

WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 122 Nr 7-9

Lipiec – Sierpień – Wrzesień 2021



Wirusy w terapii genowej

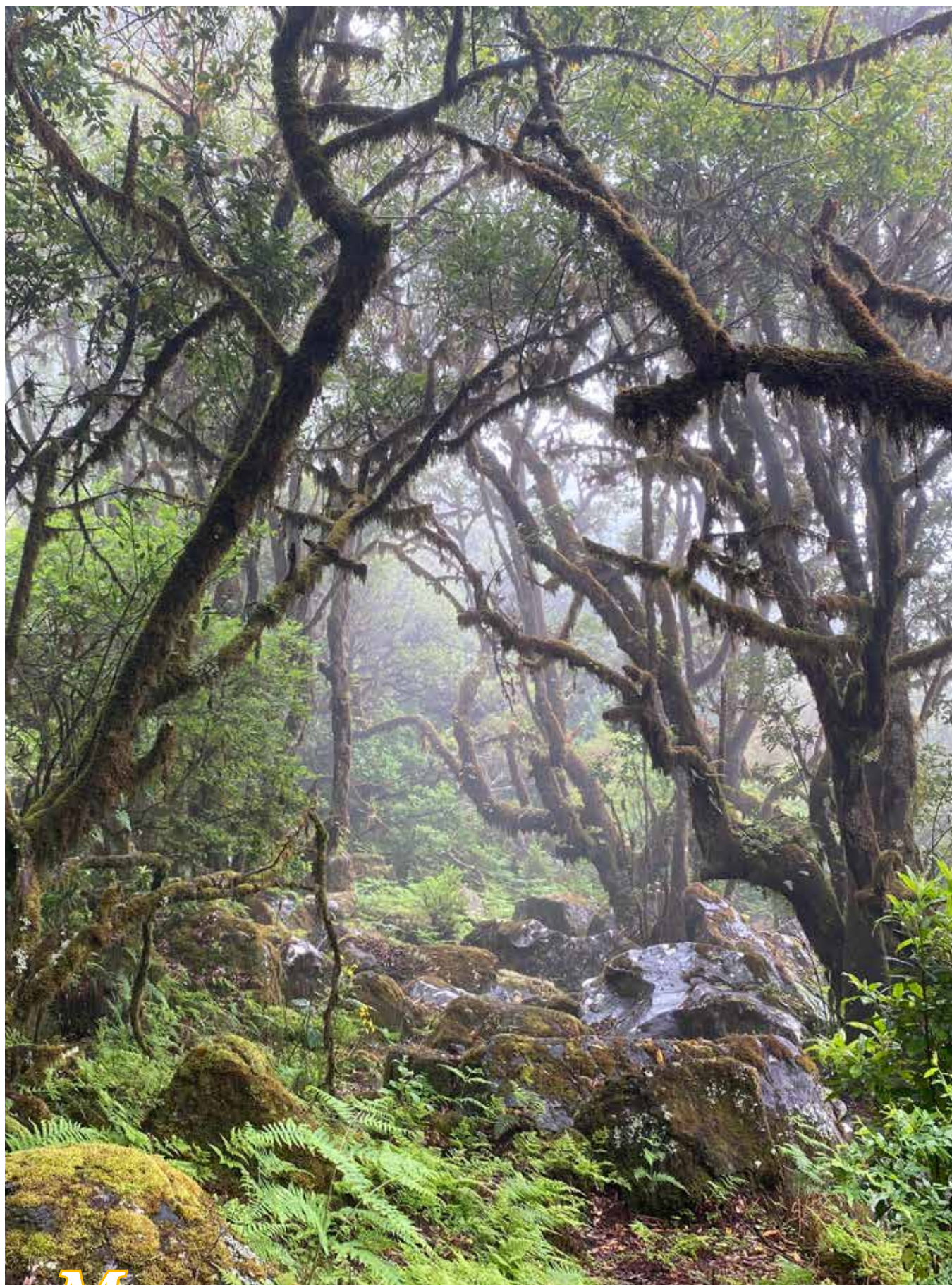
Inhibitory COX – wykorzystanie w klinice

Mózgowa regulacja wątrobowych enzymów

Cytochromy P450 w mózgu

Układ oreksynowy a pamięć emocjonalna

Strategie przetrwania u owadów



Makronezyjski las wawrzynolistny na północno-zachodniej Maderze. Fot. Julia Bondyra.

WSZECHŚWIAT

Z POLSKIMI PRZYRODNIKAMI OD 3 KWIETNIA 1882
Zalecany do bibliotek nauczycielskich i licealnych od r. 1947 (pismo Ministra Oświaty nr IV/Oc-2734/47)
Wszechświat jest pismem punktowanym w Index Copernicus International.

Treść zeszytu 7–9 (2691–2693)

ARTYKUŁY

Wojciech Kuban, Wirusy jako narzędzia terapii genowej	211
Katarzyna Stachowicz, Nieznane oblicze cyklooksygenazy	222
Ewa Bromek, Czy neuroprzekąźniki mózgowe mogą sterować pracą enzymów wątrobowych?	228
Anna Haduch, Mózgowy cytochrom P450 2D (CYP2D) – enzym o istotnym znaczeniu fizjologicznym i farmakologicznym ..	235
Jasmin D. Klich, Łukasz Chrobok, Marian H. Lewandowski, Rola układu oreksynowego w modulacji pamięci emocjonalnej ...	244

DROBIAZGI

Ciekawe strategie przetrwania u wybranych gatunków owadów (Maria Olszowska)	252
15 sierpnia – Święto Ziół (Maria Olszowska)	256

WSZECHŚWIAT SPRZED WIEKU

Walka porostów, Zmęczenie ziemi ornej (oprac. Maria Śmiałowska, Katarzyna Stachowicz)	265
---	-----

WSPOMNIENIA Z PODRÓŻY

Katarzyna Stachowicz, Ścieżka przyrodnicza im. Władysława Szafera w Rzeszowie	269
Janina Dąbrowska, Tromsø i Uniwersytet za Kołem Podbiegunowym (Norwegia)	277

WYWIADY

Lesula z kongijskiego lasu, (Anna J. Jasińska rozmawia z Kate Detwiller)	283
--	-----

RECENZJE

Zdzisław Gajda: Historia Medycyny Dla Każdego, (Katarzyna Stachowicz)	289
---	-----

Okladka:

Kwitnące słoneczniki (*Helianthus annuus*). Fot. Maria Olszowska.

Od roku 2020 czasopismo *Wszechświat* jest wydawane tylko w wersji cyfrowej w cenie 9 zł/numer, 36 zł/rok. Prenumeratorom wysyłane są pliki .pdf.

W wersji papierowej wydawany jest tylko pierwszy numer 1–3 w cenie 12 zł. Członkowie Towarzystwa otrzymują zniżkę na roczną prenumeratę i płacą tylko 20 zł za roczną prenumeratę cyfrową.

W sprawach prenumeraty i zakupu wybranych numerów prosimy o kontakt z P. Kingą Molik, e-mail: biuro@ptpk.org, tel. 500 113 328.

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31–118 Kraków, ul. Podwale 1
SANTANDER BANK POLSKA SPÓŁKA AKCYJNA, XXI Oddział Kraków
nr konta 81 1500 1142 1220 6033 9745 0000

Sponsorami *Wszechświata* są:

- Akademia Górniczo-Hutnicza
- Polska Akademia Umiejętności
- Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński



Rada Redakcyjna

Przewodnicząca: Irena Nalepa

Z-ca Przewodniczącej: Stanisław Knutelski

Sekretarz Rady: Agnieszka Zelek-Molik

**Członkowie: Andrzej Kornaś, Michał Kozakiewicz, Ewa Krzemińska,
Elżbieta Pyza, Alina Stachurska-Swakoń, Alfred Uchman, January Weiner**

Komitet redakcyjny

Redaktor Naczelna: Maria Śmiałowska

Z-ca Redaktora Naczelnej: Barbara Płytycz

Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk

Członek Redakcji: Katarzyna Stachowicz

Adres Redakcji

Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31–118 Kraków, ul. Podwale 1 m. 2, tel. 661 482 408
e-mail: redakcja@ptpk.org,
<https://wszechswiat.ptpk.org>

Wydawca

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Kraków, ul. Podwale 1/2

Projekt i skład

Artur Brożonowicz, artur@ptpk.org



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

WYDAWANE PRZY WSPÓŁDZIALE:

AKADEMII GÓRNICZO-HUTNICZEJ ORAZ POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 122
ROK 139

LIPIEC – SIERPIEŃ – WRZESIEŃ

ZESZYT 7–9
2691–2693

ARTYKUŁY

WIRUSY JAKO NARZĘDZIA TERAPII GENOWEJ

Viruses as a tools of gene therapy

Wojciech Kuban (Kraków)

Streszczenie

Znajdujemy się w punkcie zwrotnym i na progu wielkich zmian w technikach leczenia. Postęp i przełomowe odkrycia w biofarmacji, takie jak terapia genowa, umożliwiają leczenie wielu chorób zupełnie nowymi metodami. Szybkość zmian w medycynie jest napędzana przez innowacje, takie jak możliwość edycji genów metodą CRISPR/Cas9, która umożliwia wysoce precyzyjne korygowanie błędów w naszym genomie. Wektory wirusowe są podstawowym narzędziem dla terapii genowej, a ich ostatecznym celem jest leczenie chorób z zakresu neurologii, neurodegeneracji, chorób metabolicznych i nowotworów. Analizowana jest użyteczność terapeutyczna wektorów zaprojektowanych w oparciu o retrowirusy, adenowirusy, wirusy związane z adenowirusami (AAV) oraz wirusa opryszczki pospolitej. Niektóre wektory wirusowe nadają się do krótkotrwałej tj. episomalnej ekspresji transgeny, podczas gdy inne integrują się z genomem komórki gospodarza w celu zapewnienia długotrwałej ekspresji. Pomimo tego, że jest to stosunkowo młoda dziedzina nauk medycznych, przeprowadza się coraz więcej badań klinicznych z wykorzystaniem terapii genowej.

Abstract

We are at a turning point of great changes in medicine treatment techniques. Advances and breakthroughs in biopharmacy, such as gene therapy, make it possible to treat many diseases

with completely new methods. The speed of change in medicine is driven by innovations such as the ability to edit genes using the CRISPR/Cas9 method, which enables high-precision correction of errors in our genome. Viral based vectors are an essential tool for gene therapy with the ultimate goal of treating diseases in the fields of neurology, neurodegeneration, metabolic diseases and cancer. The therapeutic utility of vectors based on retroviruses, adenoviruses, adeno-associated viruses (AAV) and herpes simplex virus are designed and analyzed. Some viral vectors are suitable for short-term episomal expression of the transgene, while others integrate into the host cell genome to ensure long-term expression. Despite the fact that it is a relatively young field of medical science, a large number of clinical trials are carried out and more studies are still planned.

Terapia genowa

Idea terapii genowej pochodzi z prostego założenia naprawy błędnie zapisanego kodu DNA poprzez wprowadzenie do komórek prawidłowej wersji źle zapisanego genu. Wadliwe działanie enzymu wytworzonego na podstawie uszkodzonego zapisu genetycznego powoduje chorobę, natomiast korekta informacji genetycznej spowoduje zmiany w jego produkcji, czyli białku (enzymie), a w pełni funkcjonalne białko będzie w stanie odwrócić patologiczny fenotyp. Wszystkie „leki” zawierające jako substancję czynną rekombinowany kwas nukleinowy (DNA lub RNA), podawane człowiekowi w celu naprawy, zastąpienia, dodania lub usunięcia sekwencji kodującej geny, można zdefiniować jako terapię genową [24]. Do wprowadzenia kwasów nukleinowych lub molekularnych narzędzi terapeutycznych do wnętrza

białka terapeutyczne istnieją jednak inne zawartości dla wektorów terapii genowej, znajdujące zastosowanie w badaniach naukowych, takie jak narzędzia biologii molekularnej do edycji genów, narzędzia chemogenetyczne [3] i optogenetyczne [27]. Jednak najbardziej obiecującym instrumentem jest system CRISPR (ang. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) [1, 14]. Technologia CRISPR to proste, ale potężne narzędzie do edycji genomów. Umożliwia łatwą zmianę sekwencji DNA i modyfikację funkcji genów. Spośród wielu potencjalnych zastosowań obejmuje korygowanie defektów genetycznych oraz skuteczną terapię dotąd nieuleczalnych chorób o podłożu genetycznym.

Naprawę genomu człowieka można przeprowadzić na komórkach somatycznych, tj. zróżnicowanych komórkach ludzkiego ciała należących tylko do danego pacjenta. Edycja (poprawianie) zarodków jest zupeł-

Tab.1. Porównanie pomiędzy edycją genów w komórkach somatycznych a edycją genów komórek linii zarodkowych.

