

HOMEOSTAZA FIZJOLOGICZNA ORGANIZMU ŻYWICIELSKIEGO W UKŁADACH PASOŻYT-ŻYWICIEL

ALICJA GUTTOWA

Instytut Parazytologii im. W. Stefańskiego, PAN, Warszawa

Homeostaza fizjologiczna lub ustrojowa została określona przez Clauda Bernarda, twórcę tej idei, jako „stałość środowiska wewnętrznego, warunkująca niezależność życia”. Według Cannona, uczonego amerykańskiego, który w 1929 r. wprowadził ten termin do fizjologii organizmów „...homeostaza nie oznacza czegoś stałego i nieruchomego, pewnej stagnacji, oznacza ona natomiast stan, który jest względnie stały”. Barthalamphi sprecyzował tę myśl stwierdzając, iż „... jest to stan dynamicznej równowagi środowiska wewnętrznego organizmu, podlegającego nieustannie wpływom czynników środowiska zewnętrznego” (cytaty wg Dawidowicza, 1970). Jej istotą jest utrzymanie poszczególnych parametrów fizjologicznych żywego ustroju w ściśle określonych granicach poprzez samoregulację. U podstaw tej równowagi leży zespół czynników o charakterze fizjologicznym, biochemicznym, biofizycznym, ekologicznym i cybernetycznym, tworzący sprawny, aczkolwiek zawiły system kontrolny. Mechanizm homeostazy jest więc skomplikowany.

Homeostaza organizmów żywych jest pojęciem znanym i zaakceptowanym przez fizjologów. W odniesieniu do układu pasożyt-żywiciel jest jednak pojęciem nowym, które narodziło się w wyniku poważnych badań porównawczych fizjologii i biochemii pasożytów oraz żywicieli, jako spójnego układu. Dla lepszego zrozumienia problemu można podać następujące uzasadnienie: jeśli organizm żywiciela potraktujemy jako środowisko wewnętrzne układu a pasożyta jako czynnik zewnętrzny oczy-

wieście dominujący, to powstaje model metaboliczny na wzór organizmu wolno żyjącego i czynników ze środowiska zewnętrznego. I, tak jak organizm wolno żyjący utrzymuje swoją homeostazę mimo oddziaływań różnorodnych czynników zewnętrznych, np. tlen, CO_2 , woda, ciśnienie osmotyczne i inne, podobnie organizm żywiciela reaguje na eksploatacyjną działalność pasożyta, korygując samoistnie pewne nieprawidłowości własnego metabolizmu, powstające podczas zarażenia. Uzyskuje on w ten sposób homeostazę swych funkcji metabolicznych.

Jak już powiedziano, pasożyt żyjący w organizmie żywiciela jest czynnikiem zewnętrznym, działającym na jego metabolizm i odwrotnie, organizm żywiciela całą mnogością reakcji zachodzących w jego komórkach i tkankach oddziałuje na pasożyta. Układ pasożyt-żywiciel jest więc przykładem współistnienia dwóch organizmów na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, którego najistotniejszą cechą jest przeciwdziałanie pojawiającym się odchyleniom poprzez działanie w kierunku do nich przeciwnym (Dawidowicz, 1970). A więc, pojęcie homeostazy układu pasożyt-żywiciel może być rozumiane jako wypadkowa dwóch procesów dostosowywania się.

Badania porównawcze fizjologii oraz metabolizmu pasożytów i zarażonych żywicieli wskazują, że w organizmach pasożytniczych zachodzą zmiany adaptacyjne, ukierunkowane na wytwarzanie się cech pozwalających na najefektywniejszą eksploatację środowiska życia, czyli organizmu żywiciela. Są to różnorodne modyfikacje podstawowych procesów metabolicznych, które znamy. U żywicieli natomiast stwierdza się korekcję zmian lub odkształceń metabolicznie powstających pod wpływem eksploatacyjnej działalności pasożytów. Jest to przykład samoregulacji równowagi fizjologicznej organizmu żywicielskiego w układzie. W układzie pasożyt-żywiciel obserwuje się więc dwa podstawowe rodzaje adaptacji: eksploatacyjne u pasożyta i kompensacyjne u żywiciela. Te dwa kierunki adaptacji są zresztą obserwowane w całym świecie organizmów żywych. Szczególnie interesująco przedstawiają się te sprawy na biochemicznym i molekularnym poziomie organizacji. Różne mianowicie zależności metabolizmu od czynników środowiska były badane w odniesieniu do licznych zwierząt kręgowych i bezkręgowców, steno- i poikilotermicznych. Badano także fizjologię organizmów żywicielskich w zależności od obecności pasożyta, stąd znacznie więcej wiemy na temat homeostazy organizmu żywicielskiego w układzie pasożyt-żywiciel.

