

# Immunobiologiczne właściwości „opiekuńczych” białek szoku termicznego ze specjalnym uwzględnieniem limfocytów $T\gamma\delta$

ANTONI J. FUROWICZ, DANUTA CZERNOMYSY-FUROWICZ

Katedra Immunologii i Mikrobiologii Wydziału Zootechnicznego AR, ul. Doktora Judyma 24, 71-460 Szczecin

Furowicz A. J., Czernomysy-Furowicz D.

## Immunobiological properties of „tutelary” heat shock proteins with reference to $\gamma\delta$ T cells

### Summary

Basing on already published data, the following issues have been covered in this article: a short definition of heat shock proteins, immunological properties, hsp and unusual  $\gamma\delta$  T cells, chlamydial hsp and immunopathogenesis of chlamydial disease, „tutelary” heat shock proteins and stress mechanisms.

**Keywords:** heat shock protein,  $T\gamma\delta$  cells, stress mechanisms.

Pokrewieństwo immunologiczne pomiędzy prokariotycznymi komórkami drobnoustrojów i komórkami wyższych organizmów eukariotycznych, ma wiele implikacji klinicznych o charakterze przyczynowym (cause – and effect relationship), dotyczącym występowania zakaźnych i niezakaźnych chorób zwierząt i człowieka.

Występowanie białek szoku termicznego (heat shock protein – hsp) we wszystkich komórkach organizmów wyższych oraz u wielu gatunków bakterii i innych drobnoustrojów, jak również reakcje krzyżowe między nimi, stanowią fenomen współczesnej immunologii i patologii. W warunkach fizjologicznych cząsteczki tej grupy utrzymują białka komórkowe organizmów ssaków w odpowiedniej konformacji (16). Odnotowano, że cząsteczki hsp biorą udział w transporcie protein i przenoszeniu ich przez błony siateczki śródplazmatycznej oraz przez błony mitochondrialne, nadając im odpowiedni układ stereochemiczny; uczestniczą również w eliminacji białek wadliwych. W związku z powyższym określa się je także mianem białek opiekuńczych. Ponieważ okazało się, iż ekspresja białek hsp wzrasta w odpowiedzi na wszelkiego rodzaju czynniki uszkodzające i toksyczne, nie tylko termiczne, ale i chemiczne, określa się je również jako białka stresu (10, 14).

Wytwarzanie białek hsp jest u ssaków determinowane przez odpowiednie geny. U człowieka dwa geny dla białek szoku termicznego (oraz geny dla czynników martwicy nowotworu –  $TNF\alpha$ ,  $TNF\beta$  i białek transportujących peptydy do siateczki śródplazmatycz-

nej – TAP), znajdują się między genami dla cząsteczek MHC klasy III i miejscem HLA-B (9). Istnieje szereg sugestii, iż hsp przetrwały miliony lat ewolucji, co było przyczyną, że cząsteczki szoku termicznego występujące u bakterii nie różnią się w zasadniczy sposób od analogicznych białek ludzkich i zwierzęcych (13). Białka te wchodzi w skład głównych antygenów bakterii, odpowiedzialnych za wywoływanie takich chorób, jak trąd (czynnik etiologiczny – *Myc. leprae*), gruźlica (*Myc. tuberculosis*), listerioza (*Listeria monocytogenes*), legionellowe zapalenie płuc (*Legionella pneumophila*), chlamydioza (*C. trachomatis*, *C. psittaci*) oraz borelioza z Lyme (*Borrelia burgdorferi*) (2, 3, 10, 15). Jest warto podkreślenia, że wszystkie wymienione mikroorganizmy należą do grupy fakultatywnych wewnątrzkomórkowych patogenów bakteryjnych. W rozpoznaniu i likwidowaniu infekcji ludzi i zwierząt, wywoływanych przez te drobnoustroje, istotną rolę odgrywają limfocyty T z receptorem typu  $\gamma\delta$  ( $TCR\gamma\delta^+$ ) (12, 15). Obecność białek hsp odnotowano także w komórkach niektórych bakterii, których procesy życiowe mają charakter zewnątrzkomórkowy. Stosunkowo często wymienia się szczepy *E. coli* służące jako model w badaniach z zakresu inżynierii genetycznej (17). Stwierdzono, że procesy odpowiedzialne za zwalczanie przez organizm wyższy zakażenia, takie jak podwyższona ciepłota wewnętrzna, miejscowe niedotlenienie tkanek czy też uwalnianie wolnych rodników, powodują ekspresję hsp na powierzchni komórek gospodarza objętych procesem zapalnym. Limfocyty T (przede wszystkim  $TCR\gamma\delta^+$ ), uczulone na bak-