Komórki somatyczne	Komórki zarodkowe
Modyfikacje somatyczne celują w geny w określonych typach komórek (np. komórkach krwi).	Modyfikacje linii zarodkowej są dokonywane na tak wczesnym etapie rozwoju, że każda zmiana jest kopiowana do wszystkich nowych komórek.
Edytowany gen jest zawarty tylko w docelowym typie komórki. Nie dotyczy to żadnych innych typów komórek.	Edytowany gen jest kopiowany do każdej potomnej komórki, w tym do komórki jajowej lub plemnika.
Wszelkie zmiany i potencjalne skutki uboczne są ograniczone do leczonej osoby, edytowany gen nie jest przekazywany przyszłym pokoleniom.	Jeśli osoba po genoterapii ma dzieci, jej edytowany gen jest przekazywany przyszłym pokoleniom.

trza ludzkich komórek potrzebny jest „przewoźnik” – wektor. Cargo takiego wektora będzie najczęściej stanowiła instrukcja kodująca białko terapeutyczne mogące być prawidłowym produktem wadliwego genu, którego nieprawidłowe działanie powoduje chorobę. Dostarczany przez wektor może też być gen kodujący białko terapeutyczne, którego nie można podać obwodowo. Oprócz sekwencji kodujących

nie odmienna od od somatycznych terapii genowych. Podczas gdy edycja genów somatycznych dotyczy tylko leczonego pacjenta (i tylko niektórych jego komórek), edycja zarodków wpływa na wszystkie potomne komórki, zatem komórki całego organizmu, w tym przyszłe komórki jajowe i plemniki. Taka ingerencja terapeutyczna będzie przekazywana przyszłym pokoleniom w populacji. Różnice w konsekwencjach

edycji komórek somatycznych i zarodkowych zostały ujęte w tabeli (Tab. 1). Zagadnienie jest kontrowersyjne i dlatego naukowcy zaapelowali o wstrzymanie stosowania terapii genowej na ludzkich zarodkach i embrionach do czasu pełniejszego społecznego przedyskutowania ich implikacji, zarówno biomedycznych, jak i etycznych.

Poprawione sekwencje DNA (transgeny) mogą być dostarczane do organizmu pacjenta na dwa sposoby. Pierwszy, zwany *in vivo*, polega na bezpośrednim wstrzyknięciu pacjentowi wektora. Wektor jest dystrybuowany poprzez ciało pacjenta, musi dotrzeć do dotkniętych chorobą komórek i w nich zachodzi aktywacja zawartości terapeutycznej. Drugi, zwany *ex vivo*, polega na dostarczeniu genu do komórek, które zostały usunięte z organizmu człowieka i są hodowane poza organizmem ludzkim w tak zwanych hodowlach komórkowych. Po dostarczeniu do nich edytowanego fragmentu DNA oraz potwierdzeniu integracji i aktywacji terapeutycznej, wyhodowane i namnożone komórki są ponownie wprowadzane do organizmu pacjenta. Podejście *ex vivo* zmniejsza prawdopodobieństwo wywołania odpowiedzi immunologicznej, ponieważ wektory i pozostałe molekularne narzędzia terapeutyczne są wykorzystywane poza organizmem leczonego. Dodatkową zaletą podejścia *ex vivo* jest możliwość przetestowania, czy komórki pracują prawidłowo, zanim zostaną zaaplikowane pacjentowi.

Wprowadzenie funkcjonalnego genu, zwanego transgenem, do jądra komórkowego jest złożoną operacją, która rozpoczyna się od wyboru systemu dostarczania (wektora terapii genowej). Dobry wektor powinien spełniać wiele wymagań [15, 23, 43]:

- powinien być łatwy dla wprowadzania zmian genetycznych oraz prosty do namnażania w specyficznych komórkach gospodarza;
- powinien wykazywać wysoką stabilność w komórkach gospodarza oraz umożliwiać prawidłową i przedłużoną ekspresję transgenu;
- powinien wykazywać selektywność względem celu komórkowego, tzn. transgen uwolniony przez wektor powinien ulegać ekspresji wyłącznie w specyficznych komórkach docelowych;
- nie powinien powodować niekontrolowanych lub niepożądanych zmian genomu gospodarza.

Wektory do terapii genowej należą do dwóch kategorii: wektorów wirusowych i niewirusowych.

Wektory niewirusowe

Wektory niewirusowe to metody wciąż testowane, zdobywające coraz większe zastosowania w praktyce

medycznej. Przykładem może być szczepionka przeciw COVID-19 firmy Pfizer/BioNTech (szczepionka mRNA), która jest modelowym przykładem takiego typu terapii. Biopreparat składa się z nici mRNA, która koduje białko specyficzne dla choroby (antygen). W celu wzmocnienia ekspresji w komórkach ciała zwiększa się stabilność nici mRNA poprzez otoczenie polipleksami lipidowymi tworzącymi ochronę dla informacji genetycznej. Po wstrzyknięciu szczepionki mRNA, nanocząsteczki lipidów chronią mRNA przed degradacją i pomagają mu wniknąć do komórek. Tam odczytywana jest informacja zawarta na nici mRNA. Następnie wytwarzane jest białko „terapeutyczne”, które ostatecznie wyzwala pożądaną odpowiedź immunologiczną. Strategie te posiadają wiele zalet, takie jak zmniejszona patogenność, niski koszt i proste techniki produkcji [37]. Terapeutyczna zawartość dostarczana przez wektory niewirusowe musi jednak pokonać szereg barier zewnątrzkomórkowych i wewnątrzkomórkowych, co znacząco ogranicza skuteczność inkorporacji i terapeutyczną aktywność dostarczanej terapii do komórek pacjenta [31]. W praktyce skuteczność niewirusowych wektorów jest wciąż ograniczona przez przedwczesne uwolnienie materiału genetycznego do krwiobiegu i jego degradację przez układ odpornościowy pacjenta, np. nukleazy w surowicy krwi [36]. Dziś testuje się niewirusowe wektory oparte o kationowe polimery i lipidy, dostarczające kwasy nukleinowe (DNA i RNA) do komórek. Bada się możliwość zwiększenia stabilności DNA w układzie krążenia poprzez jego stabilizację z glikolem polietylenowym (PEG) [19]. Wykorzystuje się właściwości fizykochemiczne mikrośrodowiska biologicznego komórki stosując polimery reagujące biologicznie (np. obecność czynników redukujących). Inne testowane sposoby wykorzystania niezwiązanych kwasów nukleinowych to wykorzystanie powinowactw w wiązaniach biochemicznych, które ulegają przemianom w zmiennym pH środowiska endosomalnego cytozolu komórki [47].

Wektory wirusowe

Wirusy ewoluowały doskonaląc taktykę penetrowania i inkorporacji materiału genetycznego w komórkach gospodarza. Dziś staramy się wykorzystywać niespotykane strategie wirusów do penetrowania komórek. Ich zastosowanie w terapii genowej polega na wykorzystaniu wrodzonej zdolności wirusów do dostarczania i aktywowania informacji genetycznej w komórkach gospodarza. Wektory wirusowe to celowo uszkodzone w laboratorium patogeny, np. z defektem replikacji. Pochodzą od wirusów typu dzikiego,

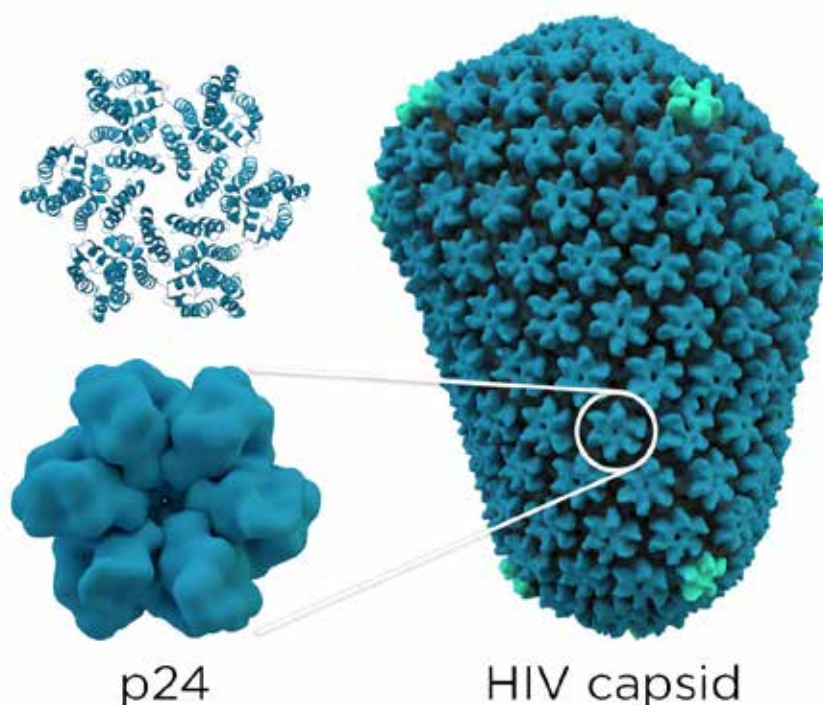
w których „dzikie” geny, niezbędne w środowisku naturalnym dla cyklu życiowego wirusa (litycznego), zostały zastąpione przez geny terapeutyczne podstawiane do genomu wirusa. Zapobiega to działaniu cytotoksycznemu w komórkach docelowych oraz stanom chorobowym człowieka. Spośród wszystkich wektorów wirusowych najczęściej stosowane pochodzą z retrowirusów, adenowirusów, wirusów towarzyszących adenowirusom (AAV) i herpeswirusa (wirus opryszczki pospolitej). Wektory te różnią się pojemnością użyteczną dla ilości przenoszonych transgenów, tropizmem komórkowym polegającym na selektywnym wyborze infekowanej tkanki i zdolnością do integracji z genomem gospodarza. Wszystkie te cechy mają wpływ na szybkość reakcji terapeutycznej i leczniczej [15].

Wektory retrowirusowe / lentiwirusowe

Rodzina wirusów Retroviridae składa się z szerokiej gamy małych wirusów RNA, których wspólną cechą jest replikacja za pośrednictwem DNA komórki gospodarza. Najbardziej znanym przedstawicielem tej rodziny jest wirus HIV (ang. human immunodeficiency viruses, ludzki wirus niedoboru odporności) powodujący upośledzenie oraz rozregulowanie systemu odpornościowego człowieka (Ryc. 1)

Retrowirusy infekują wyłącznie komórki ulegające podziałom, dlatego ich zastosowanie ograniczone

jest do tych komórek. Prowadzone są prace badawcze, aby po zmodyfikowaniu tzw. wirusy rekombinowane pochodzące od retrowirusów można było kierować do określonych tkanek organizmu chorego. Dokonuje się tego poprzez zastosowanie inżynierii genetycznej, zmieniając właściwości białek na powierzchni wirusa tak, żeby rozpoznawały określone białka związane z komórkami docelowymi. Maksymalna długość kwasu nukleinowego, a więc długość poprawionych instrukcji genetycznych, które można wstawić do retrowirusa i przenieść do komórek docelowych, wynosi około 8000 par zasad nukleotydowych. Warto mieć na uwadze, że typowy ludzki gen zawiera 12 eksonów (sekwencja DNA kodująca aminokwasy) o średniej długości 240 par zasad każdy, oddzielonych intronami (sekwencja, która nie koduje sekwencji aminokwasów polipeptydu) o średniej długości 5500 par zasad. Gdy retrowirus zainfekuje komórkę, jego RNA wędruje do jądra komórki. Zanim jakiś gen zostanie aktywowany, to podstawowy materiał genetyczny wirusa RNA musi zostać przekształcony w DNA. Retrowirus posiada enzymy, które wykonują to zadanie (polimerazy z odwrotną transkryptazą). Niestety DNA przepisane z matrycy RNA retrowirusa integruje się z genomem komórki gospodarza w przypadkowych miejscach, destabilizując ciągłość informacji genetycznej. Zintegrowane w ten sposób transgeny mogą jednocześnie zakłócać działanie innych genów, co w skutkach ubocznych



Ryc. 1. Kapsyd wirusa HIV składa się z około 200 podjednostek białkowych p24. Kapsyd stanowi ochronę dla cząsteczki RNA wirionu przed czynnikami zewnętrznymi (Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com), CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), via Wikimedia Commons)

może wpływać na zdolność komórek do prawidłowego funkcjonowania biologicznego. Retrowirusy mogą również wywołać u pacjenta odpowiedź zapalną. Aby zmniejszyć taką ewentualność, usuwa się białka wyzwalające taką reakcję z powierzchni wirusa. Retrowirusy znajdują zastosowanie w terapii genowej *ex vivo*, ponieważ nie infekują skutecznie komórek dzielących się i trudno jest osiągnąć wysokie miana wirusa, czyli dużą ilość terapeutycznych cząsteczek zmodyfikowanego wirusa [15].

