

UPROSZCZONE SYSTEMY DEKODOWANIA SYGNAŁÓW W MECHANISTYCZNEJ KONCEPCJI WYJAŚNIANIA ZJAWISKA WTÓRNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

– Tomasz Rzepiński –

Abstrakt. Przedmiotem rozważań prowadzonych w artykule będzie procedura wyjaśniania zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Dla potrzeb realizacji tego celu przypomnę podstawowe rozstrzygnięcia dokonane w zakresie mechanistycznych koncepcji wyjaśniania rozwijanych przez Machamera, Darden i Cravera¹. W dalszej kolejności przytoczone zostaną ustalenia opisujące aktywację elementów układu immunologicznego jako procesu dekodowania sygnałów². Przeprowadzona analiza pozwoli argumentować na rzecz tezy, że formułowane w immunologii wyjaśnienia zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej mają na celu opisanie możliwych procedur upraszczania procesu dekodowania sygnałów. Podjęte rozważania pozwolą ukazać specyfikę wyjaśnień mechanistycznych formułowanych w immunologii oraz wskazać na ich doniosłość w obszarze medycyny.

Słowa kluczowe: mechanistyczna koncepcja wyjaśniania, hipotezy pamięci immunologicznej, uproszczenie procedury dekodowania sygnału, C. Craver, P. Machamer, L. Darden.

1. WPROWADZENIE

Zagadnienie wyjaśniania jest niewątpliwie jednym z kluczowych problemów podejmowanych we współczesnej metodologii nauk. Przeprowadzane od lat 40. XX wieku analizy doprowadziły do sformułowania wielu koncepcji, które w bardzo różny sposób charakteryzują zarówno sam proces poszukiwania wyjaśnień, jak i jego wytwór. Jedną z nich jest mechanistyczna koncepcja wyjaśniania. Podstaw dla jej sformułowania poszukiwać należy w pracach Wesleya Salmona z lat 80. XX wieku³, jednakże przedmiotem prowadzonych obecnie dyskusji są zwykle bardziej rozwinięte jej wersje⁴. Cechą wspólną współcześnie formułowanych koncepcji mechanistycznych jest przyjęcie postulatu głoszącego, że wyja-

¹ Machamer, Darden, Craver [2000].

² Rzepiński [2014].

³ Salmon [1984].

⁴ Darden, Machamer, Craver [2000].

śnianie w nauce jest procedurą badawczą mającą na celu zidentyfikowanie mechanizmów odpowiedzialnych za przebieg określonych ciągów zdarzeń. Wielu autorów uważa, że właśnie ten sposób wyjaśniania jest charakterystyczny dla nauk biomedycznych. W analizach typu case studies pokazuje się, jaką rolę pełni wyjaśnianie mechanistyczne w neurologii⁵, biochemii⁶ oraz w praktyce lekarskiej⁷.

W artykule wykorzystane zostanie mechanistyczne ujęcie wyjaśniania w celu zrekonstruowania wyjaśnień zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Punktem wyjścia będzie przypomnienie podstawowych idei koncepcji mechanistycznej w ujęciu Machamera, Darden i Cravera⁸. W dalszej kolejności przytoczone zostaną ustalenia pokazujące, że wyjaśnianie zjawiska pierwotnej odpowiedzi immunologicznej ma na celu identyfikację mechanizmów aktywujących układ immunologiczny⁹. Specyficzną cechą tych wyjaśnień jest opis procesu dekodowania sygnałów pomiędzy poszczególnymi elementami układu immunologicznego. W obecnym artykule analizie poddany zostanie proces upraszczania procedury dekodowania sygnału. Pokazane zostanie, że wyjaśnianie zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej ma na celu ustalenie, w jaki sposób następuje uproszczenie procedury dekodowania sygnału w efekcie ukształtowania jednostek pamięci immunologicznej. Przeprowadzona analiza pozwoli argumentować na rzecz tezy o specyfice wyjaśnień mechanistycznych formułowanych w immunologii.

2. MECHANISTYCZNE UJĘCIE WYJAŚNIANIA ZJAWISKA PIERWOTNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

2.1. Dualistyczna interpretacja pojęcia mechanizmu

W mechanistycznych koncepcjach wyjaśniania uznaje się, że procedura wyjaśniania zarówno w naukach fizycznych, jak i biomedycznych polega na identyfikowaniu i opisie mechanizmów odpowiedzialnych za przebieg zjawisk¹⁰. W charakterystyce pojęcia mechanizmu dominujące obecnie jest stanowisko dualizmu ontologicznego. Zgodnie z nim uznaje się, że mechanizmy składają się z bytów i działań. Wyjaśnienie polega zatem na określeniu elementów danego mechanizmu oraz opisie działań, w których te elementy uczestniczą współtworząc złożone

⁵ Craver [2007].

⁶ Thagard [2003].

⁷ Nervi [2010].

⁸ Machamer, Darden, Craver [2000].

⁹ Rzepiński [2014].

¹⁰ Machamer, Darden, Craver [2000].

procesy¹¹. Byty biorące udział w działaniach mają określoną strukturę, właściwości i lokalizację czasoprzestrzenną, która umożliwia ich identyfikację. Identyfikacja działań, zdaniem autorów ujęcia mechanistycznego, również polega na wskazaniu ich czasoprzestrzennej lokalizacji, a ponadto prędkości ich przebiegu, czasu trwania i stopnia natężenia¹².

Działania są czynnikami wywołującymi zmiany. Zostają one zapoczątkowane w pewnych warunkach, które można 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. Stan końcowy, podobnie jak i stany pośrednie są identyfikowane w sposób arbitralny przez podmiot poznający z uwagi na realizowane cele poznawcze. Podobnie arbitralny charakter ma podział bytów występujących w mechanizmie na te, które są rozpoznawane jako narzędzia działań, i te, które są określone jako przedmioty działań¹³.

Sformułowanie mechanistycznej koncepcji wyjaśniania rodzi pytanie o jej przydatność dla rekonstrukcji wyjaśnień formułowanych w praktyce medycznej. Wydaje się, że w zależności od sposobu charakteryzowania dysfunkcji organizmu można wskazać na dwa główne kierunki wyjaśnień mechanistycznych formułowanych dla celów praktyki medycznej.

W pierwszym przypadku dysfunkcję charakteryzuje się jako stan, w którym nastąpił defekt mechanizmu. Celem działań podejmowanych w praktyce lekarskiej jest wówczas usunięcie wady. Stan prawidłowego funkcjonowania organizmu traktowany jest wówczas jako punkt odniesienia dla wyznaczania zakresu i stopnia dysfunkcji¹⁴.

Odmienne rozwiązanie zostało zaproponowane przez Mauro Nervi¹⁵. Autor ten, analizując możliwość rekonstruowania wyjaśnień działań medycznych w terminach ujęcia mechanistycznego, zwraca uwagę na fakt, że to właśnie dysfunkcje stanowią zwykle zasadniczy przedmiot badań praktyki lekarskiej. Lekarze znacznie częściej rozważają przecież stany patologiczne aniżeli stany prawidłowego funkcjonowania organizmu. Dlatego też Nervi proponuje, aby w rekon-

¹¹ Przyjmując stanowisko dualizmu ontologicznego, jego autorzy odcinają się wyraźnie od wcześniejszych wersji ujęcia mechanistycznego, w których mechanizmy identyfikowane były wyłącznie jako procesy (procesualizm), albo wyłącznie jako byty (substancjalizm) (Machamer, Darden, Craver [2000]).