teryjne hsp mogą następnie oddziaływać przeciwko homologicznemu hsp gospodarza, niszcząc szereg komórek i tkanek. Jest to przykład charakterystycznej reakcji krzyżowej, wykorzystującej homologię hsp – drobnoustrojowego i organizmu wyższego. U ludzi ze stwardnieniem rozsianym lub reumatoidalnym zapaleniem stawów, odnotowano ekspresję hsp na komórkach rejonów objętych procesem zapalnym. Towarzystwo temu nagromadzenie w tych obszarach limfocytów T (TCR $\gamma\delta$ ), swoiście rozpoznających antygeny białek szoku termicznego i mogących uczestniczyć w niszczeniu tkanek (16). Warto podkreślić, iż wymienione procesy i choroby mają charakter autoimmunologiczny (10). Trzy białka hsp (Dna K, Dna J, Grp E), odgrywają ważną rolę w niektórych etapach inicjacji procesu replikacji DNA bakteriofaga  $\lambda$  (17). Aktywują one mianowicie nieaktywny enzym – helikazę, występującą w kompleksie z replikacyjną proteiną  $\lambda$  P. W wyniku tej reakcji, dochodzi do uwalniania helikazy z powyższego kompleksu. Wymienione białka szoku termicznego, w normalnych warunkach nie biorą udziału w replikacji bakteryjnego DNA, jednak okazały się niezbędne do zachowania aktywności Dna A (białko inicjatorowe – produkt genu dna A) w podwyższonej ciepłocie, oraz przy replikacji DNA faga  $\lambda$  i niektórych plazmidów. Jak już wspomniano, uwalniają one helikazę (białko Dna B – produkt genu dna B) od replikacyjnego białka  $\lambda$  P, przywracają jej aktywność, konieczną zarówno do rozwijania podwójnego heliksu, jak i do włączenia syntetyzującej startery RNA – primazy w obręb replikacyjnych widełek DNA (17). Stwierdzono, iż niektóre białka szoku termicznego (zwłaszcza hsp 90), mogą również uczestniczyć w mechanizmach, związanych ze zjawiskiem stresu. Wchodzą one mianowicie w skład receptora komórkowego, wiążącego się swoiście z cząsteczką glikokortykosteroidów, przede wszystkim pochodnymi kortyzonu, kortyzolu lub kortykosteronu (13).

### Białka hsp i limfocyty T z receptorem $\gamma\delta$

Jak już wspomniano, wśród antygenów znajdujących się na powierzchni niektórych drobnoustrojów, limfocyty T $\gamma\delta$  preferencyjnie rozpoznają antygeny o charakterze białek szoku termicznego. Dotyczy to przede wszystkim mikobakterii i innych fakultatywnych wewnątrzkomórkowych patogenów bakteryjnych, niektórych pierwotniaków (*Plasmodium* spp.) oraz wirusów (10-12, 15). Wśród limfocytów T $\gamma\delta$  właściwość taką posiada grupa limfocytów T śród nabłonkowych  $\gamma\delta^+$  (intraepithelial lymphocytes – IEL), najczęściej o charakterze supresorowym (CD8 $^+$ ). Limfocyty te występują pomiędzy komórkami nabłonka przewodu pokarmowego oddechowego i innych przewodów (1, 4, 5). W przewodzie pokarmowym stwierdza się także ich obecność wewnątrz komórek nabłonkowych jelita oraz w *lamina propria*, która uważana jest za ich główne środowisko (1). Wymienione limfocyty dominują przede wszystkim w przewodzie po-