Wektory lentiwirusowe, które są stosowane do dostarczania genów, pierwotnie pochodzą z lentiwirusa ludzkiego wirusa HIV-1 [33]. Infekują zarówno komórki proliferujące (dzielące się), jak i komórki w stanie spoczynku, zapewniają długotrwałą stabilną ekspresję transgenów przy jednoczesnym braku odpowiedzi zapalnej organizmu [41]. Podczas zastosowaniu lentiwirusów istnieje ryzyko mutagenyzy insercyjnej, czyli np. przypadkowego wstawienia jednej lub więcej dodatkowych par zasad nukleinowych, co powoduje mutacje. Wiele laboratoriów pracuje nad wariantami wektorów lentiwirusowych pozwalających zdeterminować miejsce integracji genomowej [29]. Aby pozwolić na bezpieczną pracę i produkcję tych wektorów zostały opracowane modyfikacje genów wirusa. Dla zwiększenia biologicznego bezpieczeństwa produkcji i manipulacji wektorami wirusowymi, genom wirusa dzieli się na wiele fragmentów. Robi się tak, aby zapobiec powstawaniu wektorów zdolnych do replikacji oraz niechcianej retransmisji nowo opracowywanego wektora, co sprawia, że generowanie terapeutycznych cząsteczek wirusów jest bezpieczne i nie niesie zagrożenia dla środowiska oraz ludzi [32]. Aby wektory pochodzenia lentiwirusowego znalazły zastosowanie w *terapii celowanej*, modyfikuje się dodatkowo glikoproteiny otoczki w celu skierowania cząstek wirusa do określonych typów komórek i do wykonywania określonych zadań [46]. Co ciekawe, wektory lentiwirusowe skutecznie transdukuje (infekują) neurony, testuje się je więc pod kątem leczenia choroby Alzheimera i choroby Parkinsona [21, 22].

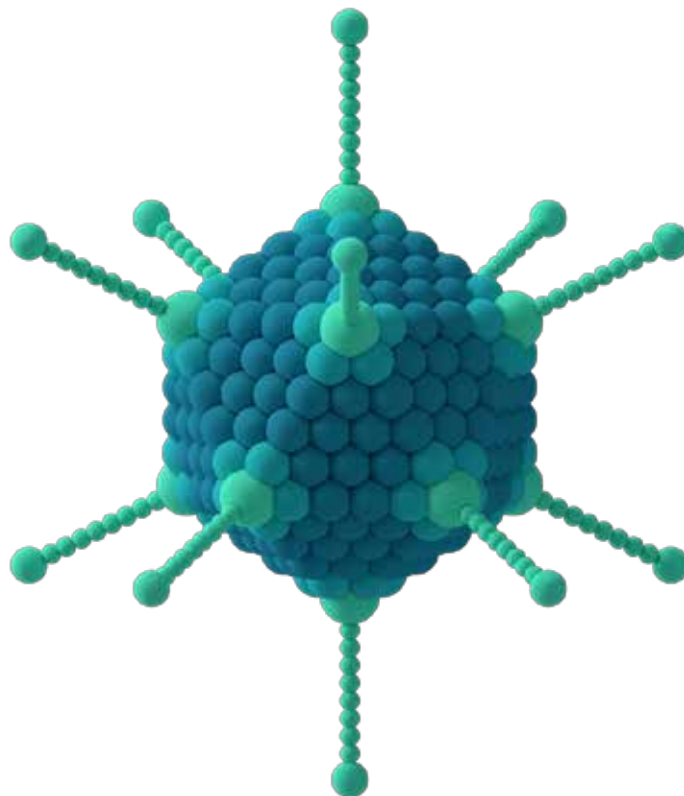
Wektory adenowirusowe

Adenowirusy to wirusy DNA o wielkości genomu 35–40 tysięcy par zasad nukleotydowych, które kodują około 30–40 genów. Rycina 2 pokazuje izohexoidalny model adenowirusa. Poznanych jest około 100 serotypów adenowirusów, z których niemal 60 może potencjalnie zakażać ludzi. Wirusy te zostały podzielone na siedem podgrup, od A do G, i różnią się tropizmem komórkowym (selektywny wybór

określonej tkanki przez wirusa) [26]. Najczęściej wykorzystywane w terapii genowej są typy 2 i 5. Wektory adenowirusowe skutecznie transdukuje dzielące się i dzielące się komórki, istnieje niewielkie ryzyko integracji z genomem komórki gospodarza. Do ograniczeń tego wektora należy wysoka immunogenność. Najważniejszymi antygenami związanymi z tym zjawiskiem są trzy główne białka kapsydu. Innym ograniczeniem jest czasowa ekspresja transgenu (od 2 tygodni do kilku miesięcy) [8]. DNA adenowirusa nie integruje się z genomem komórki gospodarza. Oznacza to, że komórka pozbywa się cząsteczek wirusa, a aktywacja genów terapeutycznych zostaje utracona. Adenowirusy niosą jednak ryzyko ubocznych efektów cytoplazmatycznych [11]. Ze względu na powyższe ograniczenia opracowuje się nowe ulepszone generacje wektorów pochodzenia adenowirusowego. Dzięki zaawansowanym technologiom biomolekularnym już dziś preparaty oparte o wektory adenowirusowe znajdują szerokie zastosowanie w medycynie. Uniwersytet Oksfordzki we współpracy z brytyjsko-szwedzką firmą AstraZeneca i niezależnie firma Johnson & Johnson opracowali szczepionkę przeciw COVID-19. Naukowcy wykorzystali zmodyfikowaną wersję szympaniego adenowirusa, znanego jako ChAdOx1. Wirus taki zachowuje zdolność wnikania do ludzkich komórek, ale nie może się w nich replikować (namnażać). Badania z tym wariantem adenowirusa są prowadzone w wielu laboratoriach od wielu lat. Johnson & Johnson opracowała również, bazując na szympanim wariacie adenowirusa, dopuszczoną do użytku szczepionkę przeciw wirusowi Ebola, a trwają zaawansowane badania kliniczne dotyczące innych groźnych chorób wirusowych, jak HIV i Zika. Szczepionki te są bardziej wytrzymałe niż szczepionki niewirusowe (np. firm Pfizer/BioNtech i Moderna). Powłoka kapsydu białkowego adenowirusa pomaga chronić znajdujący się wewnątrz materiał genetyczny. W rezultacie preparaty te nie wymagają tak rygorystycznych warunków przed podaniem ich pacjentom. Wektory adenowirusowe znajdują również zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych [42]. Przeprowadza się również badania przedkliniczne na gryzoniach w modelach choroby Parkinsona i Huntingtona [6, 10].

Wirusy związane z adenowirusami (AAV)

W latach 60. XX w. niespotykane zanieczyszczenia w preparatach szczepionkowych doprowadziły do dokładniejszego badania wytwarzanych leków z dezaktywowanych wirusów. Praktyka ta doprowadziła do odkrycia szeregu „wirusów satelitarnych”



Ryc.2. Heksoidalny model struktury adenowirusa. Z wierzchołków kapsydu wystają włókna białkowe, co nadaje wirionowi wygląd sztucznego satelity. (Thomas Spletstoeser (www.scistyle.com), CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)), via Wikimedia Commons)

(Ryc. 3), które miały zdolność do wydajnej replikacji tylko w obecności innych wirusów. Niemal jednocześnie dwie grupy naukowe zidentyfikowały cząsteczki DNA małych wirusów (o średnicy 20–25 nm) zanieczyszczających kultury małpich i ludzkich adenowirusów [4, 18]. Wirusy związane z adenowirusami (AAV) to małe, jednoniciowe wirusy DNA należące do rodziny Parvoviridae. Pomimo ograniczeń wielkości są dziś uważane za jeden z najbardziej obiecujących nośników terapii genowej, ponieważ są klinicznie bezpieczne i skuteczne w transdukcji do komórek dzielących się oraz tych znajdujących się w stanie spoczynku. Genom AAV zawiera tylko geny odpowiedzialne za replikację, montaż i budowę białek kapsydu, które są niezbędne do replikacji, integracji i pakowania wirusa [35]. AAV mogą przetrwać w komórce gospodarza w stanie episomalnym (to jest bez integracji do genomu gospodarza). W badaniach nad integracją AAV typu dzikiego zidentyfikowano specyficzne miejsce integracji na ludzkim chromosomie 19, nazwane AAVS1, do którego integruje się niewielka ilość wirusa – około 0,1%. Wydaje się jednak, że większość dzikich wektorów AAV rzadko i tylko w niewielkiej części integruje się z genomem komórki. Dotychczas wyizolowanych zostało około 12 różnych serotypów AAV. Każdy z nich ma określone cechy i różnice w tropizmach komórkowych.

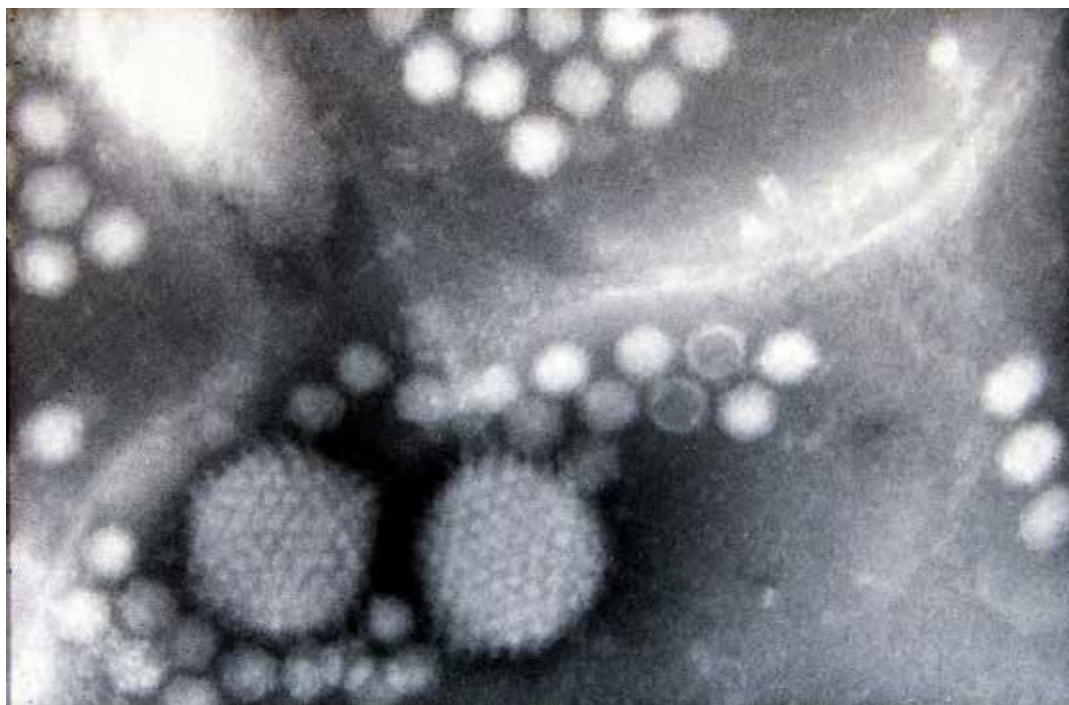
Różnice w tropizmie wynikają ze zmienności białek na zewnętrznej powierzchni kapsydu. Pomiędzy różnymi typami AAV wykazuje się również odmienną wydajności transdukcji oraz różnice w zdolności do unikania odpowiedzi immunologicznej gospodarza i przekraczania morfologicznej bariery krew–mózg [48]. Ciekawostką jest, że znane są serotypy skutecznie transdukujejące neurony i komórki glejowe [12]. Możliwości terapii genowej opartej na AAV zostały przetestowane oraz zastosowane w leczeniu zaburzeń neurologicznych [40]. Jednym z ograniczeń wektorów opartych na AAV jest limit transgeny. AAV może przenosić do 4200 par zasad nukleotydowych egzogenego DNA. Opracowywane są więc strategie dostarczania większych genów [9].

Wektory herpeswirusa (wirus opryszczki pospolitej)

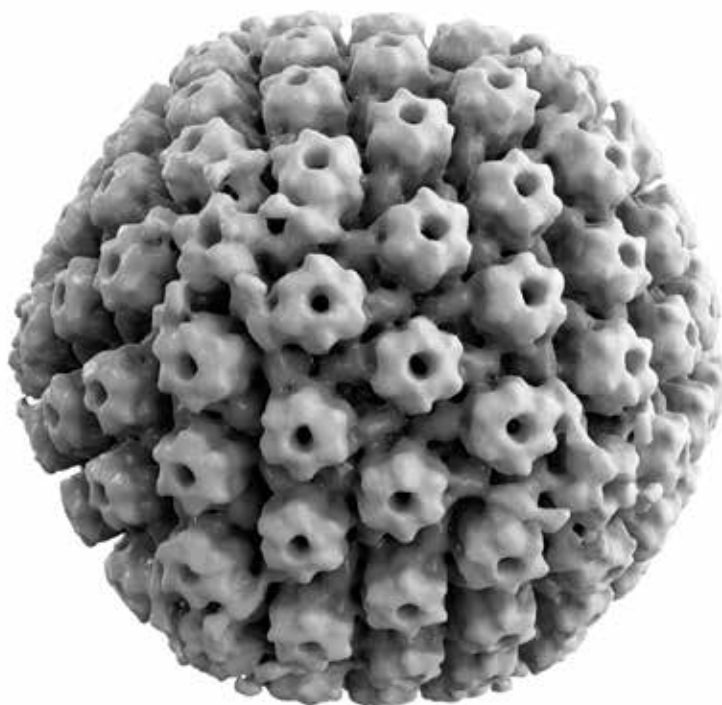
Pierwszy wektor pochodzący z herpeswirusa wywodzi się z wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) [34]. Jest to wszechobecny wirus z liniowym genomem DNA. Rycina 4 przedstawia zewnętrzną strukturę wirusa HSV-1. Cechą charakterystyczną HSV-1 jest krótki cykl replikacji oraz zdolność do długotrwałej latencji w postaci episomalnej. Opracowane typy wektorów terapeutycznych opartych na HSV-1 różnią się potencjałem replikacji w komórkach docelowych. Należą do nich wektory

zdolne do replikacji oraz wektory z defektem replikacji [2]. Wektory zdolne do replikacji są używane w terapiach onkologicznych [45], natomiast wektory z defektem replikacji są testowane jako narzędzia transferu genów [7]. Genom herpeswirusa (HSV-1) to aż 152 000 nukleotydów, które kodują około 80

genów. Co ciekawe, aż połowę z nich można usunąć, aby zrobić miejsce na terapeutyczne DNA [44]. Wektory HSV-1 zachowują wysoką infekcyjność, niestety zachowują też szczątkową toksyczność wobec zakażonych komórek [16] i krótkotrwałą ekspresję transgenu z powodu szybkiego wyciszenia transgenu [25].