Homeostaza jest wynikiem działania mechanizmów samoregulacyjnych, w związku z tym wypada zatrzymać się nieco przy zagadnieniach związanych z reakcjami kompensacyjnymi, które utrzymując status quo organizmu w obliczu zmian w otoczeniu, stają się istotą i mechanizmem homeostazy, rozumianej według klasycznych pojęć. Reakcje te są swego

rodzaju wyrazem samoobrony żywiciela przed wyniszczeniem na skutek eksploatacji przez pasożyta. Mogą one występować na poziomie molekularnym bądź organizmalnym, bądź mieć charakter behawioralny. Takich typowych przykładów reakcji kompensacyjnych znanych jest wiele. Polegają przeważnie na intensyfikacji pewnych kluczowych procesów metabolicznych, zabezpieczających utrzymanie biosyntezy na poziomie pozwalającym zachować egzystencję, przerostach określonych organów oraz ograniczaniu wydatkowania energii.

Wśród ujemnych skutków działania pasożytów notuje się najczęściej w organizmie żywiciela spadek białka całkowitego, wolnych aminokwasów, lipidów, węglowodanów. Żywiciel uzupełnia te straty tak, aby nie doszło do przekroczenia granicy tolerancji, do stanu krytycznego, grożącego zawsze zagładą organizmu. W bardzo wielu układach stwierdzano punkt krytyczny, z którego jednak zarażony żywiciel wychodził poprzez korekcję odkształceń stanu fizjologicznego, powodowanych przez rozwijającego się pasożyta.

Jak wygląda taka regulacja homeostazy w różnych układach pasżyt-żywiciel? Badania fizjologiczne dostarczyły szeregu przykładów ilustrujących to zagadnienie.

Klasycznym przykładem reakcji kompensacyjnej jest wzrost pobierania tlenu przez organizm zarażony pasożytami (po pewnym kryzysie) jak to ma miejsce u różnych *Copepoda* — żywicieli procerkoidów *Diphyllobothrium latum*. W 7 dniu po zarażeniu obserwowany jest u oczlików silny spadek pobierania tlenu. Po wykształceniu się larw następuje powrót do stanu zbliżonego do tego, jaki był notowany w pierwszym dniu zarażenia. Wzrost pobierania tlenu po chwilowym spadku jest przejawem samoistnej korekcji procesu oddechowego, jednego z najważniejszych procesów w metabolizmie ogólnym (Klekowski i Guttowa, 1968). Wzrost pobierania tlenu jest zjawiskiem bardzo częstym w warunkach skrajnie trudnych, jak również po inwazji pasożytów. Reakcja ta jest związana prawdopodobnie ze zwiększonym tempem metabolizmu, jako wyrazu procesów kompensujących straty w organizmie żywicielskim poprzez wzmożoną biosyntezę.

Istnieją przykłady przemawiające za tym, że w czasie inwazji pasżytniczej następuje intensyfikacja biosyntezy niektórych podstawowych związków biorących udział w metabolizmie, jak białka, aminokwasy i inne. Stwierdzono na przykład wzrost aktywności transaminaz u ślimaków zarażonych larwami *Fasciola hepatica*; dotyczy to zwłaszcza GOT (Stpiczyńska, 1981). Wzrost poziomu aktywności transaminaz u ślimaków może być tutaj związany z kompensacją metabolitów i wolnych aminokwasów. Ślimaki podnoszą w ten sposób swój wewnątrzkomórkowy poziom aktywności transaminaz w celu wzmożenia syntezy koniecznych a wyczerpanych przez pasożyty związków.