karmowym myszy, natomiast u człowieka występują w stosunkowo nieznacznej liczbie; przeważają komórki T (CD8), z „klasycznym” dla nich receptorem – TCR $\alpha\beta^+$  (4). Zasadniczą funkcją śród nabłonkowych limfocytów T jest regulowanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny dostające się do przewodu pokarmowego w ten sposób, aby nie dochodziło do nadmiernego pobudzenia odpowiedzi. Mechanizm ten jest określany jako tolerancja pokarmowa; w przypadku rozpuszczalnych antygenów pokarmowych dochodzi z reguły do supresji (zahamowania syntezy IgE oraz oddziaływania komórek odpowiedzialnych za nadwrażliwość typu późnego – DTH), natomiast w rezultacie inwazji mikropatogenów (antygenów cząsteczkowych), do zjawiska immunostymulacji (pobudzenie limfocytów CD4 oraz cytotoksycznych CD8, ekspresja MHC II kl. przez komórki prezentujące antygen, synteza immunoglobulin wydzielniczych – SIgA i SIgM) (5). Stwierdzono, że białka szoku termicznego (głównie hsp 65) są rozpoznawane również przez występujące u myszy komórki T, z subpopulacji tak zwanych dendrytycznych komórek naskórkowych (Thy-1 $^+$ ). Limfocyty te, morfologicznie zbliżone do klasycznych komórek dendrytycznych, posiadają z reguły receptor  $\gamma\delta$ ; pozbawione są natomiast zarówno cząsteczek CD4 jak i CD8 (9).

Powstaje pytanie, co jest przyczyną tak ścisłego powiązania limfocytów T $\gamma\delta$  z mikobakteriami i innymi wewnątrzkomórkowymi mikropatogenami? Czy tylko charakter antygenów tych drobnoustrojów, zbliżony do hsp, czy też jeszcze inne elementy?

Otóż, aby odpowiedzieć na te pytania, należy w zasadniczy sposób scharakteryzować te populacje komórek. Uważa się, że limfocyty z receptorem  $\gamma\delta$  występując wyjątkowo obficie we wrotach zakażenia (strategiczna lokalizacja), odgrywają bardzo istotną rolę w powstawaniu miejscowej odporności przeciwzakaźnej. Biorą one aktywny udział we wczesnej fazie odpowiedzi przeciwbakteryjnej (6). Większość tych komórek nie posiada cząsteczek CD4 ani też CD8 i rozpoznaje antygeny nie związane z cząsteczkami MHC. Dojrzewają one w grasicy nieco wcześniej aniżeli limfocyty z receptorem  $\alpha\beta$  (TCR $\alpha\beta^+$ ). Niektóre subpopulacje, zwłaszcza limfocyty śród nabłonkowe, różnicują się i podlegają nietypowej selekcji nawet poza grasicą („unusual  $\gamma\delta$  T cells”) (1, 15). Znaczna liczba komórek T $\gamma\delta$  prezentuje zdolność do spontanicznej, nie podlegającej MHC – restrykcji cytotoksyczności w stosunku do komórek nowotworowych (podobnie jak komórki NK – „naturalni zabójcy”), a także do cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC), determinowanej przez komórki K (killer cells). Według niektórych autorów (6, 8, 9) stanowią one populacje limfocytów o cechach pośrednich między komórkami T i NK. Podobnie jak te ostatnie posiadają cząsteczkę CD16, czyli receptor dla fragmentu Fc immunoglobuliny G (Fc $\gamma$ RIII), który umożliwia im udział w mechanizmie ADCC (9). Ponadto uważa