Ryc. 3. Zdjęcie z mikroskopu elektronowego przedstawia dwie cząsteczki adenowirusa otoczone licznymi mniejszymi „wirusami satelitarnymi” związanymi z adenowirusami (AAV) (barwieniem ujemnym, powiększenie około 200 000 x) (Graham Beards, CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)), via Wikimedia Commons).



Ryc.4. Model wirusa opryszczki HSV-1. Struktura wirusów opryszczki składa się dużego, dwuniciowego liniowego genomu DNA zamkniętego w dwudziestościennej klatce białkowej zwanej kapsydem, dodatkowo chronionej dwuwarstwową osłonką lipidową (otoczka). (Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com), CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)), via Wikimedia Commons)

Dopuszczone do użytku biopreparaty (terapię) oparte na wektorach wirusowych

Już dziś dostępnych jest wiele terapii i leków opartych o zaawansowane technologie wektorów wirusowych. Pierwsze leki w tej technologii dla terapii genowej zostały zatwierdzone w 2003 roku w Chinach [39]. Pierwszym zalegalizowanym specyfikem został preparat o nazwie Gendicine, oparty o adenowirusy onkolityczne wyciszające gen p53, stosowane w leczeniu nowotworów raka głowy i szyi [28]. Gendicine został zastosowany już u ponad 30 000 pacjentów. Preparat ten jest uznany za bezpieczny i zapewnia znacznie lepszą odpowiedź terapeutyczną w porównaniu do standardowych terapii, jak chemioterapia czy radioterapia [49]. Innym dopuszczonym preparatem wykorzystującym wektory wirusowe jest Luxturna, lek stosowany w terapii tzw. ślepoty Lebera. Lek ten wykorzystuje kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów serotypu 2 (AAV2) do przeniesienia poprawnej informacji genetycznej białka nabłonka barwnikowego siatkówki (hRPE65). Luxturna działa poprzez dostarczanie prawidłowej kopii genu RPE65 bezpośrednio do komórek siatkówki poprzez wstrzyknięcie podsiatkówkowe pacjentom. Komórki siatkówki wytwarzają wtedy właściwe białko, które przekształca światło na sygnał elektryczny w siatkówce, przywracając widzenie. Luxturna została zatwierdzona jako bezpieczna i skuteczna, zarówno przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), jak i Agencję Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) w Stanach Zjednoczonych. Inny kapsyd AAV, bo serotypu 9 (AAV9), został wykorzystany w zatwierdzonym leku Zolgensma, który przenosi sekwencję DNA odpowiadającą genowi SMN1. Lek przeznaczony jest dla terapii rdzeniowego zaniku mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA), rzadkiej genetycznej choroby nerwowo-mięśniowej, która atakuje część układu nerwowego odpowiedzialną za kontrolę świadomego ruchu mięśni. Przykładem terapii *ex vivo* opartej o wektory wirusowe jest preparat Strimvelis. Jest stosowany w leczeniu złożonego niedoboru odporności wynikającego z niedomiaru deaminazy adenozynowej (ADA-SCID). ADA-SCID to rzadkie i dziedziczne schorzenie, spowodowane mutacją genu potrzebnego do produkcji enzymu zwanego deaminazą adenozynową (ADA). W rezultacie mutacji chorym brakuje enzymu ADA. Enzym ADA jest niezbędny do utrzymania zdrowych limfocytów (krwinek białych zwalczających zakażenia), zatem układ odpornościowy chorych na ADA-SCID nie działa prawidłowo. Bez skutecznego leczenia pacjenci

ADA-SCID wyjątkowo przeżywają niewiele więcej niż 2 lata. Strimvelis zawiera komórki pochodzące ze szpiku kostnego samego pacjenta. Komórki te modyfikuje się genetycznie przy pomocy wektora retrowirusowego, wprowadzając „zdrową” niezmutowaną kopię genu ADA. Następnie wzbogaca się komórkami macierzystymi CD34⁺ i tak zmodyfikowane, z właściwie działającym enzymem wszczepia się pacjentowi. Zynteglo to inny, również dopuszczony do stosowania przykład terapii *ex vivo* dla chorych na talasemię (niedokrwistość tarczowatokrwińkowa). Tutaj wykorzystuje się technologię wektora lentiwirusowego do wprowadzenia prawidłowej kopii genu hemoglobiny (β A-T87Q-globiny) do autologicznej populacji progenitorowych komórek pacjenta wraz z krwiotwórczymi komórkami macierzystymi CD34⁺. Takie komórki po ponownym wprowadzeniu do krwiotoku trafiają do szpiku kostnego, gdzie powstają z nich prawidłowe, produkujące hemoglobinę czerwone krwinki. Jednakowy układ terapeutyczno-produkcyjny z zastosowaniem autologicznych komórek CD34⁺ transfekowanych lentiwirusowym wektorem zawierającym cDNA ludzkiej arylosulfatazy A ma preparat leczniczy Libmeldy, przeznaczony do leczenia leukodystrofii metachromatycznej (ang. MLD), choroby uwarunkowanej genetycznie, w wyniku której dochodzi do gromadzenia się złożeń sulfatydów w układzie nerwowym i narządach wewnętrznych. Kolejny przykład to onkolityczny wektor HSV, który został zatwierdzony w USA i Europie do leczenia czerniaka [13]. Pojawiły się również preparaty lecznicze, jak Glybera, produkowany na bazie wirusów AAV, które zostały zatwierdzone do leczenia rzadkiego wrodzonego niedoboru lipazy lipoproteinowej, jednak wysokie koszty produkcji i ograniczony popyt wymusiły wycofanie go z rynku [17]. Wiele preparatów opartych o technologię wirusową ma status tzw. leków sierocych (ang. orphan drug), czyli takich, gdzie koszty ich opracowania i wprowadzenia na rynek nie zwrócą się w wyniku sprzedaży, a więc ich produkcja musi być dotowana przez państwa. W najbliższej przyszłości należy się spodziewać pojawienia się na rynku wielu nowych leków opartych o wektory wirusowe. Już dziś przeprowadzane są próby kliniczne dla onkolitycznego preparatu VV JX-594 (pexastimogene devacirepvec) do leczenia raka wątroby [17], Ad CG0070 dla terapii raka pęcherza [38] oraz preparatu Reolysin, opartego o wektory retrowirusów, z przeznaczeniem do leczenia późno zdiagnozowanego raka głowy i szyi. Powstaje kolejna generacja onkolitycznego HSV-1 G47 Δ , dla terapii glejaka złośliwego [20], która została uznana za przełomową terapię w leczeniu tego typu choroby onkologicznej.

Podsumowanie

W dziedzinie terapii genowej odnotowano znaczący postęp, gdyż z około 3000 badań klinicznych przeprowadzonych do 2017 r. 70% prób wykorzystywało wektory wirusowe. Dziś metody terapii genowych dotyczą badań nad leczeniem: chorób nowotworowych (64,6%), jednogenowych schorzeń genetycznych (10,5%), chorób zakaźnych (7,4%) oraz powikłań układu krążenia (7,4%). Coraz częściej wykorzystuje się metody manipulacji genami typu CRISPR/Cas9 oraz poszukuje bardziej wydajnych metod dostarczania wektorów niewirusowych [5, 30]. Terapia genowa oparta na wirusach ma niepodważalnie obiecującą przyszłość. Zatwierdzenie wielu leków z zastosowaniem wektorów wirusowych i stosowanych w terapii różnych schorzeń potwierdza zalety tej nowoczesnej

strategii walki z chorobami. Dodatkowo postęp dokonany w inżynierii wektorów i bezpieczeństwie biologicznym pracy z nimi stawia wektory wirusowe na korzystnej pozycji. Trzeba jednak pamiętać, że nie istnieje uniwersalny wektor pochodzenia wirusowego, odpowiedni do leczenia wszystkich chorób. Dlatego na wybór wektora wpływają takie czynniki jak poziom ekspresji środka terapeutycznego oraz czas trwania ekspresji. Wydaje się, że w opracowywanych nowoczesnych lekach spersonalizowanych wektory wirusowe również znajdują potencjalne zastosowanie. Dziś terapia genowa oparta na wirusach znacznie się rozwinęła i jest na najlepszej drodze, aby stać się kluczem do skutecznego leczenia, jako as w rękawie współczesnej medycyny.

Bibliografia

1. Ahmad, H.I., Ahmad, M.J., Asif, A.R., Adnan, M., Iqbal, M.K., Mehmood, K., Muhammad, S.A., Bhuiyan, A.A., Elokil, A., Du, X., Zhao, C., Liu, X., Xie, S. (2018) A Review of CRISPR-Based Genome Editing: Survival, Evolution and Challenges. *Curr. Issues Mol. Biol.* 28, 47–68. <https://doi.org/10.21775/cimb.028.047>
2. Artusi, S., Miyagawa, Y., Goins, W.F., Cohen, J.B., Glorioso, J.C. (2018) Herpes Simplex Virus Vectors for Gene Transfer to the Central Nervous System. *Dis. Basel Switz.* 6. <https://doi.org/10.3390/diseases6030074>
3. Atasoy, D., Sternson, S.M. (2017) Chemogenetic Tools for Causal Cellular and Neuronal Biology. *Physiol. Rev.* 98, 391–418. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2017>
4. Atchison, R.W., Casto, B.C., Hammon, W.M. (1965) Adenovirus-Associated Defective Virus Particles. *Science* 149, 754–756. <https://doi.org/10.1126/science.149.3685.754>
5. Beitelshes, M., Hill, A., Rostami, P., Jones, C.H., Pfeifer, B.A. (2017) Pressing diseases that represent promising targets for gene therapy. *Discov. Med.* 24, 313–322.
6. Bemelmans, A.P., Horellou, P., Pradier, L., Brunet, I., Colin, P., Mallet, J. (1999) Brain-derived neurotrophic factor-mediated protection of striatal neurons in an excitotoxic rat model of Huntington's disease, as demonstrated by adenoviral gene transfer. *Hum. Gene Ther.* 10, 2987–2997. <https://doi.org/10.1089/10430349950016393>
7. Berges, B.K., Wolfe, J.H., Fraser, N.W. (2007) Transduction of brain by herpes simplex virus vectors. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 15, 20–29. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300018>
8. Campos, S.K., Barry, M.A. (2007) Current advances and future challenges in Adenoviral vector biology and targeting. *Curr. Gene Ther.* 7, 189–204. <https://doi.org/10.2174/156652307780859062>
9. Chira, S., Jackson, C.S., Oprea, I., Ozturk, F., Pepper, M.S., Diaconu, I., Braicu, C., Raduly, L.-Z., Calin, G.A., Berindan-Neagoe, I. (2015) Progresses towards safe and efficient gene therapy vectors. *Oncotarget* 6, 30675–30703. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5169>
10. Choi-Lundberg, D.L., Lin, Q., Schallert, T., Crippens, D., Davidson, B.L., Chang, Y.N., Chiang, Y.L., Qian, J., Bardwaj, L., Bohn, M.C. (1998) Behavioral and cellular protection of rat dopaminergic neurons by an adenoviral vector encoding glial cell line-derived neurotrophic factor. *Exp. Neurol.* 154, 261–275. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6887>
11. Cucchiari, M. (2016) Human gene therapy: novel approaches to improve the current gene delivery systems. *Discov. Med.* 21, 495–506.
12. Davidson, B.L., Stein, C.S., Heth, J.A., Martins, I., Kotin, R.M., Derksen, T.A., Zabner, J., Ghodsi, A., Chiorini, J.A. (2000) Recombinant adeno-associated virus type 2, 4, and 5 vectors: transduction of variant cell types and regions in the mammalian central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 3428–3432. <https://doi.org/10.1073/pnas.050581197>