¹² Ibidem [2000].

¹³ Rzepiński [2014] s. 83.

¹⁴ Thagard [2003].

¹⁵ Nervi [2010].

strukcji wyjaśnień formułowanych w zakresie praktyki lekarskiej traktować dysfunkcje jako efekt działania niezależnych mechanizmów patologicznych, które prowadzą do stanów różnych od stanu prawidłowego funkcjonowania organizmu. Tradycyjnie, jak zaznacza Nervi, jesteśmy wprawdzie skłonni myśleć o chorobach, tak jak opisuje to Paul Thagard, w kategoriach dysfunkcji mechanizmów, jednak zmiana dotychczasowej perspektywy prowadzonych rekonstrukcji może być korzystna dla lepszego zrozumienia procesu projektowania terapii.

2.2. Endogenne mechanizmy stabilizujące

Kolejnym rodzajem mechanizmów, które można wyróżnić w rekonstrukcji wyjaśnień formułowanych w zakresie nauk biomedycznych są mechanizmy stabilizujące. O ile mechanizmy patologiczne są identyfikowane w procesie wyjaśniania jako mechanizmy prowadzące do dysfunkcji układu, o tyle mechanizmy stabilizujące są w tym procesie rozpatrywane jako mechanizmy, których rolą jest przywrócenie funkcji układu lub przynajmniej poprawa jego funkcjonalności w pewnym ograniczonym, możliwym do zrealizowania zakresie. Wyjaśnienie działania mechanizmów stabilizujących wymaga odróżnienia dwóch głównych rodzajów tych mechanizmów. Pierwszy obejmuje grupę zewnętrznych mechanizmów stabilizujących, które podlegają implementacji do wnętrza układu. Drugi rodzaj to grupa endogennych mechanizmów stabilizujących. Ten rodzaj będzie właśnie stanowił przedmiot dalszych rozważań prowadzonych w artykule.

W analizach metodologicznych stosunkowo niewiele uwagi poświęca się charakterystyce wyjaśnień formułowanych w odniesieniu do procesu inicjacji wewnętrznych mechanizmów stabilizujących, np. w zakresie działania systemu immunologicznego. Tymczasem to właśnie badania w immunologii mające na celu ustalenie mechanizmów działania układu odpornościowego są podstawą nie tylko dla zrozumienia przebiegu wielu chorób, ale również – w dużej liczbie przypadków – są punktem wyjścia dla poszukiwania nowych środków farmakoterapii. Opis mechanizmów immunologicznych jest kluczową częścią wyjaśnień formułowanych w immunologii¹⁶. Z perspektywy analiz metodologicznych istotne jest zatem uchwycenie specyfiki wyjaśnień przedstawianych w tej subdyscyplinie nauk biomedycznych.

Wyjaśnienia formułowane w immunologii mają dostarczyć opisu procesu, w którym następuje aktywacja endogennych mechanizmów stabilizujących. Nieuruchomienie tych mechanizmów w sytuacjach, w których jest to wymagane, prowadzi do pogłębiających się dysfunkcji organizmu w efekcie rozwoju schorzeń (np. choroby zakaźne lub choroby nowotworowe). Z drugiej strony zapoczątko-

¹⁶ Saalmuller [2006].

wanie działania tychże mechanizmów w sytuacjach, w których nie jest to konieczne, prowadzić może do chorób z autoagresji. Dlatego też zadaniem znacznej części wyjaśnień podawanych w immunologii jest dostarczenie precyzyjnego opisu zabezpieczeń, których występowanie w organizmie z jednej strony wyklucza zbędne uruchomienie endogennych mechanizmów stabilizujących, z drugiej natomiast gwarantuje ich uruchomienie w odpowiednich warunkach, umożliwiając jednocześnie przywrócenie prawidłowych funkcji organizmu w jak najkrótszym czasie¹⁷. Wyjaśnienia te mają na celu opisanie procesu dekodowania sygnałów, zachodzącego pomiędzy poszczególnymi elementami systemu immunologicznego¹⁸. Proces dekodowania sygnału jest złożonym systemem zabezpieczeń chroniącym przed zbędnym uruchomieniem mechanizmu odpornościowego.

2.3. Typy systemów dekodowania sygnałów

Przedostanie się antygenów (np. bakterii lub wirusów) do wnętrza organizmu powinno doprowadzić do uruchomienia systemu immunologicznego, czyli endogennego mechanizmu stabilizującego. Aktywacja tego mechanizmu dokonuje się w dwóch etapach.

Pierwszym z nich jest oznakowanie antygeny. Na tym etapie do antygenów dołączają się tzw. komórki prezentujące antygen (K_{MHC})¹⁹. Można je określić mianem znaczników stanu $Z_{(S^*)}$. Identyfikują one obiekty, które mogą być potencjalnie niebezpieczne dla funkcjonowania układu.

Wyjaśnienie drugiego etapu aktywacji mechanizmów stabilizujących opisuje proces wymiany sygnałów pomiędzy znacznikiem stanu $Z_{(S^*)}$ (czyli komórką prezentującą antygen) a systemem dekodującym sygnał (SDS), którym w szczególnych przypadkach mogą być komórki zaangażowane w odpowiedź immunologiczną, np. limfocyty T. Analiza wyjaśnień, których przedmiotem był ten właśnie etap aktywacji, wykazała, że w procesie formułowania wyjaśnień w immunologii identyfikowane są dwa odmienne typy systemów dekodowania sygnału²⁰. Pierwsze to systemy typu ZGP, czyli systemy, w których znacznik stanu generuje przyzwolenie. Drugi rodzaj to systemy typu EGP, czyli systemy, w których sygnał przyzwolenia jest generowany przez element zewnętrzny wobec znacznika stanu.

Różnica pomiędzy obu systemami dekodowania polega na tym, że odmienne elementy układu immunologicznego są w nich odpowiedzialne za uruchomienie tzw. sygnału przyzwolenia, czyli sygnału, który prowadzi do uaktyw-

¹⁷ Bushar, Farber [2008] s. 212.

¹⁸ Rzepiński [2014].

¹⁹ Farber [2000] s. 173; Salmuller [2006] s. 35.

²⁰ Rzepiński [2014].

nienia układu odpornościowego i wyeliminowania antygeny z organizmu. System ZGP jest systemem dekodowania, w którym po wstępnym etapie wymiany sygnałów pomiędzy znacznikiem $Z_{(S^*)}$ a systemem SDS, pierwszy z nich generuje sygnał przyzwolenia na uruchomienie mechanizmu stabilizującego. Z kolei system EGP jest systemem, w którym sygnał przyzwolenia generowany jest przez element systemu różny od znacznika stanu.

System dekodowania typu ZGP jest identyfikowany w procesie wyjaśniania zjawiska aktywacji limfocytów T. Poniżej przypomnę ustalenia dotyczące tego procesu, ponieważ w dalszej części artykułu omówiony zostanie przykład uproszczenia dekodowania sygnału właśnie dla aktywacji limfocytów T.