się, że analizowane komórki poprzez syntezę cytokin aktywują granulocyty obojętnochłonne, stymulują mechanizmy prezentacji antygeny (aktywacja makrofagów) oraz pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał (zwłaszcza w błonie śluzowej jelita). W końcu, biorą udział w eliminowaniu własnych komórek, poddanych stresom i uszkodzeniom (9). O udziale limfocytów  $T\gamma\delta$  w procesach autoimmunologicznych (kontakt z białkami hsp obecnymi na powierzchni komórek tkanek organizmów zwierzęcych), wspomniano w pierwszej części pracy. Dodatkową charakterystykę przedstawionych mechanizmów, zawierają opracowania Brandtzaega (1), Kaufmanna (11), Laniera (12) oraz Thomasa i wsp. (15). Okazało się, iż komórki  $T\gamma\delta$  biorą również czynny udział w rozpoznawaniu i likwidowaniu infekcji wywoływanych u myszy przez wirusy herpes simplex oraz zarazki malarii (12). Bloom i wsp. (cyt. 12) stwierdzili, że tylko komórki T z receptorem  $\gamma\delta$  w sposób efektywny rozpoznają i niszczą mikobakterie, zwłaszcza *Myc. tuberculosis*. Właściwości tej pozbawione są natomiast limfocyty T z receptorem  $\alpha\beta$ . Ponadto ustalono, iż receptory  $\gamma\delta$  o wiele bardziej aniżeli  $\alpha\beta$  są zbliżone do typowych immunoglobulin i to zarówno w zakresie struktury jak i właściwości wiązania antygeny (11, 12). Według Kaufmanna (11) komórki  $T\gamma\delta$  wiążą cząsteczki antygenów bakteryjnych bezpośrednio, w podobny sposób jak klasyczne przeciwciała. Dotyczy to również białek niektórych wirusów. Chien i wsp. (cyt. wg 15) uważają natomiast, że możliwe jest także rozpoznawanie przez te limfocyty antygeny w sposób klasyczny, tzn. w wyniku eksponowania tych cząsteczek przez molekuly MHC komórek prezentujących antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne). W wyniku dalszych badań okazało się, że komórki  $T\gamma\delta$  są w stanie rozpoznawać nie będące peptydami antygeny, związane z mikobakteriami (11, 12). Dotyczy to między innymi takich komponentów, jak 5' trójfosforan tymidyny oraz fosforany jednozasadowe. W izopentenylopirofosforanie odnotowano obecność naturalnego ligandu dla receptora  $\gamma\delta$ . Ponadto ustalono, że poddane fosforylacji węglowodany oraz niektóre nukleotydowe pirofosfodiestry posiadają właściwości stymulowania komórek  $T\gamma\delta$  (11). Według Bonneville i Fournie (cyt. 11) wskazuje to, że niektóre komponenty cząsteczek nukleotydów stanowią dla tych limfocytów immunomodulatory o bardzo znacznej immunopotencjacji. Uważa się, iż najprawdopodobniej szereg wewnątrzkomórkowych fakultatywnych patogenów bakteryjnych oddziałuje na limfocyty  $T\gamma\delta$  w zbliżony sposób poprzez niebiałkowe ligandy, takie jak lipoglikany oraz komponenty kwasu mykolowego, stymulując te komórki. W ten sposób następuje inicjacja procesów odpornościowych skierowanych przeciw tym mikropatogenom (11, 12). Podobne działanie wykazuje kompletny adiuwant Freund, w skład którego wchodzi ekstrakty zabitych prątków *Myc. tuberculosis* lub prątków niepatogennych (*Myc. butyricum*, *Myc. phlei* albo *Myc. smegmati*) (12).

Przedstawione dane uzupełniają informacje dotyczące powinowactwa receptorów  $\gamma\delta$  limfocytów T do struktur antygenowych, zbliżonych do białek szoku termicznego. Wydaje się, iż funkcje tych komórek związane są z większą ilością elementów aniżeli pierwotnie sądzono.

### Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej na chlamydialne białko hsp 60

Mimo, że infekcje u ludzi i zwierząt wywoływane przez różne typy chlamydii, stanowią poważny problem epidemiologiczny oraz epizootologiczny na całym świecie, nie do końca poznane są mechanizmy odpowiedzi immunologicznej w tych zakażeniach. Sądzi się mianowicie, że zakażenie tymi mikropatogenami pobudza zarówno odpowiedź immunologiczną, jak i powoduje szereg procesów immunopatologicznych (2, 3). Badania doświadczalne nad infekcjami wywołwanymi przez *Chlamydia tachomatis* stanowiącymi czynnik etiologiczny jaglicy u ludzi i zwierząt eksperymentalnych, dostarczyły wiele dowodów na to, że w przebiegu zakażeń chlamydiami, pojawia się ochronna odporność. Stwierdzono, że składniki błony zewnętrznej ciałek elementarnych (EB) są determinantami chorobotwórczości chlamydii i najważniejszymi czynnikami oddziałującymi na układ immunologiczny organizmu wyższego (3). Błona wewnętrzna chlamydii zawiera 3 zasadnicze typy białek. Stanowią je: najważniejszy antygen tych mikroorganizmów – białko błony zewnętrznej (MOMP) o masie cz.  $\approx 40$  kDa, tzw. białka „bogate” w cysteinę (60 i 12 kDa) oraz charakterystyczny dla bakterii Gram-ujemnych lipopolisacharyd (LPS). Eksponowane na powierzchni komórki MOMP, charakteryzuje się wysoką immunogennością i jest głównym neutralizującym antygenem chlamydii (3).

Według Choroszy-Król (2) istnieje szereg mechanizmów, dzięki którym chlamydialne białko hsp 60 może przyczynić się do patogenezy choroby, wywoływania infekcji oraz modulowania odpowiedzi immunologicznej na inne antygeny chlamydii. Autorka uważa, iż w przebiegu zakażenia tymi mikropatogenami może dojść do nieswoistego immunopatologicznego uszkodzenia tkanek przez chlamydialne hsp 60. Istnieje szereg obserwacji klinicznych wskazujących na możliwość takiej patogenezy infekcji. Otóż, zakłada się, że jaglica oraz inne zakażenia chlamydialne śluzówki jak również powikłania na tym tle (zapalenie stawów), stanowią rezultat zaburzeń immunopatologicznych. Rezultatem zakażeń śluzówki, wywołanych przez chlamydie jest tworzenie się blizn; do chwili obecnej nie poznano do końca mechanizmu bliznowacenia. Zakłada się jednak, iż wydłużony czas oddziaływania jednojądrzastych infiltratów, wywołujących stan zapalny może przyczynić się do tego procesu. Nawracające infekcje śluzówki, wywołwane przez chlamydie lub też przedłużona obecność antygeny tych drobnoustrojów w komórkach nabłonkowych śluzówki, może stanowić źródło antygeny w chronicznym procesie za-