13. Fukuhara, H., Ino, Y., Todo, T. (2016) Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 107, 1373–1379. <https://doi.org/10.1111/cas.13027>
 14. Gaj, T., Sirk, S.J., Shui, S.-L., Liu, J. (2016) *Genome-Editing Technologies: Principles and Applications*. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 8. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023754>
 15. Gardlík, R., Pálffy, R., Hodosy, J., Lukács, J., Turna, J., Celec, P. (2005) Vectors and delivery systems in gene therapy. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 11, RA110-121.
 16. Goverdhan, S., Puntel, M., Xiong, W., Zirger, J.M., Barcia, C., Curtin, J.F., Soffer, E.B., Mondkar, S., King, G.D., Hu, J., Sciascia, S.A., Candolfi, M., Greengold, D.S., Lowenstein, P.R., Castro, M.G. (2005) Regulatable gene expression systems for gene therapy applications: progress and future challenges. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 12, 189–211. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.03.022>
 17. Heo, J., Reid, T., Ruo, L., Breitbart, C.J., Rose, S., Bloomston, M., Cho, M., Lim, H.Y., Chung, H.C., Kim, C.W., Burke, J., Lencioni, R., Hickman, T., Moon, A., Lee, Y.S., Kim, M.K., Daneshmand, M., Dubois, K., Longpre, L., Ngo, M., Rooney, C., Bell, J.C., Rhee, B.-G., Patt, R., Hwang, T.-H., Kirn, D.H. (2013) Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat. Med.* 19, 329–336. <https://doi.org/10.1038/nm.3089>
 18. Hoggan, M.D., Blacklow, N.R., Rowe, W.P. (1966) Studies of small DNA viruses found in various adenovirus preparations: physical, biological, and immunological characteristics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 55, 1467–1474. <https://doi.org/10.1073/pnas.55.6.1467>
 19. Huang, R.-Q., Qu, Y.-H., Ke, W.-L., Zhu, J.-H., Pei, Y.-Y., Jiang, C. (2007) Efficient gene delivery targeted to the brain using a transferrin-conjugated polyethyleneglycol-modified polyamidoamine dendrimer. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 21, 1117–1125. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7380com>
 20. Ito, M., Todo, T. (2013) Oncolytic Virus Therapy for Malignant Glioma. *Jpn. J. Neurosurg.* 22, 613–618. <https://doi.org/10.7887/jcns.22.613>
 21. Jarraya, B., Boulet, S., Ralph, G.S., Jan, C., Bonvento, G., Azzouz, M., Miskin, J.E., Shin, M., Delzescaux, T., Drouot, X., Hérard, A.-S., Day, D.M., Brouillet, E., Kingsman, S.M., Hantraye, P., Mitrophanous, K.A., Mazarakis, N.D., Palfi, S. (2009) Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Sci. Transl. Med.* 1, 2ra4. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000130>
 22. Katsouri, L., Lim, Y.M., Blondrath, K., Eleftheriadou, I., Lombardero, L., Birch, A.M., Mirzaei, N., Irvine, E.E., Mazarakis, N.D., Sastre, M. (2016) PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 12292–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606171113>
 23. Kay, M.A., Liu, D., Hoogerbrugge, P.M. (1997) Gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 12744–12746. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.24.12744>
 24. Klug, B., Celis, P., Carr, M., Reinhardt, J. (2012) Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European Union. *Methods Enzymol.* 507, 337–354. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386509-0.00017-X>
 25. Lachmann, R. (2004) Herpes simplex virus-based vectors. *Int. J. Exp. Pathol.* 85, 177–190. <https://doi.org/10.1111/j.0959-9673.2004.00383.x>
 26. Lee, C.S., Bishop, E.S., Zhang, R., Yu, X., Farina, E.M., Yan, S., Zhao, C., Zheng, Z., Shu, Y., Wu, X., Lei, J., Li, Y., Zhang, W., Yang, C., Wu, K., Wu, Y., Ho, S., Athiviraham, A., Lee, M.J., Wolf, J.M., Reid, R.R., He, T.-C. (2017) Adenovirus-Mediated Gene Delivery: Potential Applications for Gene and Cell-Based Therapies in the New Era of Personalized Medicine. *Genes Dis.* 4, 43–63. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>
 27. Lindner, M., Gilhooley, M.J., Peirson, S.N., Hughes, S., Hankins, M.W. (2020) The functional characteristics of optogenetic gene therapy for vision restoration. *Cell. Mol. Life Sci.* <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03597-6>
 28. Liu, T.-C., Kirn, D. (2008) Gene therapy progress and prospects cancer: oncolytic viruses. *Gene Ther.* 15, 877–884. <https://doi.org/10.1038/gt.2008.72>
 29. Lombardo, A., Genovese, P., Beausejour, C.M., Colleoni, S., Lee, Y.-L., Kim, K.A., Ando, D., Urnov, F.D., Galli, C., Gregory, P.D., Holmes, M.C., Naldini, L. (2007) Gene editing in human stem cells using zinc finger nucleases and integrase-defective lentiviral vector delivery. *Nat. Biotechnol.* 25, 1298–1306. <https://doi.org/10.1038/nbt1353>
 30. Lundstrom, K. (2018) Viral Vectors in Gene Therapy. *Diseases* 6, 42. <https://doi.org/10.3390/diseases6020042>
-

31. Matsumoto, Y., Itaka, K., Yamasoba, T., Kataoka, K. (2009) Intranuclear fluorescence resonance energy transfer analysis of plasmid DNA decondensation from nonviral gene carriers. *J. Gene Med.* 11, 615–623. <https://doi.org/10.1002/jgm.1338>
32. Milone, M.C., O’Doherty, U. (2018) Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia* 32, 1529–1541. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0106-0>
33. Naldini, L., Blömer, U., Gallay, P., Ory, D., Mulligan, R., Gage, F.H., Verma, I.M., Trono, D. (1996) In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science* 272, 263–267. <https://doi.org/10.1126/science.272.5259.263>
34. Palella, T.D., Silverman, L.J., Schroll, C.T., Homa, F.L., Levine, M., Kelley, W.N. (1988) Herpes simplex virus-mediated human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene transfer into neuronal cells. *Mol. Cell. Biol.* 8, 457–460. <https://doi.org/10.1128/mcb.8.1.457>
35. Penaud-Budloo, M., François, A., Clément, N., Ayuso, E. (2018) Pharmacology of Recombinant Adeno-associated Virus Production. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 8, 166–180. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.01.002>
36. Pérez-Martínez, F.C., Guerra, J., Posadas, I., Ceña, V. (2011) Barriers to non-viral vector-mediated gene delivery in the nervous system. *Pharm. Res.* 28, 1843–1858. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0364-7>
37. Ramamoorth, M., Narvekar, A. (2015) Non viral vectors in gene therapy- an overview. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* 9, GE01-06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10443.5394>
38. Ramesh, N., Ge, Y., Ennist, D.L., Zhu, M., Mina, M., Ganesh, S., Reddy, P.S., Yu, D.-C. (2006) CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor–armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 12, 305–313. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1059>
39. Rätty, J.K., Pikkariainen, J.T., Wirth, T., Ylä-Herttuala, S., (2008) Gene therapy: the first approved gene-based medicines, molecular mechanisms and clinical indications. *Curr. Mol. Pharmacol.* 1, 13–23. <https://doi.org/10.2174/1874467210801010013>
40. Romano, G. (2005) Current development of adeno-associated viral vectors. *Drug News Perspect.* 18, 311–316. <https://doi.org/10.1358/dnp.2005.18.5.917326>
41. Sakuma, T., Barry, M.A., Ikeda, Y. (2012) Lentiviral vectors: basic to translational. *Biochem. J.* 443, 603–618. <https://doi.org/10.1042/BJ20120146>
42. Sharma, A., Tandon, M., Bangari, D.S., Mittal, S.K. (2009) Adenoviral vector-based strategies for cancer therapy. *Curr. Drug Ther.* 4, 117–138. <https://doi.org/10.2174/157488509788185123>
43. Shillitoe, E.J. (2009) Gene therapy: the end of the rainbow? *Head Neck Oncol.* 1, 7. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-7>
44. Simonato, M., Manservigi, R., Marconi, P., Glorioso, J. (2000) Gene transfer into neurones for the molecular analysis of behaviour: focus on herpes simplex vectors. *Trends Neurosci.* 23, 183–190. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(99\)01539-8](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(99)01539-8)
45. Todo, T. (2008) “Armed” oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy. *Cell Adhes. Migr.* 2, 208–213. <https://doi.org/10.4161/cam.2.3.6353>
46. Verhoeven, E., Dardalhon, V., Ducrey-Rundquist, O., Trono, D., Taylor, N., Cosset, F.-L. (2003) IL-7 surface-engineered lentiviral vectors promote survival and efficient gene transfer in resting primary T lymphocytes. *Blood* 101, 2167–2174. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2224>
47. Wolff, J.A., Rozema, D.B. (2008) Breaking the bonds: non-viral vectors become chemically dynamic. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 16, 8–15. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300326>
48. Yang, B., Li, S., Wang, H., Guo, Y., Gessler, D.J., Cao, C., Su, Q., Kramer, J., Zhong, L., Ahmed, S.S., Zhang, H., He, R., Desrosiers, R.C., Brown, R., Xu, Z., Gao, G. (2014) Global CNS transduction of adult mice by intravenously delivered rAAVrh.8 and rAAVrh.10 and nonhuman primates by rAAVrh.10. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 22, 1299–1309. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.68>
49. Zhang, W.-W., Li, L., Li, D., Liu, J., Li, X., Li, W., Xu, X., Zhang, M.J., Chandler, L.A., Lin, H., Hu, A., Xu, W., Lam, D.M.-K. (2018) The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum. Gene Ther.* 29, 160–179. <https://doi.org/10.1089/hum.2017.218>

NIEZNANE OBLCZE CYKLOOKSYGENAZY

The unknown face of cyclooxygenase

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Cyklooksygenaza (COX), znana szerokiej publiczności jako związek chemiczny biorący udział w stanach zapalnych, posiada również drugie oblicze. Okazuje się, iż inhibitory COX, a więc związki blokujące jej działanie, znalazły zastosowanie nie tylko jako związki przeciwzapalne, ale są również stosowane w klinice pomocniczo w trakcie leczenia schorzeń psychicznych, takich jak depresja czy schizofrenia. Niniejszy artykuł przybliży czytelnikowi aktualny stan wiedzy na temat COX, przedstawi w jaki sposób inhibitory COX są wykorzystywane w klinice, w jakich jednostkach chorobowych wychodzących poza obszar leczenia stanów zapalnych oraz pokrótce przedstawi mechanizmy, dzięki którym inhibitory COX wykazują swoją skuteczność. Odkryte nowe możliwości aplikacyjne inhibitorów COX mogą się okazać przydatne w procesie projektowania nowych skutecznych leków w dziedzinie psychiatrii.

Abstract

Cyclooxygenase (COX), known to the general public as a chemical compounds involved in inflammation, also has a different face. It turns out that COX inhibitors, i.e. compounds that block its action, have been used not only as anti-inflammatory compounds, but are also used in the clinic as an auxiliary during the treatment of mental disorders such as depression or schizophrenia. This article will introduce the reader to the current state of knowledge on COX, show how COX inhibitors are used in the clinic, in which disease entities beyond the treatment of inflammation and briefly present the mechanisms by which COX inhibitors are effective. The discovered new application possibilities of COX inhibitors may prove useful in the process of designing new, effective drugs in the field of psychiatry.