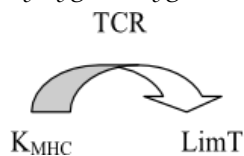
2.4. Endogenne mechanizmy stabilizujące w procesach aktywacji układu immunologicznego

Identyfikacja antygenów, które przedostały się do organizmu następuje poprzez przyłączenie do antygeny komórki, na której powierzchni występują cząsteczki MHC²¹. Są to tzw. komórki prezentujące antygen²². Prezentacja antygeny limfocytowi rozpoczyna proces aktywacji mechanizmu stabilizującego. Znacznikiem stanu jest kompleks K_{MHC} utworzony z komórki zawierającej cząsteczki MHC i antygen.

Wyjaśnienie aktywacji limfocytów T opisuje proces wymiany sygnałów pomiędzy komórką prezentującą antygen (czyli znacznikiem stanu), a limfocytem T. W formułowanych w immunologii wyjaśnieniach uznaje się, że pierwszy z tych sygnałów, wygenerowany przez znacznik K_{MHC} , jest żądaniem potwierdzenia, że dany limfocyt posiada dyspozycję do aktywacji. Sygnał ten emitowany jest z wykorzystaniem receptorów TCR. Tę fazę wyjaśniania ilustruje poniższy schemat.

Schemat 1

Pierwszy sygnał wygenerowany przez znacznik K_{MHC}



Strzałka blokowa reprezentuje sygnał TCR odebrany przez limfocyt T

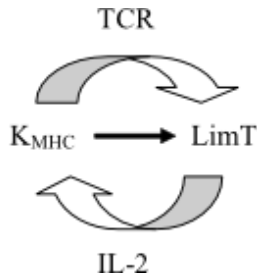
²¹ Termin *cząsteczka MHC* powstał na bazie terminu *główny układ zgodności tkankowej* [major histocompatibility complex]. Rozróżnia się dwie ich klasy: cząsteczki MHC klasy I oraz cząsteczki MHC klasy II. Prezentują one antygen różnym limfocytom. Limfocytom pomocniczym antygen jest prezentowany za pośrednictwem cząsteczki MHC klasy II, natomiast limfocytom cytotoksycznym antygen jest prezentowany za pośrednictwem cząsteczek MHC klasy I. Porównaj: Kozar, Zagożdżon [2005] s. 177–178.

²² Najważniejszymi komórkami prezentującymi antygen są: komórki dendrytyczne, limfocyty B i makrofagi. Porównaj: Jakóbisiak [2005] s. 2.

W formułowanych wyjaśnieniach wskazuje się następnie, że czytelnym dla komórki K_{MHC} sygnałem potwierdzającym gotowość limfocyta do aktywacji jest produkcja interleukiny IL-2 przez limfocyt T. Tę fazę wyjaśniania ilustruje z kolei schemat 2?

Schemat 2

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

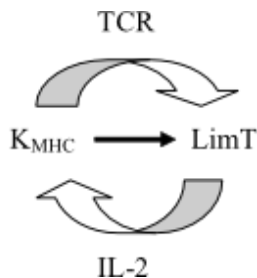


Dolna strzałka blokowa reprezentuje odpowiedź limfocyta T na pierwszy sygnał

Wyjaśnienie kolejnej fazy aktywacji limfocyta T ma na celu identyfikację sygnału przyzwolenia, wygenerowanego przez komórkę K_{MHC} . W formułowanych wyjaśnieniach uznaje się, że sygnałem tym jest połączenie cząsteczek kostymulujących występujących na powierzchni komórki prezentującej antygen (głównie CD80 i CD86) z cząsteczkami występującymi na powierzchni limfocyta T (głównie CD28)²³. Tę fazę wyjaśniania ilustruje następujący schemat.

Schemat 3

Sygnał przyzwolenia dla limfocyta T



Pogrubiona strzałka reprezentuje sygnał przyzwolenia wygenerowany przez znacznik (czyli kompleks K_{MHC}) do limfocyta T, po uprzedniej wymianie sygnałów wstępnych

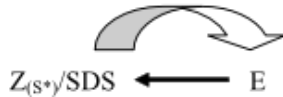
Wyjaśnienie ostatniej fazy aktywacji limfocyta T wskazuje na to, że ostateczna decyzja o jego aktywacji zapada w obrębie kompleksu K_{MHC} . Elementem decyzyjnym jest zatem komórka prezentująca antygen.

Przypomnijmy pokrótce charakterystykę drugiego spośród wyróżnionych systemu dekodowania sygnału. Jest nim system typu EGP. Jest to system dekodowania, w którym sygnał przyzwolenia na aktywację mechanizmu stabilizujące-

²³ Kozar, Zagożdżon [2005] s. 178.

go zostaje wygenerowany przez element środowiska, różny zarówno od znacznika stanu $Z_{(S^*)}$, jak i od systemu SDS. Ten system dekodowania ilustruje poniższy schemat.

Schemat 4



Strzałka blokowa reprezentuje sygnał zapytania. Jest to sygnał identyfikujący w danym środowisku element decyzyjny. Strzałka pogrubiona reprezentuje sygnał przyzwolenia wygenerowany przez element środowiska

Pokazane zostało, że wyjaśnienie identyfikujące mechanizm dekodowania sygnału typu EGP jest formułowane w opisie procesu aktywacji limfocytów B²⁴.

3. UPROSZCZONE SYSTEMY DEKODOWANIA SYGNAŁU W WYJAŚNIANIU ZJAWISKA WTÓRNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

3.1. Zjawisko odporności nabytej

Pierwszy kontakt organizmu z danym patogenem powoduje wywołanie tzw. pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, w trakcie której następuje uruchomienie mechanizmów stabilizujących. Jednocześnie kontakt ten prowadzi do wytworzenia tzw. odporności nabytej²⁵.

Zjawisko odporności nabytej znane było już w starożytności. Tukidydes w „Wojnach peloponeskich” pisał, że człowiek, który raz zachorował w trakcie epidemii, nie chorował ponownie²⁶. W Chinach, Indiach, Gruzji a później w Turcji stosowano metodę mającą uchronić osoby zdrowe przed zachorowaniem na ospę prawdziwą poprzez przeniesienie materiału biologicznego z osób chorych na osoby zdrowe. Dokonywano tego zabiegu za pomocą igieł, tamponów nasączonych ropą pobraną od osób chorych lub poprzez wdmuchiwanie w nozdrza wysuszonego proszku z krost. Zabieg określony w późniejszym okresie mianem „wariolizacji” został przeniesiony za sprawą Marry Montague do Europy. Spopularyzowany został w trakcie epidemii ospy w 1721 r., gdy zabiegowi zdecydowali poddać się członkowie brytyjskiej rodziny królewskiej²⁷.

²⁴ Rzepiński [2014].

²⁵ Jakóbisiak [2005] s. 4.

²⁶ Crotty, Ahmed [2004].

²⁷ Brzeziński [1995] s. 118.