palnym (2). Według Mouldera i wsp. oraz Lee i Mouldera (cyt. 2), towarzyszące zakażeniu uwalnianie rozpuszczalnych czynników z komórek zapalnych oraz enzymów z komórek nabłonkowych (ulegających lizie pod wpływem chlamydii), jest prawdopodobnie przyczyną nieswoistych uszkodzeń tkanki i bliznowacenia nabłonka. Tak więc, najprawdopodobniej, przewlekły stan zapalny może być rezultatem długotrwałej (lub utajonej) infekcji chlamydialnej. Engel i wsp. (cyt. 2) stwierdzili, że w pewnych okolicznościach synteza hsp przez chlamydie ulega stymulacji. Dotyczy to m.in. odpowiedzi na „klasyczny” szok termiczny. Odnotowano, że niedobór niektórych składników odżywczych jest także sygnałem odpowiedzi typowej dla stresu; tak więc, uwarunkowany przez INF niedobór tryptofanu, może spowodować stymulację produkcji hsp (2). Białka te uwalniane z poddanych stresowi komórek mogą mieć charakter antygeny, stymulującego procesy chronicznego stanu zapalnego. Matsuoto i Manire (cyt. 2) stwierdzili, że rozwój omawianych mikropatogenów w obecności penicyliny jest przyczyną nietypowego zakażenia. Przebieg infekcji charakteryzuje się powstawaniem dużych atypowych wrętów ciała siateczkowych, z których nie udało się wyosobnić chlamydii. Komórki takie uwalniały do supernatantu chlamydialne hsp 60. Okazało się, że białko to po odpowiednim oczyszczeniu, może powodować zapalne nacieki śluzówki oka, składające się przede wszystkim z makrofagów i limfocytów. Według Shemera i Sarova (cyt. 2) interferon gamma ( $INF\gamma$ ) najprawdopodobniej indukuje zbliżony proces zapalny *in vitro* i być może również *in vivo*. Alternatywnie, rozwój chlamydii w obecności  $INF\gamma$  może mieć wpływ na wzrost poziomu hsp 60 we wrętach; twory te mogą z kolei oddziaływać jako lokalne rezerwuary antygeny.

Podobnie jak w zakażeniach wywoływanych przez mikobakterie (11), w zwalczaniu zakażeń chlamydialnych główną rolę odgrywa populacja limfocytów  $T\gamma\delta^+$  (12). Uważa się, iż białko hsp 65 mikobakterii stymuluje wymienione komórki (11, 12, 15), natomiast immunoreaktywne epitopy białka hsp 60 organizmu wyższego ulegają ekspresji na powierzchni komórek poddanych stymulacji (Karlson-Parra wg 2). Według Choroszy-Król (2), przez analogię, infekcje wywoływane przez chlamydie mogą wywoływać „stress” komórek nabłonkowych organizmu. Manifestuje się to stymulacją tych komórek do ekspresji autologicznych białek stresowych na ich powierzchni i wywoływania destrukcji przez komórki T ( $TCR\gamma\delta^+$ ). Natomiast mikrośrodowisko wewnątrzkomórkowe może mieć wpływ na pobudzenie chlamydii, a niektóre cytokiny ( $INF\gamma$ ) mogą stymulować syntezę hsp przez te drobnostrójce. Z kolei, wzrost poziomu tych białek może być przyczyną ich „wyciekania” lub transportu z wrętów do cytoplazmy. W mikrośrodowisku tym hsp ulegają przetworzeniu i następnie z cząsteczkami MHC I klasy mogą być prezentowane na powierzchni komórek i rozpoznawane oraz eliminowane przez cytoto-

yczne komórki CD8, swoiste dla chlamydialnego białka hsp 60 (2).