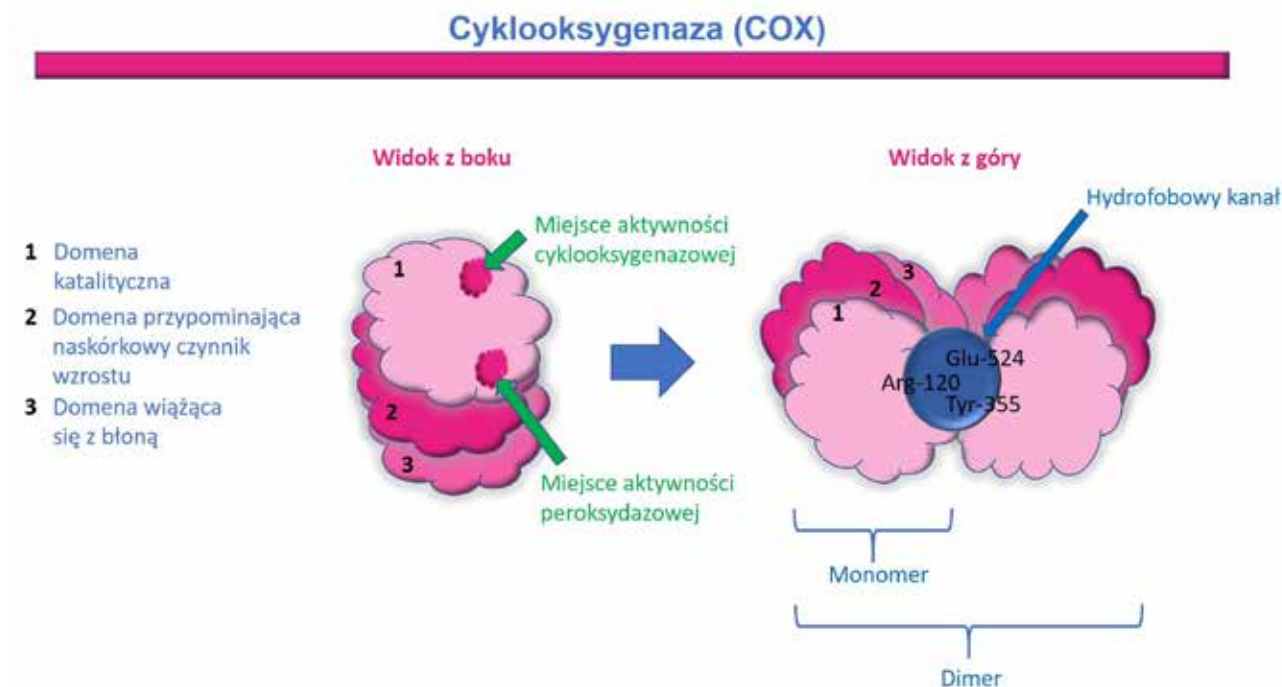
Cyklooksygenaza (COX) jest podstawowym enzymem w procesie syntezy prostanoidów. Substratem tego enzymu są nienasycone kwasy tłuszczowe uwalniane z fosfolipidów błonowych, a kwas arachidonowy (AA) (z ang.: *arachidonic acid*) jest jednym z najważniejszych substratów w procesie tych przemian. Podstawową rolę w metabolizmie AA spełnia syntaza cyklicznego nadtlenku prostaglandynowego (PGHS), która ma dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy i peroksydazy. Przy udziale komponenty cyklooksygenazowej, która jest pierwszym etapem kaskady reakcji, dochodzi do cyklizacji AA i do powstania labilnego cyklicznego nadtlenku prostaglandyny G2 (PGG₂), a więc do otrzymania związków zawierających kwas prostanowy. W drugim etapie dzięki aktywności peroksyda-

zowej PGHS następuje redukcja cząsteczki PGG₂ do prostaglandyny H (PGH₂). Cyklooksygenaza występuje w dwóch izoformach: COX-1 i COX-2. Wyróżnia się również ich wspólny wariant złożenia (z ang.: *splice variant*) COX-3. Obydwie izoformy COX-1 i COX-2 wykazują około 60% podobieństwo budowy (sekwencji aminokwasów), jednakże różnią się zarówno lokalizacją, jak i pełnią funkcją. U człowieka COX-1 kodowana jest przez gen znajdujący się na 9 chromosomie. Gen odpowiedzialny za kodowanie COX-2 jest zlokalizowany na 1 chromosomie. Ponadto wykazano polimorfizm pojedynczych nukleotydów (z ang.: *Single Nucleotide Polymorphism*, w skrócie *SNP*): A, T, C lub G [(adenina (A), tymina (T), cytozyna (C), guanina (G))] – co warunkuje odmienną funkcję obydwu cyklooksygenaz oraz inną

odpowiedź na leki. Białko COX-1 posiada masę cząsteczkową 70 kDa i jest złożone z 599 aminokwasów (aa), podczas gdy COX-2 to białko o masie 72 kDa i jest złożone z 604 aa. COX-1 jest enzymem tzw. konstytutywnym, czyli zawsze jest obecny w komórkach i odpowiada za ich podstawowe funkcje

formy są zlokalizowane na wewnętrznej powierzchni siateczki śródplazmatycznej, a także po obydwu stronach otoczki jądrowej [1; 2; 4; 8; 9; 12].

Cyklooksygenaza wykazuje skomplikowaną budowę. Schemat budowy COX został zobrazowany na Ryc. 1. Cyklooksygenaza jest dimerem, przy czym



Ryc. 1. Schemat budowy cyklooksygenazy. Cyklooksygenaza składa się z trzech domen: domeny przypominającej naskórkowy czynnik wzrostu (*ang.* epidermal growth factor domain), domeny wiążącej z błoną (*ang.* membrane-binding domain) oraz domeny katalitycznej (*ang.* catalytic domain). Domena katalityczna posiada dwa aktywne miejsca: miejsce o aktywności cyklooksygenazy oraz miejsce o aktywności peroksydazy. Pomiędzy domenami, w środku białka znajduje się hydrofobowy kanał łączący białko cyklooksygenazy z błoną komórkową. Wejście do kanału jest strzeżone przez aminokwasy: argininę-120 (Arg-120), tyrozinę-355 (Tyr-355) oraz glutaminian-524 (Glu-524). To do tych aminokwasów wiążą się leki oraz związki chemiczne hamujące działanie cyklooksygenazy, tzw. inhibitory COX. Rycina – opracowanie własne.

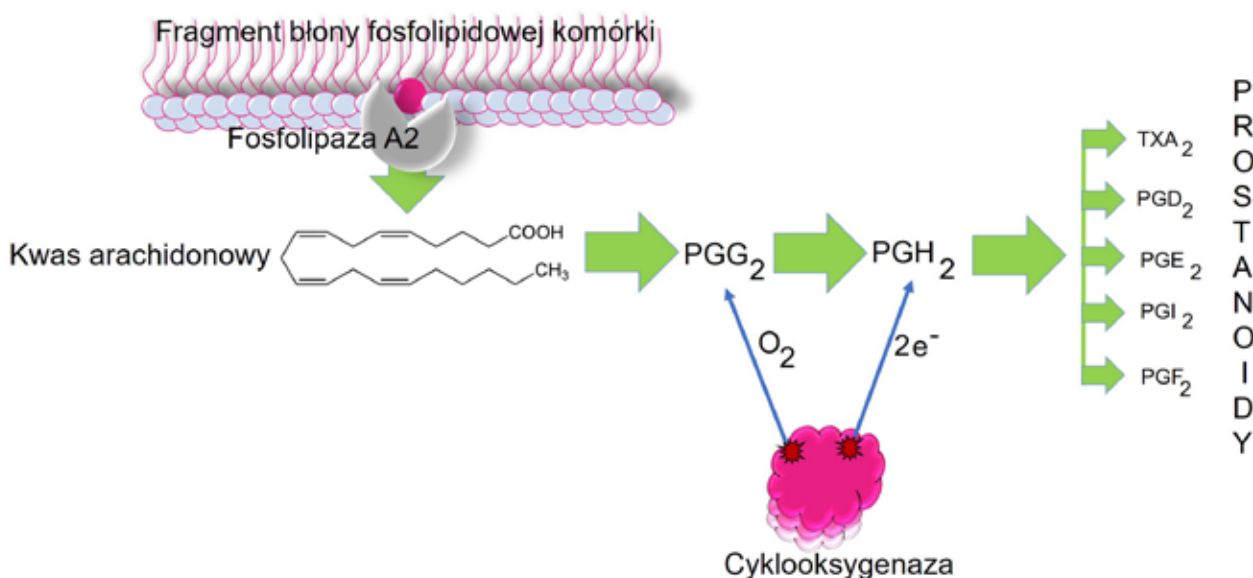
warunkujące homeostazę komórkową. Gen kodujący COX-1 należy do genów podstawowego cyklu komórkowego, tzw. *housekeeping*, nie posiada więc sekwencji regulatorowych TATA oraz miejsc inicjacji transkrypcji. COX-1 została wyizolowana z większości komórek, lokalizuje się we wszystkich tkankach organizmu, gdzie odpowiada za podstawowe funkcje komórek. Drugi rodzaj białka to COX-2, zwana izoformą indukowaną, gdyż zaobserwowano jej zwiększoną obecność w tkankach podczas stanów zapalnych oraz w odpowiedzi na stres. Obecnie jednak wiadomo, iż COX-2 w niewielkich ilościach jest obecna konstytutywnie w mózgu, gdzie odpowiada za plastyczność synaptyczną. Ekspresję COX-2 w stanach patologicznych i w odpowiedzi na stres wykazano w mózgu, rdzeniu kręgowym, nerkach oraz stwierdzono jej obecność w komórkach glejowych. W mózgu występuje głównie w hipokampie, w podwzgórzu oraz w korze mózgowej. Obydwie izo-

formy posiada trzy domeny. Pomiędzy dimerami znajduje się kanał hydrofobowy, umożliwiający dostęp do błony komórkowej. Dostępu do kanału strzegą zaś trzy aminokwasy: arginina połączona z łańcuchem COX w pozycji 120 (Arg-120), tyrozyna (Tyr-355) oraz glutaminian (Glu-524). To właśnie te aminokwasy stanowią miejsce wiązania związków chemicznych, które są inhibitorami COX. Domena katalityczna to centrum aktywności cyklooksygenazy. To tutaj znajduje się tzw. miejsce cyklooksygenazowe oraz miejsce peroksydazowe, dzięki którym możliwe jest rozpoczęcie przemiany kwasu arachidonowego (AA) uwolnionego z błon komórkowych do prostanoidów. Opisywana powyżej budowa COX jest charakterystyczna dla obydwu izoform, jednakże COX-2 posiada jeszcze dodatkową kieszeń zlokalizowaną nad opisanymi domenami, co wyróżnia tę izoformę [1; 2; 4; 8; 9; 12].

Przemiana kwasów tłuszczowych z udziałem cyklooksygenaz

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią materiał budulcowy tkanki nerwowej. Określenie nienasycone oznacza, że posiadają podwójne wiązanie w łańcuchu węglowym, zaś wielonienasycone – iż tych wiązań jest więcej niż jedno. Do tych kwasów zalicza się między innymi kwasy tłuszczowe omega-3 (ω -3) oraz omega-6 (ω -6). Do kwasów ω -3 należy m.in. kwas dokozaheksaenowy (DHA), stanowiący około 60% kwasów tłuszczowych kory mózgowej. Jest on dostarczany do organizmu wraz z dietą, głównie z ryb. Do kwasów ω -6 należy omawiany w artykule AA, powstający z kwasu linolowego lub dostarczany wraz z dietą. Produkty bogate w AA to między innymi tłuszcze zwierzęce, wątróbka, śmietana czy żółtko jaj. Właściwa proporcja pomiędzy kwasami ω -3 i ω -6 jest istotna dla prawidłowego funkcjonowania naszego mózgu [6; 14].

prostanoidów z udziałem cyklooksygenazy przedstawia Ryc. 2. Czas połowicznego rozpadu PG wynosi około 30 sek. Nie są one magazynowane w komórkach, za to ich prekursor – kwas arachidonowy – jest uwalniany z błon komórkowych w razie zapotrzebowania [1; 2; 4; 8; 9; 12]. Niedobory kwasów tłuszczowych są szkodliwe dla funkcjonowania organizmu [6; 14]. Podczas normalnej pracy mózgu uwolniony AA jest z powrotem wbudowywany w błony komórkowe, przez co niewielkie ilości wolnego AA krążą w przestrzeni pozakomórkowej. Jednakże w stanach patologicznych, np. silnego stresu, obserwuje się wytwarzanie dużych ilości AA, który jest przekształcany z udziałem COX do PG, inicjując stany zapalne oraz produkcję wolnych rodników. Ważnym jest więc stosowanie odpowiednich blokerów tego cyklu przemian w stanach chorobowych – o czym napiszę w dalszym ciągu artykułu.



Ryc. 2. Schemat obrazujący uwalnianie kwasu arachidonowego z błony komórkowej oraz jego przemianę do prostanoidów. Fosfolipaza A₂ uwalnia kwas arachidonowy (AA) z błony fosfolipidowej komórki. Następnie w dwóch etapach cyklooksygenaza przemienia go do prostanoidów. W pierwszym etapie dzięki aktywacji miejsca cyklooksygenazowego znajdującego się w domenie katalitycznej COX, dochodzi do przyłączenia 2 atomów tlenu do cząsteczki AA i wytworzenia prostaglandyny G₂ (PGG₂). W kolejnym etapie dochodzi do aktywacji miejsca peroksydazowego COX, redukcji PGG₂ i powstania prostaglandyny H₂ (PGH₂). W wyniku działania kolejnych enzymów, takich jak syntazy czy izomeryzy, w następnych etapach szlaku przemian AA tworzone są prostanoidy: TXA₂ – tromboksan A₂, PGD₂ – prostaglandyna D₂, PGE₂ – prostaglandyna E₂, PGI₂ – prostaglandyna I₂ (prostacyklina), PGF₂ – prostaglandyna F₂. Rycina – opracowanie własne.

