immunological Reviews” 229(1), 5-11.
- Skalska J., Dębska-Vielhaber G., Głąb M. et al. (2006), *Mitochondrialne kanały jonowe*, „Postępy Biochemii” 52(2), 137-144.
- Smith-Garvin J., Koretzky G., Jordan M. (2009), *T Cell Activation*, „Annual Review of Immunology” 27, 591-619.
- Styer L. (1999), *Biochemia*, Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Thagard P. (2003), *Pathways to Biomedical Discovery*, „Philosophy of Science” 70(2), 235-254.
- Van Berkel M., Oosterwegel M. (2006), *CD28 and ICOS. Similar or Separate Costimulators of T Cells?*, „Immunology Letters” 105(2), 115-122.
- Wimsatt W. (1972), *Complexity and Organization* [w:] *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association 20*, K. Schaffner, R. Cohen (red.), Dordrecht: Reidel, 67-86.
- Wulff H., Gritzche P. (2005), *Racjonalna diagnoza i leczenie. Wprowadzenie do medycyny wiarygodnej, czyli Evidence-Based Medicine*, Łódź: Aktis.
- Zeidler P. (2011), *Chemia w świetle filozofii. Studia z filozofii, metodologii i semiotyki chemii*, Poznań: Wydawnictwo Naukowe Instytutu Filozofii UAM.