Szczególnie ważnym wskaźnikiem określającym zdolności utrzymywania homeostazy fizjologicznej układu pasożyt-żywiciel jest poziom RNA u żywiciela. Utrzymywanie odpowiedniego poziomu RNA warunkuje bowiem syntezę białka. Badania wykazały, że pod wpływem pewnych czynników zewnętrznych lub wewnętrznych, może pojawić się hamowanie syntezy puryn i pirymidyn. Organizm wówczas dąży do wyrównania ich poziomu. I tak np. stwierdzono silną inkorporację urydyny w wątrobotrzustkę ślimaków *Biomphalaria glabrata* podczas inwazji *Schistosoma mansoni* z medium inkubacyjnego (Gilbertson i Michelson, 1969). Świadczyć to może o zwiększonym zapotrzebowaniu zarażonych ślimaków na ten związek, co sugeruje kompensację zmierzającą do utrzymania na odpowiednim poziomie syntezy RNA przez uzupełnienie ubytku tego nukleozydu ze źródeł zewnętrznych. Zjawisko tego rodzaju można uznać za przejaw mechanizmu homeostazy.

Bardzo znamienne jest zjawisko opisane przez Sisovą-Kasatockinę i wsp. (1981), a polegające na uaktywnianiu się u pasożyta arginazy bądź ureazy w zależności od produkcji mocznika przez żywiciela. Stwierdzono mianowicie, że przy znacznej aktywności arginazy, a więc intensywnej ureogenezie u żywiciela, pasożyt wykazuje niską lub wręcz brak aktywności tego enzymu. Stwierdza się natomiast u niego aktywność ureazy, enzymu rozkładającego mocznik na amoniak i CO_2 . Takie właśnie zjawisko notowane jest w układach dorsz — *Contracaecum aduncum*, świnia — *Ascaris suum*. Odwrotnie, przy niskiej aktywności arginazy, jak to ma miejsce u ptaków, u pasożytów takich jak np. *Ascaridia galli*, stwierdza się wysoką aktywność wspomnianego enzymu. To samo dotyczy aktywności ureazy. Mówiąc ogólnie, mamy tu do czynienia ze zjawiskiem regulacji poziomu metabolitów w układzie pasożyt-żywiciel, w procesie tak istotnych przemian białkowych, jak cykl ornitynowy.

Zjawisko regulacji poziomu metabolitów i prekursorów białka było notowane także w układach, które tworzą larwy tasiemca *Triaenophorus nodulosus* z gatunkami *Copepoda*. W płynach celomatycznych u tych skorupiaków planktonowych stwierdzono podczas zarażenia larwami tasiemca kilkakrotny wzrost wolnej metioniny (Guttowa, 1968). Jej rola przypuszczalnie polega na neutralizacji przez metylację szkodliwych katabolitów rozwijających się procerkoidów, bądź na regulacji ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych żywiciela. Wreszcie sprawą bardzo istotną z punktu widzenia wzmożenia biosyntezy jest poziom ATP. W organizmie żywiciela, wskutek zakłócenia wielu procesów, biosynteza nie przebiega normalnie. Obserwuje się spadek przyrostów wagowych oraz zawartości białka całkowitego i innych elementów w komórkach żywiciela. Badania wykazały, że u ślimaków niezarażonych, poziom ATP zarówno w stopie jak i wątrobotrzustce utrzymuje się prawie na równym poziomie. Natomiast u ślimaków zarażonych występowały róż-

nice w różnych okresach od inwazji. I tak np. w 14 dniu rozwoju larw notowano ostry spadek, a w następnych dniach wzrost poziomu ATP w tkankach. W końcu, kiedy w 28 dniu po zarażeniu rozpoczynało się wychodzenie cercarii z ciała ślimaków, poziom ATP w ich tkankach był zbliżony do notowanego u ślimaków kontrolnych. Zjawiskiem godnym specjalnego podkreślenia był ostry spadek koncentracji ATP w tkankach stopy po 24 godzinach od kontaktu ślimaków z miracidiami. Spadek ten świadczy o szoku, który nastąpił po wnikięciu larw do organizmu żywiciela. Po tym momencie krytycznym i po znacznym spadku ATP w tkankach ślimaków notowanym w 14 dniu od zarażenia, obserwowano powrót tego parametru do wartości wyjściowej w przeprowadzonym eksperymencie (Guttowa i wsp., 1983).