Kwas arachidonowy jest więc wielonienasyconym 20-węglowym kwasem tłuszczowym, który stanowi składnik fosfolipidów błonowych. AA uwalniany z błon komórkowych pod wpływem enzymu fosfolipazy A₂ jest substratem dla cyklooksygenazy, będącej głównym enzymem szlaku prowadzącego do powstawania prostanoidów, do których zaliczamy: prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) oraz tromboksan (TX). Szczegóły szlaku przemian AA do

Inhibitory cyklooksygenaz

Związki chemiczne blokujące działanie cyklooksygenaz nazwano inhibitorami COX. Zsyntetyzowano nieselektywne inhibitory COX, które blokują działanie zarówno COX-1, jak i COX-2. Najbardziej rozpoznawalnym nieselektywnym inhibitorem COX jest kwas acetylosalicylowy, wykazujący preferencję do hamowania COX-1. Pierwsze doniesienia

o leczniczych właściwościach podobnych substancji pochodzą ze starożytności. Już wtedy doceniano korę wierzby (*Salicis cortex*), w której wyciągu znajdowała się substancja czynna salicyna (glikozyd fenolowy). To właśnie to odkrycie przyczyniło się do syntezy kwasu salicylowego na początku XIX wieku, a następnie aspiryny, leku powszechnie używanego do chwili obecnej, zawierającego kwas acetylosalicylowy [13]. Do nieselektywnych inhibitorów COX oprócz aspiryny zaliczamy między innymi indometacynę (podobnie jak aspiryna wykazuje preferencję do COX-1), ketoprofen, ibuprofen, diclofenac. W leczeniu stosuje się również selektywne inhibitory COX-2, do których należy związek NS-398, celecoxib, lumiracoxib, które działają preferencyjnie na COX-2. Nie powodują one tak rozległych skutków ubocznych jak inhibitory COX-1. Skutki uboczne stosowania inhibitorów COX związane są m.in. z działaniem COX na śluzówkę żołądka oraz na ścianę naczyń krwionośnych. Dokładnie chodzi o to, że COX-1 chroni śluzówkę żołądka poprzez obniżanie poziomu kwasu solnego w żołądku, przy równoczesnym regulowaniu poziomu śluzu żołądkowego. Blokując COX-1 poprzez zastosowanie selektywnych inhibitorów uzyskamy efekt terapeutyczny, zarówno przeciwbólowy, jak i przeciwzapalny, związany z blokadą produkcji PG, a także przeciwzkrzepowy, związany ze ścieżką tromboksanów (TX). Równocześnie jednak zaburzamy pracę żołądka. W skrajnych przypadkach u osób wrażliwych może dochodzić do krwawień ze ściany żołądka. Podczas długotrwałego stosowania selektywnych inhibitorów COX-1 podaje się równocześnie inhibitory pompy protonowej w celu uniknięcia masywnej produkcji kwasu solnego w żołądku. Aktualnie szeroko stosowane są selektywne inhibitory COX-2, które są pozbawione wspomnianych działań niepożądanych.

W ostatnich latach inhibitory cyklooksygenaz, a szczególnie COX-2, znalazły całkiem nowe zastosowanie. Okazuje się, iż są one bardzo pomocne w leczeniu schorzeń psychicznych, takich jak depresja czy schizofrenia. Znalazły one również zastosowanie jako leki wspomagające w leczeniu schorzeń neurodegeneracyjnych.

Udział cyklooksygenazy w depresji

Według najnowszej klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) rozróżnia się kilkanaście rodzajów zaburzeń depresyjnych, które dotyczą sporą liczbę populacji. Uogólniając za depresję przyjmu-

je się obniżenie nastroju niosące „za sobą wyraźne zmiany w zakresie afektu, poznania i funkcji neurovegetatywnych oraz oddzielnymi remisjami.” [15]. Depresji często towarzyszą myśli samobójcze. Badania retrospektywne prowadzone na Duńskiej populacji 3,5 mln ludzi hospitalizowanych przez ostatnie 24 lata z powodu infekcji wykazały korelację pomiędzy infekcją a późniejszym rozwojem depresji. Ryzyko depresji u osób hospitalizowanych wynosiło około 62%, a więc bardzo dużo. Równocześnie zauważono, iż u pacjentów, którym w trakcie leczenia podawano inhibitory COX, zarówno COX-1, jak również COX-2, występowało mniejsze prawdopodobieństwo rozwinięcia depresji [5]. Wyniki tych badań wg opinii klinicystów zasugerowały, iż zastosowanie inhibitorów COX może być bardziej skuteczne w trakcie terapii depresji, a równocześnie skorelowano depresję ze stanem zapalnym. Wspomniany przykład jest oczywiście jednym z wielu, gdyż podobne spostrzeżenia poczyniono w trakcie terapii depresji na całym świecie. Kolejnym przełomem w sposobie myślenia było odkrycie, że inhibitory COX wpływają na poziom neurotransmiterów, takich jak serotonina czy glutaminian, a więc tych, których udział w depresji był powszechnie znany. Od tej pory istnieje bardzo duża liczba danych potwierdzających faktyczne lecznicze działanie inhibitorów COX-2 w depresji. Prowadzone są badania przedkliniczne poszukujące wspólnych ścieżek sygnalizacyjnych na drodze transmiterów zaangażowanych w depresję ze szlakami związanymi z COX-2. Prowadzi się je m.in. w celu zaprojektowania nowych, bardziej skutecznych leków. Nasze własne badania również potwierdzają wpływ inhibicji szlaku COX-2 w terapii skojarzonej na zachowanie zwierząt w testach służących do badania depresji w warunkach laboratoryjnych [10]. Jednocześnie w klinice inhibitory COX-2 stosowane są w terapii skojarzonej z lekami stosowanymi standardowo w trakcie leczenia depresji. Przykładem tego działania mogą być badania wskazujące na szybsze działanie terapeutyczne oraz silniejszą odpowiedź organizmu po łącznym podaniu np. sertraliny, fluoksetyny lub escitalopramu z celecoxibem (inhibitorem COX-2), niż gdy ww. leki były podawane samodzielnie [5]. Równocześnie wykazano, iż chorzy na depresję mają znacznie podniesione parametry stanu zapalnego w surowicy, takie jak białko ostrej fazy (CRP), interleukiny prozapalne (IL-1, IL-6) czy czynnik martwiczy nowotworów (TNF α). Podanie inhibitorów COX-1 lub COX-2 obniża ww. parametry zapalne, przyczyniając się do polepszenia samopoczucia u pacjentów [7].

Udział cyklooksygenazy w schizofrenii

Podobne obserwacje do tych poczynionych w terapii depresji, zaobserwowano w trakcie leczenia schizofrenii. Światowa Organizacja Zdrowia uznała schizofrenię za jedną z dziesięciu najpoważniejszych chorób wpływających na stan światowego zdrowia. Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10: „*Zaburzenia schizofreniczne cechują się w ogólności podstawowymi i charakterystycznymi zakłóceniami myślenia i spostrzegania oraz niedostosowanym i splyconym afektem. Jasna świadomość i sprawność intelektu są zwykle zachowane, choć z czasem mogą powstawać pewne deficyty poznawcze. Najważniejsze objawy psychopatologiczne obejmują: echo myśli, nasyłanie oraz zabieranie myśli, rozgłaszanie (odsłonięcie) myśli, spostrzeżenia urojeniowe oraz urojenia oddziaływania wpływu i ovladnięcia, głosy omamowe komentujące lub dyskutujące o pacjencie w trzeciej osobie, zaburzenia myślenia i objawy negatywne. Przebieg schizofrenii może być albo ciągły, albo epizodyczny, z postępującym lub stabilnym deficytem, lub też może być to jeden lub więcej epizodów z pełną lub częściową remisją...*”. Wśród objawów schizofrenii wyróżnia się objawy wytwórcze, tzw. pozytywne (np. halucynacje, urojenia) oraz negatywne (np. anhedonia, apatia, brak uwagi, ubóstwo mowy). W trakcie przebiegu schizofrenii zanotowano również rozregulowanie poziomów neurotransmiterów w różnych strukturach mózgu, takich jak np. dopamina (DA), glutaminian (Glu) czy serotonina (5-HT). Schizofrenia wiąże się również ze zwiększonym poziomem cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF α , jak również interferonu-gamma. Szczególnie wysokie poziomy wspomnianych parametrów zaobserwowano w trakcie pierwszego epizodu psychotycznego. Równocześnie zaobserwowano zwiększony poziom kwasu kynureninowego (KK) (substancji endogennej, która moduluje neuroprzebieżność w układzie glutaminianergicznym, wpływając na uwalnianie Glu w surowicy chorych na schizofrenię). Nadzieje w stosowaniu inhibitorów COX-2 wiąże się z celecoxibem ze względu na jego wpływ na parametry immunologiczne oraz hamowanie ekscytotoksyczności związanej z glutaminianem. Ekscytotoksyczność wywołana toksycznym poziomem Glu prowadzi między innymi do zaburzenia poziomów KK. Powyższy mechanizm zostanie opisany bardziej szczegółowo w kolejnym podrozdziale. Jednakże zarówno przedkliniczne, jak i kliniczne wyniki badań nie są jednoznaczne. Okazuje się, że w wielu próbach klinicznych podanie blokera COX-2 (celecoxibu) łącznie z lekiem antypsychotycznym, np. risperidonem, w jed-

nych próbach okazało się być skuteczniejsze od podania samego leku antypsychotycznego, zaś w innych nie. Skuteczność celecoxibu okazała się być zależna od stadium choroby. Długotrwała, chroniczna postać schizofrenii nie poddawała się leczeniu celecoxibem. Pozytywny efekt terapii łączonej wykazano jedynie we wczesnym stadium choroby, czyli tym związanym ze wzrostem parametrów prozapalnych [5; 7].

Proponowane mechanizmy regulacyjne w schorzeniach psychicznych z udziałem cyklooksygenazy

Spośród kilku możliwych mechanizmów działania inhibitorów COX-2 branych pod uwagę w leczeniu schorzeń psychicznych, należy wymienić trzy podstawowe:

Mechanizm immunologiczny polegający na obniżeniu poziomu cytokin prozapalnych i łagodzeniu stanu zapalnego, który odbywa się poprzez blokadę ścieżki prowadzącej do syntezy PG. Blokując powstawanie prostanoidów, blokujemy powstawanie np. IL-6, która zwrótnie pobudza uwalnianie AA oraz podnosi poziom COX w komórkach, „nakręcając” stan zapalny. Mechanizm ten jest bardzo niekorzystny dla komórek [5].

Mechanizm związany z wytwarzaniem wolnych rodników, który polega na tym, iż w trakcie procesu chorobowego lub stresu dochodzi do uszkodzeń kwasów nukleinowych, lipidów oraz białek. Na skutek wzmoczonego metabolizmu wywołanego procesem chorobowym uwalniane są tzw. wolne rodniki tlenowe (reaktywne formy tlenu RFT) oraz rodniki azotowe (reaktywne formy azotu RFA). Związki te prowadzą do utleniania łańcucha białek, aminokwasów czy tłuszczów. W wyniku tego procesu dochodzi m.in. do uszkodzenia białek i utraty ich funkcji. Produkowane są duże ilości COX-2, stąd zatrzymanie tego procesu poprzez podanie inhibitorów COX-2 wiąże się z działaniem terapeutycznym [3].

Mechanizm regulacji poziomu głównego neurotransmitera pobudzającego mózgu, czyli glutaminianu. Jednym z głównych mechanizmów niosących wiele nadziei w terapii depresji jest zdolność inhibitorów COX-2 do modulowania poziomu Glu. Nie wchodząc głębiej w temat, który jest na tyle obszerny, iż może stanowić osobny artykuł (chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do mojego artykułu na ten temat [8]), należy wspomnieć, że inhibitory COX wpływają na poziom Glu w synapsie. Jest to bardzo ważne, gdyż zbyt wysokie poziomy Glu w synapsie nerwowej są toksyczne (mówi się o tzw. ekscytotoksyczności) i prowadzą do śmierci komórek. Zdolność do modulowania poziomu Glu przez inhibitory COX wynika z wzajemnej regulacji pomiędzy inhibitorami COX a receptorami dla Glu, m.in. receptorami

NMDA czy mGluRs [11]. Receptory NMDA są receptorami jonotropowymi, które wraz z receptorami metabotropowymi dla glutaminianu (mGluRs) odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie synaps pobudzających w mózgu. W badaniach prowadzonych nad schizofrenią dodatkowo zauważono, iż inhibitory COX wpływają na poziom KK, który jest antagonistą wspomnianych receptorów NMDA.

Podsumowanie

Nowo odkryte oblicze inhibitorów COX wydaje się bardzo interesujące. Inhibitory COX, a szczególnie COX-2, są stosowane w klinice wspomagająco w stanach depresyjnych oraz w schizofrenii. Ich terapeutyczny potencjał wiąże się nie tylko z wpływem na współtowarzyszący ww. schorzeniom komponent

zapalny czy produkcję wolnych rodników, ale okazuje się, iż efektywnie modulują one poziom glutaminianu w synapsie. Równocześnie związki chemiczne działające na transmisję glutaminianergiczną znajdują coraz większe zainteresowanie w klinice. Jest to niezwykle ważne spostrzeżenie, gdyż może się przyczynić do syntezy nowych leków, szybciej działających oraz pozbawionych skutków ubocznych, charakterystycznych dla związków stosowanych aktualnie.