### Udział białek szoku termicznego w zjawisku stresu

Stwierdzono, iż niektóre z tych protein (hsp 90), stanowiące integralną część receptora dla hormonów kory nadnerczy, mogą brać aktywny udział w mechanizmach stresu (8, 13). Wymienione hormony hamując wydzielanie hipofizotropowych hormonów podwzgórza, pełnią zasadniczą rolę w procesach adaptacyjnych organizmu wyższego (7). Rezultatem ich oddziaływania w zakresie układu odpornościowego jest często wyjątkowo głęboka immunosupresja. Najczęściej wymienia się zmniejszoną ekspresję na powierzchni komórek cząsteczek adhezyjnych (ICAM, selektyny E), wynikającą z supresyjnego oddziaływania glikokortykosteroidów (GS) na syntezę wielu cytokin, a zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6). Populacją wyjątkowo wrażliwą na działanie GS są monocyty i makrofagi. Obserwuje się redystrybucję monocytów we krwi po dawkach mniejszych niż te, które powodują przemieszczanie krążących limfocytów. Dochodzi do zahamowania chemotaksji, fagocytozy i zdolności bakteriobójczych makrofagów (hamowanie indukcji syntetazy tlenu azotu). Zahamowaniu ulega również synteza cząsteczek MHC kl. I i II, co wyjaśnia upośledzenie prezentacji antygeny przez te komórki (13). Wolno założyć, iż cząsteczki hsp nie mają większego wpływu na początek kaskady nerwowo-hormonalnej, charakterystycznej dla reakcji alarmowych stresu. Dotyczy to zarówno zapoczątkowania reakcji (stresor  $\rightarrow$  pobudzenie receptorów zgrupowań neuronów monoaminergicznych i peptydergicznych podwzgórza, wytwarzanie podwzgórzowego hormonu uwalniającego, synteza kortykoliberyny oraz innych hormonów hipofizotropowych), jak również jej późniejszego szlaku (wytwarzanie przez przysadkę mózgową kotrykotropiny pobudzającej syntezę GS przez korę nadnerczy). Nie wydaje się również aby proteiny hsp miały wpływ na przebieg reakcji typu: podwzgórze, włókna współczulne, część rdzeniowa nadnercza, adrenalina, pobudzenie podwzgórza. Swoistość tych procesów w mechanizmie stresu jest obecnie sprawą dyskusyjną (7). Tak więc, udział hsp w zjawisku stresu, ogranicza się praktycznie do funkcji receptora wiążącego w komórce układu odpornościowego cząsteczkę GS (13). Białka szoku termicznego hamują najprawdopodobniej aktywność receptora wewnątrzkomórkowego. Po przyłączeniu do kompleksu receptorowego glikokortykosteroidu, oddziela się od niego hsp 90, a powstały w ten sposób aktywny receptor przenosi się do jądra komórkowego. Przebieg reakcji jest silniejszy po podaniu syntetycznych pochodnych hormonów nadnerczy, takich jak prednizon, prednizolon i metyloprednizolon. Prezentują one mocniejszy efekt przeciwzapalny oraz immunosupresyjny aniżeli preparaty naturalne, słabiej wpływając od nich na przemianę białek, lipidów i cukrów oraz gospodarkę elektrolitową organizmu wyższego (7, 13).

## Podsumowanie

Występujące we wszystkich komórkach eukariotycznych i wielu prokariotycznych (wirusy, bakterie, pierwotniaki) białka szoku termicznego są odpowiedzialne za stabilizację protein tych komórek. Biorą one udział w transporcie komórkowych protein, nadając im odpowiedni układ stereochemiczny; uczestniczą w usuwaniu białek wadliwych. Limfocyty  $T\gamma\delta^+$  (i niektóre inne subpopulacje tych komórek), uczulone na drobnoustrojowe hsp, oddziałują przeciwko homologicznemu hsp gospodarza (reakcje krzyżowe), powodując destrukcję jego komórek i tkanek. Stanowi to genezę wielu poważnych zaburzeń o charakterze autoimmunologicznym. Limfocyty T z receptorem  $TCR\gamma\delta$  preferencyjnie rozpoznają antygeny o swoistości białek szoku termicznego, przede wszystkim *Myc. tuberculosis*, innych mikobakterii oraz niektórych pierwotniaków i wirusów. Niektóre z białek szoku termicznego (hsp 90), stanowiące część receptora hormonów kory nadnerczy, uczestniczą w mechanizmach stresu. Białka hsp biorą również udział (aktywacja helikazy) w procesach replikacji DNA bakteriofaga  $\lambda$ , bakterii oraz plazmidów bakteryjnych, o ile zachodzą one w podwyższonej temperaturze. Uważa się, iż „opiekuńcze” białka szoku termicznego przetrwały wiele lat zmian ewolucyjnych. Spowodowało to najprawdopodobniej, iż hsp komórek eukariotycznych wykazują znaczne podobieństwo do białek występujących w komórkach prokariotycznych, m.in. w mikropatogenach, powodujących zakaźne choroby zwierząt i człowieka.