Metoda wariolizacji nie była jednak w pełni bezpieczną metodą wytwarzania odporności nabytej²⁸. Osoba poddana temu zabiegowi mogła przez pewien czas zarażać inne osoby z otoczenia. Ponadto wariolizacja prowadziła w niektórych przypadkach do przechodzenia poronnych form ospy prawdziwej, kończących się długotrwałą chorobą lub nawet w niektórych przypadkach śmiercią. Metoda ta została udoskonalona przez E. Jennera²⁹. Rozpropagowanie metody Jennera pozwoliło w znaczący sposób zmniejszyć ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń poszczepiennych w populacji osób poddanych zabiegowi szczepienia przeciw ospie prawdziwej w Europie XVIII i XIX wieku³⁰. Jednak zasadniczy przełom w badaniach nad szczepieniami, których celem było wytworzenie odporności nabytej, dokonał się za sprawą prac L. Pasteura nad cholerą kurzą a później wścieklizną³¹.

We współczesnej immunologii zagadnienie wyjaśnienia mechanizmu, w którym następuje wykształcenie odporności nabytej, jest kwestią kluczową, ponieważ stanowi podstawę dla projektowania bardziej skutecznych szczepionek, zwiększających efektywność wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Termin „wtórna odpowiedź immunologiczna” odnosi się do sytuacji, w trakcie której w efekcie ponownego przedostania się antygenów danego rodzaju do organizmu układ immunologiczny jest w stanie rozpoznać te antygeny i dokonać ich szybkiej eliminacji. Zjawisko wtórnej odpowiedzi immunologicznej opisywane jest jako zjawisko zachodzące znacznie szybciej, aniżeli zjawisko pierwotnej odpowiedzi.

²⁸ Oczywiście nikt wówczas nie posługiwał się terminem „odporność nabyta”. Nie tylko nie znano mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za uzyskanie tego typu odporności, ale w gruncie rzeczy nie było możliwości zidentyfikowania czynników chorobotwórczych. Przyczyną ospy prawdziwej jest wirus. Nie można było go zatem zaobserwować z wykorzystaniem znanego wówczas mikroskopu optycznego. Po raz pierwszy obserwacja wirusów miała miejsce dopiero w 1938 r. z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego.

²⁹ W istocie Jenner był właśnie jedną z tych osób, które w dzieciństwie przebyły poronną postać ospy w efekcie dokonanej wariolizacji. Po skończeniu studiów medycznych i uzyskaniu dyplomu lekarza podjął próbę opracowania bardziej bezpiecznej metody chroniącej przed ospą prawdziwą. Dokonane przez Jennera obserwacje o charakterze epidemiologicznym pozwoliły mu stwierdzić, że w populacji osób narażonych na zachorowanie na ospę prawdziwą nie zarażają się mleczarki, które wykonując swoją pracę przebyły wcześniej chorobę określaną mianem „krowianki”. Na tej podstawie Jenner uznał, że przechorowanie krowianki uodparnia organizm przed zachorowaniem na ospę prawdziwą.

³⁰ Ospa prawdziwa została wyeliminowana w 1984 r.

³¹ Kluczowe dla prac badawczych Pasteura było odkrycie możliwości atenuacji drobnoustrojów (czyli zmniejszenia ich zjadliwości) dokonane właśnie w badaniach nad cholerą kurzą. Pasteur stwierdził, że można zmniejszyć zjadliwość drobnoustrojów w taki sposób, że nie wywołują one choroby, natomiast są w stanie wywołać pierwotną odpowiedź immunologiczną. Metoda atenuacji została przez niego wykorzystana w badaniach nad opracowaniem szczepionki przeciw wściekliznie.

3.2. Uproszczenie procedury dekodowania sygnału

Mówiąc o uproszczeniu procedury dekodowania sygnału, zwracamy najczęściej uwagę na pewien aspekt praktyczny tego procesu. Najogólniej, tworzenie systemów USDS przyczynia się do ułatwienia nam niektórych dziedzin życia, np. poprzez uproszczenie procedury logowania w komputerze osobistym czy uproszczenie procedury pisanie wyrazów w wiadomościach typu sms. Liczymy jednocześnie na to, że utworzenie uproszczonej procedury dekodowania sygnału nie zmniejszy poziomu bezpieczeństwa całego układu. Uznajemy, że dopóki nasz komputer nie dostanie się w niepowołane ręce, uproszczona procedura dekodowania sygnału jest równie bezpieczna jak pełna procedura dekodowania. Warto odnotować, że w niektórych przypadkach uproszczenie procedury dekodowania sygnału ma na celu nie tyle zachowanie dotychczasowego poziomu bezpieczeństwa układu, co wręcz jego zwiększenie. Uproszczenie procedury dekodowania zapewnia bowiem szybszą reakcję całego układu na otrzymany sygnał³². Pozwala to zatem na skrócenie procesu decyzyjnego w przypadku tych zdarzeń, które system powinien rozpoznać jak najszybciej jako potencjalne zagrożenie dla swego funkcjonowania.

Uproszczenie procedury dekodowania sygnału nie następuje oczywiście w przypadku pierwszego dekodowania. Pierwsze dekodowanie sygnału ma charakter pełnej procedury. Dopiero kolejne mogą ulec uproszczeniu. Proces ten może nastąpić zarówno w układzie biologicznym, jak również w sztucznym układzie fizycznym. Efektem uproszczenia procedury dekodowania jest zmniejszenie liczby sygnałów, które są konieczne dla aktywacji danego mechanizmu. Oznacza to pominięcie niektórych etapów złożonej procedury weryfikacji sygnału. Jest to zatem przypadek zbliżony do sytuacji logowania się na stronie poczty elektronicznej w komputerze osobistym. System może zapamiętać nasze hasło tak, aby kolejne logowanie następowało w uproszczony sposób lub nawet automatycznie. Ściślej oznacza to, że dla konkretnego rozpoznanego użytkownika systemu wywołanie strony poczty elektronicznej powoduje automatyczne przypisanie temu użytkownikowi wcześniej ustalonego hasła. Uproszczenie procedury dekodowania jest zatem w istocie efektem zmian, które nastąpiły w pierwotnym systemie dekodowania sygnału SDS. Z perspektywy analiz metodologicznych interesujące wydaje się to, że celem wyjaśnień formułowanych w immunologii jest identyfikacja uproszczonych procedur dekodowania sygnału.

Wyjaśnienia mechanistyczne zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej opisują to zjawisko jako proces, w którym następuje uproszczenie procedury

³² Farber [2000] s. 173.

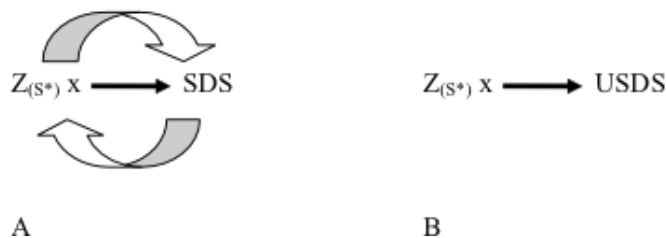
dekodowania. Uznaje się mianowicie, że uzyskanie odporności nabytej powoduje, iż systemy typu SDS opisane w paragrafie 2.3 zostają przekształcone w uproszczone systemy dekodowania sygnału (USDS). Na czym jednak polega uproszczenie procedury dekodowania sygnału?