Jak głęboko, tzn. do jakiego poziomu organizacji sięga wpływ pasożyta na organizm żywiciela? Aby odpowiedzieć na to pytanie zastosowano w badaniach nad układem pasożyt-żywiciel technikę magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ). Jest on coraz powszechniej wykorzystywany w medycynie i biologii do badania stanów patologicznych tkanek. Wskaźnikiem tych zmian są wartości dwóch parametrów MRJ, tzw. czasów relaksacji protonowej t_1 i t_2 . Charakterystyczny dla poszczególnych tkanek czas t_1 wzrasta w stanach nowotworowych, jak też w niektórych innych zmianach chorobowych. Przyczyna tego zjawiska nie jest dokładnie wyjaśniona. Przypuszcza się, iż mają na niego wpływ czynniki pochodzenia wewnątrztkankowego, będące w ścisłym związku z metabolizmem i jego zmianami, a więc występujące także w okresie zarażenia. Wydłużanie się czasów relaksacji t_1 i t_2 było notowane w niewielkim stopniu w mięśniach, śledzionie i węzłach chłonnych myszy zarażonych larwami *Trichinella spiralis* i *T. pseudospiralis*, a w stopniu większym, nawet od 30 do 82% w tkankach wątroby bydła.

Czy są to zjawiska odwracalne, tzn. czy w miarę upływu czasu lub w przypadku wyleczenia następuje powrót czasów relaksacji w tkankach zwierzęcych zarażonych, wiemy bardzo niewiele. Czasy te mierzone kilkakrotnie w ciągu 168 dni zarażenia włośniem nie wykazywały tendencji do powrotu do wartości sprzed inwazji. W jednym tylko przypadku zanotowano odwracalność tych zmian, a mianowicie w węzłach chłonnych myszy zarażonych *T. pseudospiralis*, wartość t_1 po początkowym silnym wzroście, w 14 dniu po zarażeniu wróciła do stanu sprzed inwazji. Wskazuje to na pewną wrażliwość systemu samoregulacji tego organu (Grabiec i wsp., w druku).

Samoregulacja fizjologiczna w układach pasożyt-żywiciel jest zjawiskiem złożonym, jej mechanizmy są nieznane, natomiast jej przejawy widoczne, zwłaszcza w układach starych ewolucyjnie, w których systemy regulacji doskonaląc się, stały się coraz bardziej wrażliwe i skomplikowane.

Kończąc, warto przypomnieć znane stwierdzenie, że im większa jest zgodność fizjologiczna pasożyta i żywiciela, tym łagodniejszy obraz stosunków wzajemnych, tym doskonalsza forma tego związku. Układów, które nie rozpadają się poprzez zagładę organizmu żywicielskiego lub pasożyta jest przecież wiele i są one interesujące z punktu widzenia biologii i ewolucji.

Adres autorki:

00-973 Warszawa, Pasteura 3

LITERATURA

1. Dawidowicz, A.: Homeostaza. Wiedza Powszechna (Omega 171), Warszawa, 1970.
2. Gilbertson, D. E., Michelson, E. H.: In vitro incorporation of precursors of RNA into the digestive gland of normal and *Schistosoma*-infected *Biomphalaria glabrata*. — *J. Parasitol.*, 55, 276-278, 1969.
3. Grabiec, S., Guttowa, A., Cabaj, W.: Wykorzystanie magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) do badania tkanek myszy zarażonych larwami *Trichinella spiralis* i *T. pseudospiralis*. — *Acta Parasitol. Pol.* (w druku).
4. Guttowa, A.: Amino acids in the tissues of procercoids of *Trienophorus nodulosus* (Cestoda) and in the coelomic fluids of their hosts, *Eudiptomus gracilis* (Copepoda) before and after infection. — *Acta Parasitol. Pol.*, 15, 314-320, 1968.
5. Guttowa, A., Grabiec, S., Rzeczkowska, A.: The influence of invasion of *Fasciola hepatica* larvae on the ATP level in host snails (*Lymnaea tomentosa*). — *Bull. Acad. Pol. Sci. Biol.*, 31, 69-73, 1983.
6. Klekowski, R., Guttowa, A.: Respiration of *Eudiptomus gracilis* infected with *Diphyllbothrium latum*. — *Exp. Parasitol.*, 22, 279-287, 1968.
7. Sisova-Kasatockina, O. A., Guttowa, A., Honowska, M., Dubovskaja, A. J.: Some aspects of biological and physiological adaptations in helminths. — *Acta Parasitol. Pol.*, 28, 211-223, 1981.
8. Stpiczyńska, R.: Physiological indices of the host, *Lymnaea tomentosa* (Pfeiffer) 1855, reaction to infection with *Fasciola hepatica* larvae, Part II. Metabolism. — *Pol. Arch. Hydrobiol.*, 28, 147-167, 1981.