## Piśmiennictwo

1. Brandtzaeg P.: History of Oral Tolerance and Mucosal Immunity, w: Oral Tolerance-Mechanisms and Applications. Red. Howard L. Weiner, Lloyd F. Mayer, The New York Academy of Sciences, New York 1996, s. 1.
2. Choroszy-Król I.: Mat. II Kraj. Symp. Immunol. Wet.: Biologia molekularna w ochronie zdrowia ludzi i zwierząt, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin-Świnoujście, 1997, s. 225.
3. Choroszy-Król I.: Mat. II Kraj. Symp. Immunol. Wet.: Biologia molekularna w ochronie zdrowia ludzi i zwierząt, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin-Świnoujście, 1997, s. 247.
4. Furowicz A. J., Czernomysy-Furowicz D.: Mat. II Kraj. Symp. Immunol. Wet.: Biologia molekularna w ochronie zdrowia ludzi i zwierząt, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin-Świnoujście, 1997, s. 204.
5. Furowicz A. J., Czernomysy-Furowicz D.: Medycyna Wet. 54, 291, 1998.
6. Gaciong Z.: Odporność przeciwwakacyjna, w: Immunologia. Red. M. Jakóbiśiak, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1995, s. 391.
7. Guzek J. W.: Stress, w: Wykłady z patofizjologii. Red. H. Tchórzewski. Wojskowa Akademia Med., Łódź, 1990, s. 269.
8. Horst A.: Fizjologia patologiczna. PZWL, Warszawa, 1986, s. 229.
9. Jakóbiśiak M.: Główny układ zgodności tkankowej, w: Immunologia. Red. M. Jakóbiśiak, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1995, s. 129.
10. Jakóbiśiak M.: Populacje i subpopulacje limfocytów, w: Immunologia. Red. M. Jakóbiśiak, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1995, s. 159.
11. Kaufmann S. H. E.: Immunologist 3 (5, 6), 221, 1995.
12. Lanier L. L.: Immunologist 3 (5, 6), 182, 1995.
13. Lasek W., Gaciong Z., Górecki D.: Immunosupresja farmakologiczna. Glikokortykosteroidy, w: Immunologia. Red. M. Jakóbiśiak, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1995, s. 582.
14. Rook G.: Odporność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza, w: Immunologia. Red. I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. Wyd. Medyczne Słotwiński Verlag, Brema 1996, s. 17.11.
15. Thomas W. R., Cooper D., Holt P. G.: Immunologist 3 (5,6), 201, 1995.
16. Wańkiewicz A.: Rola białek szoku termicznego w autoimmunizacji, w: Immunologia. Red. M. Jakóbiśiak, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1995, s. 512.
17. Węgleński P.: Genetyka molekularna. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1996, s. 71.

Adres autora: prof. dr hab. Antoni J. Furowicz, ul. Doktora Judyma 24, 71-460 Szczecin

## Prenumerata „Medycyny Weterynaryjnej” w 1999 r.

Uprzejmie informujemy, że w 1999 r. cena 1 egzemplarza naszego czasopisma ustalona została w wysokości 11,00 zł. W ten sposób prenumerata wynosić będzie:

<b>kwartalna</b>	<b>–</b>	<b>33,00 zł</b>
<b>półroczna</b>	<b>–</b>	<b>66,00 zł</b>
<b>całoroczna</b>	<b>–</b>	<b>132,00 zł</b>

Dla studentów Wydziałów Medycyny Weterynaryjnej cena 1 egz. wyniesie tylko 7,00 zł.

Dla instytucji i osób, które opłacą z góry całoroczną prenumeratę zapewniemy niezmienną cenę w ciągu roku.

Dla otrzymywania czasopisma wystarczy dokonać wpłaty na konto:

**„Medycyna Weterynaryjna” – Redakcja; ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin  
PKO BP II O/Lublin 10203150-112947-270-1.**

Na odwrocie przekazu prosimy podać imię i nazwisko oraz adres zamawiającego. Na życzenie wystawiamy rachunki uproszczone.