3.3. Dwa rodzaje uproszczonych systemów dekodowania sygnału

Rozważając uproszczoną procedurę dekodowania sygnału ograniczę się wyłącznie do systemów dekodowania typu ZGP, czyli tych systemów, w których znacznik stanu generuje sygnał przyzwolenia (porównaj schemat 3). Proponuję poddać analizie dwa możliwe sposoby realizacji uproszczenia procedury dekodowania w tych systemach. W pierwszym przypadku wyeliminowane mogą być sygnały wstępne lub przynajmniej pewna ich część. Uproszczenie procedury polega wówczas na odebraniu sygnału przyzwolenia, którym jest ten sam sygnał, który występował w pełnej procedurze dekodowania sygnału w systemie SDS. System USDS działający w taki sposób odbiera zatem oryginalny sygnał przyzwolenia. Oznaczmy taki uproszczony system dekodowania symbolem $USDS_{(SW)}$.

Działanie systemu $USDS_{(SW)}$ ilustruje przedstawiony poniżej schemat, na którym wyszczególniona została pełna procedura dekodowania sygnału (A) oraz uproszczona procedura (B), będąca efektem wyeliminowania sygnałów wstępnych (brak strzałek blokowych), przy jednoczesnym zachowaniu oryginalnego sygnału przyzwolenia x (strzałka prosta).

Schemat 5



Pełna (A) i uproszczona (B) procedura dekodowania **oryginalnego** sygnału przyzwolenia (x) w systemie typu ZGP

Zgodnie z opisanym schematem uproszczenie procedury dekodowania nie wymaga w zasadzie żadnych zmian w systemie SDS. System aktywowany jest przez ten sam sygnał x . Uproszczenie procedury dekodowania sygnału polega wówczas na bezpośrednim wyemitowaniu sygnału przyzwolenia bez wcześniejszych sygnałów wstępnych. Oznacza to, że decyzja o uproszczeniu procedury nie zapadła w obrębie systemu SDS, lecz poza nim. Ściślej, decyzję o uproszczeniu procedury podjął znacznik stanu $Z_{(S^*)}$, emitując bezpośrednio sygnał przyzwolenia z pominięciem sygnałów wstępnych.

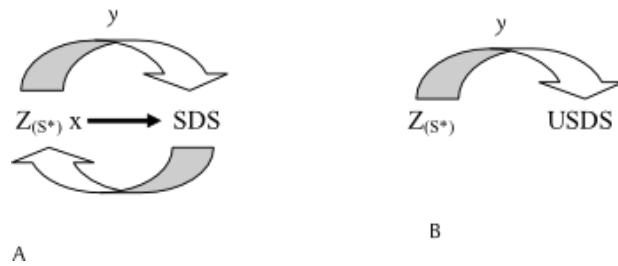
Zauważmy, że w systemie USDS_(-sw) informacja o pierwszym sygnale zostaje zapamiętana przez element zewnętrzny wobec systemu SDS. To nie system dekodowania zapamiętał wystąpienie pierwszego sygnału, lecz znacznik zapamiętał, że już kiedyś taki sygnał emitował. Gdyby tak nie było, to nie byłaby możliwa eliminacja sygnałów wstępnych. Znacznik stanu jest zatem elementem decyzyjnym, określającym, czy sygnał przyzwolenia może czy też nie może zostać wygenerowany. Rozważmy prosty przykład ilustrujący te ustalenia.

Przyjmijmy, że dysponujemy „inteligentnym” pilotem do telewizora. Jego „inteligencja”, którą tak bardzo nam zachwalano w sklepie ze sprzętem RTV, polega na tym, że posiada on zdolność do zapamiętywania, jakie programy zwykliśmy oglądać o danej porze dnia. Dostosowuje się zatem do naszych nawyków. Pierwsze włączenie telewizora o danej porze i oglądanie określonego programu będzie skutkowało tym, że kolejne włączenie telewizora o tej samej porze z użyciem pilota spowoduje, że ten ostatni wyśle sygnał nakazujący otwarcie określonego programu. W tym przypadku zatem, to nie system dekodowania sygnału (występujący bezpośrednio w telewizorze), lecz znacznik stanu (czyli pilot) podejmuje decyzję o uproszczeniu procedury dekodowania sygnału, posiadając pamięć o pierwszej emisji takiego sygnału o danej porze. Przykładowo włączając telewizor o 19.30 za pomocą dowolnego przycisku pilota możemy mieć pewność, że pilot wyśle automatycznie sygnał nakazujący otwarcie kanału Disney Channel. Nie zostanie natomiast otwarty oglądany w południe kanał TV Sport. W tak działającym systemie uproszczenie procedury dekodowania dotyczy znacznika stanu zewnętrznego wobec całego systemu dekodowania. W omówionym przykładzie funkcję znacznika stanu pełni pilot telewizora, natomiast telewizor jest systemem dekodującym sygnał pochodzący z pilota.

Uprosczenie procedury dekodowania może jednak mieć inny przebieg. Może ono polegać na wyeliminowaniu oryginalnego sygnału przyzwolenia. Funkcję sygnału przyzwolenia przejmuje wówczas jeden z sygnałów, pełniących wcześniej wyłącznie rolę sygnału wstępnego. W efekcie uzyskujemy uproszczony system dekodowania sygnału, którego aktywacja dokonuje się za pomocą jednego z sygnałów wstępnych bez udziału sygnału przyzwolenia. Oznaczmy taki uproszczony system dekodowania sygnału symbolem USDS_(-sp).

Działanie systemu USDS_(-sp) ilustruje przedstawiony poniżej schemat, na którym wyszczególniona została pełna procedura dekodowania sygnału (A) oraz uproszczona procedura (B), następująca poprzez eliminację oryginalnego sygnału przyzwolenia x (brak strzałki prostej), ale z zachowaniem sygnału wstępnego y pełniącego wówczas funkcję sygnału przyzwolenia (strzałka blokowa).

Schemat 6



Pełna (A) i uproszczona (B) procedura dekodowania sygnału przyzwolenia (y) w systemie typu ZGP

Strzałka blokowa reprezentuje sygnał y , który zostaje odczytany w USDS(-sp) jako sygnał przyzwolenia. W pełnej procedurze dekodowania sygnał ten pełnił jednak wyłącznie funkcję jednego z sygnałów wstępnych. Nie wystarczał on do aktywacji mechanizmu stabilizującego. Zmiana funkcji jednego z sygnałów wstępnych, który uzyskuje rangę sygnału przyzwolenia wskazuje na to, że zmiana nie musiał ulec sam system SDS w trakcie pierwszego dekodowania. Zauważmy, że podobnie jak w przypadku systemu USDS(-sw) tak również w przypadku systemu USDS(-sp) można sprecyzować wyjaśnienia dotyczące mechanizmu pamięci. Mechanizm pamięci musi występować w systemie SDS. Elementem decyzyjnym zapoczątkowującym działanie mechanizmów stabilizujących jest sam uproszczony system dekodowania sygnału.

Zilustrujmy te ustalenia ponownie za pomocą prostego przykładu. Rozważmy projekt inteligentnego domu, w którym działanie poszczególnych urządzeń ma zostać zautomatyzowane i przystosowane do trybu życia jego mieszkańców. Włączanie ogrzewania, ciepłej wody, pobór mocy, podgrzewanie kawy ma przebiegać zgodnie z charakterystycznymi nawykami jego właścicieli. Po początkowym okresie przystosowawczym, w którym system zapamiętuje nasze nawyki, dochodzi do uproszczenia pewnych procedur. W tym procesie właściciel lub właściele pełnią funkcję znaczników stanu. Przykładowo, w poniedziałek rano nie muszą już wydawać polecenia przygotowania kawy z ekspresu. Wcześniej system bowiem zapamiętał, że po wstaniu właściciel korzysta z łazienki, a następnie wydaje polecenie przygotowania kawy. Skorzystanie z łazienki zostaje już zatem odczytane jako sygnał nakazujący przygotowanie porannej kawy. Wyeliminowane zostaje z procedury decyzyjnej bezpośrednie polecenie przygotowania kawy. Funkcję sygnału przyzwolenia przejmuje sygnał wstępny, jakim jest określone zachowanie użytkowników domu.

Podsumujmy dokonane ustalenia. O uproszczeniu procedury dekodowania sygnału w systemie typu ZGP można mówić w odniesieniu do dwóch różnych sytuacji. W pierwszej następuje wyeliminowanie sygnałów wstępnych z zachowania

waniem oryginalnego sygnału przyzwolenia – są to uproszczone systemy typu $USDS_{(-SW)}$. W drugiej następuje z kolei wyeliminowanie oryginalnego sygnału przyzwolenia i zmiana funkcji jednego z sygnałów wstępnych, który zaczyna pełnić rolę sygnału przyzwolenia – są to uproszczone systemy typu $USDS_{(-sp)}$. Możemy zatem dokonać rozróżnienia systemów biorących udział w dekodowaniu sygnału na te systemy, które posiadają pamięć zewnętrzną (zapamiętuje znacznik stanu) oraz te, które posiadają pamięć wewnętrzną (zapamiętuje system SDS).

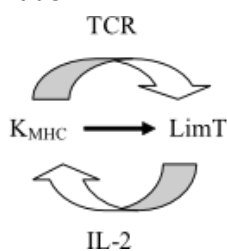
Warto podkreślić, że układ, w którym następuje uproszczenie procedury dekodowania sygnału jest przykładem prostego układu uczącego się. Na podstawie pierwszego odkodowania sygnału następuje przyswojenie umiejętności szybszego dekodowania sygnału w każdym kolejnym jego wystąpieniu. Układy tego rodzaju są przedmiotem analiz i wyjaśnień formułowanych zarówno na gruncie nauk informatycznych, jak również w naukach biologicznych.

3.4. Charakterystyka wyjaśnień wtórnej odpowiedzi immunologicznej przebiegającej z udziałem limfocytów T

Wyjaśnienie procesu pierwszej aktywacji układu odpornościowego w kontakcie z danym antygenem stanowi w immunologii punkt wyjścia dla formułowania wyjaśnień zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Biorą w niej udział zarówno limfocyty T, jak i limfocyty B. W trakcie wtórnej odpowiedzi skrócony zostaje czas, w jakim następuje uruchomienie mechanizmów stabilizujących. Wyjaśnienia tego zjawiska formułowane w obszarze współczesnej immunologii opisują ten proces jako uproszczenie procedury dekodowania sygnału. Przykładem, który krótko omówię, jest wyjaśnienie procesu aktywacji limfocytów T następujące w czasie wtórnej odpowiedzi immunologicznej.

Przypomnę, że w trakcie pierwszego kontaktu z antygenem aktywacja limfocytów T polegała na wymianie dwóch sygnałów wstępnych: sygnału TCR oraz sygnału IL-2. Poprzedzały one sygnał przyzwolenia. Uruchomienie mechanizmu stabilizującego przebiegało zatem według przedstawionego już wcześniej schematu 3:

Schemat 3



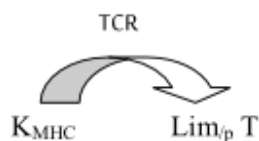
Schemat etapów aktywacji limfocytu T w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej

Wyjaśnienie zjawiska wtórnej odpowiedzi immunologicznej wymaga założenia, że w czasie odpowiedzi pierwotnej następuje ukształtowanie jednostek pa-

mięci immunologicznej. Należy zatem przyjąć, że system posiada dyspozycję do zapamiętywania antygenów, z którymi miał już wcześniej kontakt. Wyjaśniając zjawisko pamięci immunologicznej formułuje się dwie główne hipotezy. Pierwsza z nich głosi, że antygen wywołujący odpowiedź pierwotną zostaje zachowany w układzie i nieustannie stymuluje rozpoznające go limfocyty³³. Na gruncie drugiej hipotezy uznaje się natomiast, że zachowana zostaje informacja o antygenach, z którymi układ zetknął się wcześniej. Zgodnie z tą hipotezą uznaje się, że nośnikami tej informacji jest część limfocytów, które podlegały aktywacji w trakcie pierwotnej odpowiedzi³⁴. Są to tzw. limfocyty pamięci. Mogą nimi być albo kompleksy przechowujące częściowo dezaktywowany antygen albo limfocyty T pamięci, które przekształciły się z niektórych limfocytów dziewiczych w trakcie pierwotnej odpowiedzi immunologicznej³⁵.

Postulowanie jednostek pamięci układu immunologicznego pozwala wyjaśnić zjawisko wtórnej odpowiedzi immunologicznej jako efekt uproszczenia procedury dekodowania sygnału. Dzięki mechanizmowi pamięci następuje wyeliminowanie oryginalnego sygnału przyzwolenia. Funkcję tego sygnału przejmuje, w przypadku aktywacji limfocytów T, sygnał TCR. Dekodowanie przebiega zatem wówczas według następującego schematu.

Schemat 7



Symbol K_{MHC} oznacza komórkę prezentującą antygen. Strzałka blokowa reprezentuje sygnał generowany przez komórkę K_{MHC} . Skrót $Lim_p T$ oznacza, że jednostka pamięci związana jest z limfocytami T.

Sygnał TCR pełniący w pierwszym kontakcie z antygenem funkcję sygnału wstępnego, w trakcie wtórnej odpowiedzi immunologicznej odczytany zostaje jako sygnał przyzwolenia dla aktywacji limfocytów. W prezentowanym przykładzie jednostką pamięci jest zatem limfocyt T lub kompleks zawierający limfocyt T.

³³ Porównaj: Gray, Matzinger [1991]; Champagne, Dumont, Sekaly [2001]; Farber [2000] s. 173.

³⁴ Farber [2000].

³⁵ Podkreślić należy, że nie jest nadal w pełni jasne, w jaki sposób funkcjonuje mechanizm pamięci immunologicznej, a nawet nie ma zgody co do tego, jakie elementy układu odpornościowego pełnią funkcję nośników pamięci. Szczegółowe omówienie hipotez wyjaśniających zjawisko pamięci immunologicznej wykracza poza obecny artykuł. Czytelników zainteresowanych zagadnieniem odsyłam do: Maruyama, Lam, Rajewsky [2000]; Farber [2003]; Garcia, DiSanto, Stockinger [1991]; Gourley, Wherry, Masopust, Ahmed, [2004]; Zinkernagel, Bachmann, Kundig, et al. [1996].

Cały układ jest rozpoznawany w formułowanych wyjaśnieniach jako uproszczony system dekodowania sygnału typu USDS(-sp).

4. SPECYFIKA WYJAŚNIEŃ MECHANISTYCZNYCH W IMMUNOLOGII

Mechanistyczne koncepcje wyjaśniania sytuacji się zwykle w tradycji analiz epistemologicznych i metodologicznych jako koncepcje należące do nurtu wyjaśnień przyczynowych. Celem tego rodzaju wyjaśnień jest identyfikacja zdarzeń stanowiących przyczyny występowania określonych zjawisk. Jednak w odniesieniu do ujęcia prezentowanego w artykule tego rodzaju kwalifikacja wydaje się zbyt dużym uproszczeniem. Opis procesu dekodowania sygnału formułowany w wyjaśnieniach z zakresu immunologii nie ma na celu wyłącznie określenia zdarzenia stanowiącego bezpośrednią przyczynę aktywacji limfocytów. Wygenerowanie sygnału przyzwolenia przez komórkę K_{MHC} jest rozpoznawane jako warunek konieczny aktywacji limfocytu naiwnego. Jednak zasadniczym celem poznawczym realizowanym w tym etapie wyjaśnień nie jest ustalenie bezpośredniej przyczyny aktywacji, lecz identyfikacja elementu decyzyjnego systemu. Dokonując jego identyfikacji ustala się jednocześnie warunki, jakie muszą być spełnione, aby element decyzyjny wygenerował sygnał przyzwolenia. Sygnał przyzwolenia jest warunkiem wystarczającym aktywacji limfocytów naiwnych, o ile wcześniej zrealizowany został proces wymiany sygnałów wstępnych w określonej kolejności ich występowania. Tyle właśnie głosi wyjaśnienie opisujące zjawisko pierwotnej odpowiedzi immunologicznej wobec pewnej klasy kompleksów immunologicznych.

Podkreślić należy, że w formułowanych w immunologii wyjaśnieniach identyfikowanym elementom decyzyjnym nie nadaje się charakteru intencjonalnego. Nie twierdzi się zatem, że określona struktura biochemiczna podejmuje świadomie decyzje o uruchomieniu mechanizmu stabilizującego. Struktura taka, np. komórka K_{MHC} , traktowana jest wyłącznie jako ten element mechanizmu, który w formułowanych wyjaśnieniach rozpoznawany jest jako punkt zbiorczy sygnałów przenoszonych za pośrednictwem różnych szlaków biochemicznych. Struktura taka nie podejmuje zatem decyzji, lecz stanowi węzeł, w którym zestawiane są pochodzące z różnych źródeł sygnały zarówno aktywacji, jak i inhibicji mechanizmu. Wśród innych struktur biochemicznych wyróżnia ją dyspozycja do przetwarzania zróżnicowanych sygnałów do postaci sygnału uruchamiającego lub dezaktywującego mechanizm.

Identyfikacja elementu decyzyjnego pełni istotną funkcję poznawczą. Stanowi mianowicie podstawę dla generowania hipotez wyjaśniających większą efektywność wtórnej odpowiedzi immunologicznej wobec odpowiedzi pierwot-

nej. Formułowanie wyjaśnień tego zjawiska ma na celu ustalenie, w jaki sposób uproszczeniu podlega procedura dekodowania sygnału. Celem tego etapu wyjaśnień jest określenie, jaki sygnał pełni funkcję sygnału przyzwolenia i jakie sygnały biorące udział w odpowiedzi pierwotnej zostały wyeliminowane w odpowiedzi wtórnej. Zmniejszenie ilości sygnałów wymienianych w trakcie wtórnej odpowiedzi pomiędzy poszczególnymi elementami kompleksów immunologicznych jest rozpoznawane w formułowanych wyjaśnieniach jako zdolność systemu do zniesienia części zabezpieczeń, chroniących cały układ przed zbędnym uruchomieniem. Z perspektywy analiz metodologicznych szczególnie interesujące wydaje się to, że wyjaśnienia opisujące procedurę upraszczania sygnału stanowią ważne narzędzie poznawcze w identyfikacji jednostek pamięci immunologicznej. Rozstrzygnięcia dotyczące tego, w jaki sposób następuje uproszczenie procesu dekodowania sygnału, pozwala ustalić, które elementy systemu dekodowania są czynnikami decyzyjnymi odpowiedzialnymi za zapamiętywanie pierwszego kontaktu z antygenem.

Podsumowując dokonane ustalenia, należy zauważyć, że w formułowanych w immunologii wyjaśnieniach postulowane są znacznie bardziej złożone struktury mechanizmów niż te, które zostały pierwotnie opisane w ujęciu Machamera, Darden i Cravera. Wśród bytów współtworzących mechanizm wyróżnili oni wyłącznie narzędzia i przedmioty działania. Tymczasem przeprowadzona analiza pokazuje, że specyfika wyjaśnień formułowanych w immunologii związana jest z postulowaniem dodatkowo zróżnicowanych form narzędzi działania, takich jak: elementy decyzyjne, znaczniki stanu i nośniki pamięci. Warto podkreślić, że o ile podział na narzędzia i przedmioty działania miał w ujęciu wymienionych autorów charakter relatywny i zależał od realizowanych celów badawczych, o tyle rozróżnienie elementów decyzyjnych, znaczników stanu i nośników pamięci nie podlega już relatywizacji, lecz zależy od funkcji, jakie pełnią one w procesie dekodowania sygnału.

Formułowane w immunologii wyjaśnienia są zatem w istocie wyjaśnieniami o charakterze funkcjonalnym. Celem badaczy jest udzielenie odpowiedzi na pytania dotyczące funkcji całego układu lub poszczególnych jego elementów. Są to pytania typu: „jak funkcjonuje układ immunologiczny?”, „jak działa mechanizm pamięci?”, „jak dokonywana jest aktywacja limfocytów T w pierwotnej odpowiedzi immunologicznej?” i wiele podobnych. W analizach metodologicznych poświęconych wyjaśnianiu funkcjonalnemu ukształtowały się dwa główne ujęcia, odmiennie charakteryzujące zarówno cel tych wyjaśnień, jak i strukturę przepro-

wadżanych w nim wnioskowań³⁶. Pierwszym z nich jest ujęcie etiologiczne, rozwijane w tradycji C. Hempla, drugim ujęcie dyspozycyjne rozwijane w tradycji, którą zapoczątkował E. Nagel³⁷. Zaprezentowana przeze mnie rekonstrukcja wyjaśnień formułowanych w immunologii wydaje się wskazywać na to, że są to wyjaśnienia o charakterze dyspozycyjnym, ponieważ celem badaczy jest opisanie dyspozycji poszczególnych elementów systemu odpornościowego. Jednak w przeciwieństwie do „klasycznych” dyspozycyjnych ujęć wyjaśniania funkcjonalnego, wyjaśnienia formułowane w immunologii nie mają charakteru wyjaśnień przyczynowych³⁸. Ich zadaniem jest identyfikacja elementów decyzyjnych, węzłów przetwarzania otrzymanych sygnałów, a w dalszej kolejności generowania czytelnych dla określonych elementów systemu odpornościowego sygnałów przyzwolenia.

Wyjaśnienia pokazujące, w jaki sposób funkcjonują uproszczone mechanizmy dekodowania sygnału, są kluczowe dla projektowania wielu terapii stosowanych w różnych działach medycyny. W przypadku chorób autoimmunizacyjnych formułowane wyjaśnienia pozwalają zrozumieć, w jaki sposób, poprzez procedury upraszczania systemu dekodowania, dochodzi do szkodliwej dla organizmu aktywacji elementów układu immunologicznego. Wiedza o tym, jak przebiega uproszczona procedura dekodowania sygnału aktywująca układ immunologiczny, jest również niezbędna w procesie projektowania szczepionek. Zasadniczym celem prowadzonych badań jest wówczas uzyskanie takich szczepionek, które indukują trwałą odporność u wszystkich osób zaszczepionych, a jednocześnie cechują się znikomą szkodliwością dla organizmu³⁹. Realizacja tych dwóch, w istocie dosyć przeciwstawnych celów, jakimi są: niska wirulentność i wysoka efektywność odpowiedzi immunologicznej, wymaga wiedzy o tym, jakie sygnały aktywacji elementów układu immunologicznego zostają pominięte w trakcie ponownego kontaktu z antygenem. Ta sama wiedza jest również niezbędna dla projektowania terapii immunosupresyjnych, których głównym zadaniem jest obniżenie odporności organizmu dla potrzeb przeprowadzanych zabiegów transplantologicznych.

³⁶ Rzepiński [2013].

³⁷ Hempel [1965]; Nagel [1960]. Wyczerpującą analizę wyjaśnień funkcjonalnych czytelnik znajdzie w McLaughlin [2001].

³⁸ Rzepiński [2013].

³⁹ Grzesiowski, Hryniewicz [2005] s. 359.

Bibliografia

- Brzeziński [1995] – T. Brzeziński, *Choroby, ich rozprzestrzenianie i historia*, [w:] *Historia medycyny*, T. Brzeziński (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995, s. 114–122.
- Bushar, Farber [2008] – N. Bushar, D. Farber, *Recalling the Year in Memory T Cells*, „Annals of the New York Academy of Science” (1143) 2008, s. 212–225.
- Champagne, Dumont, Sekaly [2001] – P. Champagne, A. Dumont, R. Sekaly, *Learning to remember: generation and maintenance of T-cell memory*, „DNA and Cell Biology” (20/12) 2001, s. 745–760.
- Craver [2007] – C. Craver, *Explaining the Brain. Mechanisms and the Mosaic Unity of Neuroscience*, Oxford University Press, Oxford 2007.
- Crotty, Ahmed [2004] – S. Crotty, R. Ahmed, *Immunological memory in humans*, „Seminars in Immunology” (16) 2004, s. 197–203.
- Farber [2000] – D. Farber, *T Cell Memory: Heterogeneity and Mechanism*, „Clinical Immunology” (95/3) 2000, s. 173–181.
- Farber [2003] – D. Farber, *Remembrance of Antigens Past: New Insights into Memory T Cells*, „Scandinavian Journal of Immunology” (58) 2003, s. 145–154.
- Garcia, DiSanto, Stockinger [1991] – S. Garcia, J. DiSanto, B. Stockinger, *Following development of a CD4 T cell response in vivo: from activation to memory formation*, „Immunity” (11) 1991, s. 163–171.
- Gourley, Wherry, Masopust, Ahmed [2004] – T. Gourley, E. Wherry, D. Masopust, R. Ahmed, *Generation and maintenance of immunological memory*, „Seminars in Immunology” (16) 2004, s. 323–333.
- Gray [2001] – D. Gray, *Immunological memory: a function of antigen persistence*, „Trends in Microbiology” (1) 2001, s. 39–41.
- Gray, Matzinger [1991] – D. Gray, P. Matzinger, *T cell memory is short-lived in the absence of antigen*, „The Journal of Experimental Medicine” (174/5) 1991, s. 969–974.
- Grzesiowski, Hryniewicz [2005] – P. Grzesiowski, W. Hryniewicz, *Immunologia szczepień ochronnych*, [w:] *Immunologia*, J. Gołąb, M. Jakóbisiak, W. Lasek (red.), Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005, s. 356–371.
- Hempel [1965] – C. Hempel, *Aspects of Scientific Explanation and other Essays in the Philosophy of Science*, The Free Press, New York 1965.
- Jakóbisiak [2005] – M. Jakóbisiak, *Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej*, [w:] *Immunologia*, J. Gołąb, M. Jakóbisiak, W. Lasek (red.), Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005, s. 1–6.
- Kaech, Wherry, Ahmed [2002] – S. Kaech, E. Wherry, R. Ahmed, *Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development*, *Nature Reviews Immunology* (2) 2002, s. 251–262.
- Kozar, Zagożdżon [2005] – K. Kozar, R. Zagożdżon, *Aktywacja limfocytów*, [w:] *Immunologia*, J. Gołąb, M. Jakóbisiak, W. Lasek (red.), Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005, s. 176–197.

- Machamer, Darden, Craver [2000] – P. Machamer, L. Darden, C. Craver, *Thinking about Mechanisms*, *Philosophy of Science* (67/1) 2000, s. 1–25.
- Maruyama, Lam, Rajewsky [2000] – M. Maruyama, K. Lam, K. Rajewsky, *Memory B-cell persistence is independent of persisting immunizing antigen*, „*Nature*” (407) 2000, s. 636–642.
- McLaughlin [2001] – P. McLaughlin, *What Function Explain – Functional Explanation and Self-Reproducing Systems*, Cambridge University Press, Cambridge 2001.
- Nagel [1960] – E. Nagel, *The Structure of Science – Problems in the Logic of Scientific Explanation*, Routledge & Kegan Paul, London 1960.
- Nervi [2010] – M. Nervi, *Mechanisms, Malfunction and Explanation in Medicine*, „*Biology & Philosophy*” (25/2) 2010, s. 215–228.
- Rzepiński [2013] – T. Rzepiński, *Wyjaśnianie funkcjonalno-przyczynowe i jego rola w projektowaniu farmakologicznych terapii kardioprotekcyjnych*, „*Filozofia Nauki*” (3/83) 2013, s. 99–121.
- Rzepiński [2014] – T. Rzepiński, *Charakterystyka systemów dekodowania sygnału w mechanistycznej teorii wyjaśnień*, „*Filozofia Nauki*” (3/87) 2014, s. 81–104.
- Saalmuller [2006] – A. Saalmuller, *New understanding of immunological mechanisms*, „*Veterinary Microbiology*” (117) 2006, s. 32–38.
- Salmon [1984] – W. Salmon, *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*, Princeton University Press, Princeton 1984.
- Thagard [2003] – P. Thagard, *Pathways to Biomedical Discovery*, „*Philosophy of Science*” (70/2) 2003, s. 235–254.
- Zinkernagel, Bachmann, Kundig, et al. [1996] – R. Zinkernagel, M. Bachmann, T. Kundig, et al., *On immunological memory*, „*Annual Review of Immunology*” (14) 1996, s. 333–367.