Podziękowania

Zacytowane przez autorkę wyniki własne stanowią fragment badań wykonanych w ramach grantu przyznanego autorce przez Narodowe Centrum Nauki: UMO-2014/13/D/NZ7/00292. *Pragnę podziękować recenzentowi pracy za jej wzbogacenie.*

Bibliografia

1. Burdan, F., Chałas, A., Szumiło, J., (2006). Cyklooksygenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne. *Post. Hig. Med. Dośw.* 60:129-141.
2. Fonteh, M.G., Wykle, R., (1961). Arachidonate remodeling and inflammation. Fonteh AN & Wykle R (Eds.), Basel: Boston, MA.
3. Kołodziejczyk, J., Saluk, J., Wachowicz, B., (2011). Stres oksydacyjny – reaktywne formy tlenu i azotu w patogenezie zaburzeń układu krążenia. *Ann. Acad. Med. Siles.* 4, 63–69.
4. Kudalkar, S., Rouzera, C.A., Marnett, L.J., (2015). The peroxidase and cyclooxygenase activity of prostaglandin H synthase. *The Royal Society of Chemistry*. Eds: Raven & Dunford. Chapter 11:245-271.
5. Müller, N., (2019). COX-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders. *Front. Psych.* 10, 375.
6. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., (1994). *Biochemia Harpera*. Ed. Kokot, PZWL.
7. Sethi, R., Gomez-Coronado, N., Walker, A.J., Robertson, O.D.A., Augustini, B., Berk, M., Dodd, S., (2019). Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders. *Front. Psych.* 10, 605.
8. Stachowicz, K., (2021). Deciphering the mechanisms of regulation of an excitatory synapse via cyclooxygenase-2. A review. *Biochem. Pharmacol.* 192, 114729.
9. Stachowicz, K., (2021). Application potential of modulation of cyclooxygenase-2 activity: a cognitive approach, PHMD (2021) in press. Review.
10. Stachowicz, K., (2019). Behavioral consequences of the co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor, NS398 in mice. Part 1. *Behav. Brain Res.* 370, 111961.
11. Stachowicz, K., Sowa-Kućma, M., Pańczyszyn-Trzewik, P., Misztak, P., Marciniak, M., Bobula, B., Tokarski, K., (2020). Behavioral consequences of the co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor, NS398 in mice. Part 2. *Neurosci. Lett.* 135435.
12. Vecchio, A.J., Malkowski, M.G., (2011). The structure of NS-398 bound to cyclooxygenase-2. *J. Struc. Biol.* 176:254-258.
13. <http://www.wikipedia.org>
14. Chłopicka, J., (2020) Czy dieta i suplementy mogą wspomóc pracę mózgu. Wykład. <https://www.youtube.com/watch?v=z5tC8eMteXA&feature=youtu.be>
15. DSM-V: https://edraurban.pl/ssl/book-sample-file/zaburzenia-depresyjne-dsm-5-selections/pdf/zaburzenia_depresyjne_dsm-5.pdf

CZY NEUROPRZEKAŹNIKI MÓZGOWE MOGĄ STEROWAĆ PRACĄ ENZYMÓW WĄTROBOWYCH?

Can brain neurotransmitters control liver enzymes?

Ewa Bromek (Kraków)

Streszczenie

Cytochrom P450 to grupa enzymów znana przede wszystkim ze względu na ich znaczenie w metabolizmie leków. Enzymy te metabolizują w wątrobie większość zażywanych przez nas leków. Uczestniczą też w produkcji wielu ważnych substancji endogennych, np. steroidów. Ze względu na ich znaczenie dla całego organizmu niezwykle istotne jest, aby ich praca była pod ścisłą kontrolą, albowiem rozregulowanie tych enzymów może skutkować m.in. zatruciem organizmu czy niedoborem kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania związków. W poniższym artykule przedstawione zostaną dowody na regulację wątrobowego cytochromu P450 poprzez neuroprzekaźniki monoaminowe uwalniane w mózgu.

Abstract

Cytochrome P450 is a group of enzymes, known principally because of their importance in drug metabolism. These enzymes metabolize in the liver the majority of medicines we take. They are also involved in the production of endogenous substances, e.g. steroids. Due to their importance for the whole organism, it is important to keep their work under strict control, because dysregulation of these enzymes may result in poisoning the body or the shortage of key products for the proper functioning of the body. Therefore, in this article evidence for the regulation of liver cytochrome P450 by monoaminergic neurotransmitters released in the brain will be presented.

Ogólny zarys wiedzy o cytochromie P450

Cytochrom P450 (CYP) jest to białko pełniące rolę enzymu. Cytochrom jest związany z reduktazą cytochromu P450, zależną od zredukowanej formy dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADPH), która umożliwia redukcję kompleksu cytochrom-substrat, niezbędną do przyłączenia cząsteczki tlenu i dalszego prawidłowego działania enzymu. Litera „P” w nazwie cytochrom P450 pochodzi od słowa „pigment” (białko to ma różowe zabarwienie), natomiast cyfra 450 to długość fali, przy której występuje maksimum absorbancji [11]. Klasyfikacja CYP na rodziny i podrodziny opiera się na ewolucji cytochromu P450 oraz podobieństwie sekwencji aminokwasów. Poszczególne CYP różnią się między sobą specyficnością substratową, o której decyduje

przede wszystkim sekwencja aminokwasów w obszarze miejsca katalitycznego. Dotychczas u ssaków zidentyfikowano około 30 rodzin cytochromu P450. Pod względem funkcjonalnym można je podzielić na dwie klasy: metabolizujące ksenobiotyki, czyli leki, pestycydy oraz zanieczyszczenia środowiskowe (głównie CYP1-3) oraz zaangażowane w procesy przemian endogennych substratów (czyli związków chemicznych wytwarzanych przez organizm). Tę drugą grupę (szczególnie podrodziny odpowiedzialne za syntezę steroidów) uważa się za ewolucyjnie najstarszą grupę cytochromów. Pojawiły się one już u pierwszych organizmów (około 1,36 biliona lat temu), umożliwiając im syntezowanie steroidów niezbędnych do zachowania integralności błony komórkowej. U wyżej zorganizowanych organizmów (grzyby, bakterie, wirusy) pełniły one funkcję kontrolującą

hormonalne mediatory wzrostu. Ze względu na ważną funkcję pełnioną przez tę grupę cytochromów, pozostały one do dnia dzisiejszego praktycznie w niezmienionej formie. Ta konstytutywna budowa i aktywność katalityczna wynika z faktu, iż jakakolwiek mutacja ich genów mogłaby okazać się letalna dla organizmów (spowodować zaburzenia m.in. syntezy i metabolizmu hormonów czy cholesterolu oraz uniemożliwić usuwanie toksycznych substancji). Cytochromy metabolizujące ksenobiotyki rozwinęły się później (około 500 milionów lat temu), bazując na cytochromach „steroidowych”. U człowieka największą pulę cytochromu P450 stanowi podrodzina CYP3A, głównie CYP3A4 – 30-50% i podrodzina CYP2C (2C9 – 15-30%, 2C19 - mniej niż 5%). CYP3A4 bierze udział w metabolizmie około 60% obecnie stosowanych leków. Znaczną ilość stanowią CYP1A2 (10%) i CYP2E1 (1-10%), podczas gdy CYP2A6 (4%), CYP2D6 (2%) i CYP2B6 (1%) występują w niewielkiej ilości. Rodziny CYP1-3 odpowiedzialne są za metabolizm powszechnie stosowanych leków i substancji egzogennych, m.in. nikotyny, pochodnych benzodiazepiny, leków przeciwnowotworowych, psychotropowych, przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwarytmicznych, β -blokerów, morfiny i jej pochodnych, amfetaminy, antagonistów kanałów wapniowych, cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych (np. erytromycyna), leków przeciwwgrzybiczych (np. klotrimazol, ketokonazol), a także kancerogenów i neurotoksyn.

Fizjologiczna regulacja cytochromu

Duży wpływ na aktywność CYP mają takie czynniki jak: stany patologiczne wątroby, dieta, przyjmowane leki, zanieczyszczenia środowiskowe. Fizjologiczna regulacja ekspresji CYP jest bardzo złożona, odbywa się na wielu poziomach, a ponadto zależy od rodzaju tkanki. Geny kodujące poszczególne izoenzymy cytochromu P450 są regulowane przez endogenne hormony (glikokortykosterydy, hormony płciowe, hormony tarczycy, hormon wzrostu) i układ immunologiczny (cytokiny), które pozostają pod kontrolą ośrodkowego układu nerwowego [5,17,21].

Cytochrom P450 regulowany jest zarówno poprzez czynniki fizjologiczne, jak i zewnętrzne. Jednym z istotnych regulatorów CYP jest układ hormonalny, a konkretnie trzy osie: oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), wpływająca na poziom kortyzolu, oś podwzgórze-przysadka-tarczyca, kontrolująca poziom hormonów tarczycy (T3 i T4) oraz tak zwana oś podwzgórze-przysadka-wątroba, regulująca hormon wzrostu w wątrobie. Wszystkie te osie są pod ścisłą

kontrolą układu nerwowego, a centrum tej regulacji znajduje się w podwzgórzu, gdzie spotykają się drogi hormonów oraz neuroprzekazników [5,16,21].

Stwierdzono również, że cytokiny (interleukina 1, 2, 6), będące mediatorami układu immunologicznego, działają supresyjnie na poziom i aktywność różnych CYP. Stan zapalny wywołuje szereg odpowiedzi stresowych organizmu, przejawiających się m.in. zmianami w poziomie hormonów nadnerczowych (glikokortykoidy, adrenalina) i trzustkowych (glukagon), które mogą brać następnie udział w fizjologicznej regulacji cytochromu P450 [5,17,21].

Skoro mózg kontroluje wydzielanie hormonów podwzgórza i przysadki, a te ostatnie (hormon wzrostu) lub też stymulowane przez nie hormony nadnerczy i tarczycy regulują ekspresję cytochromu P450 w wątrobie, wynika stąd wniosek, że stan pobudzenia systemu neuroprzekazników mózgowych może w istotny sposób wpływać na ekspresję cytochromu P450 w wątrobie.

Neuroprzekazniki monoaminowe w mózgu

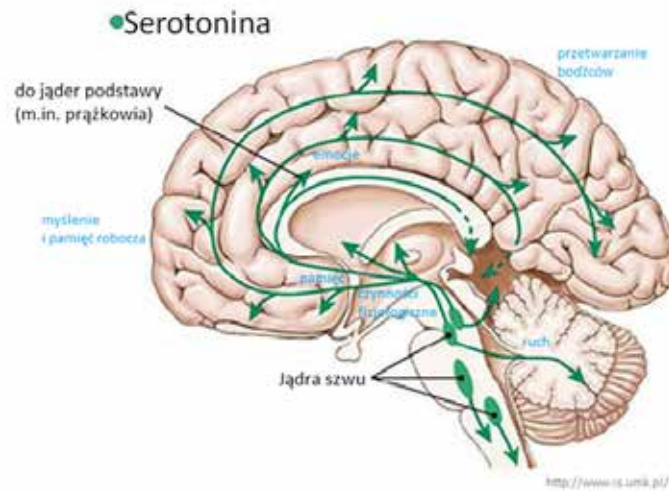
Monoaminy to grupa organicznych związków chemicznych należąca do amin. Neuroprzekazniki monoaminowe to neuroprzekazniki indolowe (serotonina), katecholaminy (pochodne aminokwasu tyrozyny – dopamina, adrenalina i noradrenalina) oraz histamina. W poniższym artykule skupiłam się na serotoninie, noradrenalinie i dopaminie, ponieważ te związki były badane przez nasz zespół, a w literaturze brak jest danych na ten temat.

W mózgu neuroprzekaznik indolowy, serotonina, produkowana jest przez neurony serotoninowe. Ich główne skupienie znajduje się w jądrach szwu, zlokalizowanych w pniu mózgu, skąd wysyłane są projekcje unerwiające cały mózg, działające przez swoiste receptory [16] (Ryc. 1). Istnieje 7 grup receptorów serotoninowych: 5-HT₁ do 5-HT₇. Neuroprzekaznik ten odpowiedzialny jest m.in. za nastrój (potocznie nazywany jest hormonem szczęścia), uczenie się, pamięć, odczucie bólu oraz reguluje apetyt.

Dopamina jest katecholaminowym neuroprzekaznikiem syntezowanym i uwalnianym przez neurony ośrodkowego układu nerwowego. Dopamina oddziałuje poprzez pięć typów receptorów: D₁ do D₅. Neurony dopaminowe w substancji czarnej wysyłają projekcje do prądkowia, tworząc szlak czarno-prądkowia, odpowiedzialny za napęd ruchowy. Z kolei w polu brzuszonym nakrywki mają początek szlaki: mezo-limbiczny (unerwiający hipokamp, ciało migdałowate oraz przegrodę), a także mezo-kortykalny (który wysyła projekcje do kory mózgowej). Dopamina odgrywa rolę

w procesach emocjonalnych i uczenia się, wpływa na „układ nagrody” w mózgu i odpowiada za motywację [6,7]. Dopamina ma także udział w regulacji układu endokrynnego – neurony dopaminowe w podwzgórze uwalniają ten neuroprzebieźnik w wyniosłości przysadkowej, tworząc szlak guzowo-lejkowy (Ryc. 2).

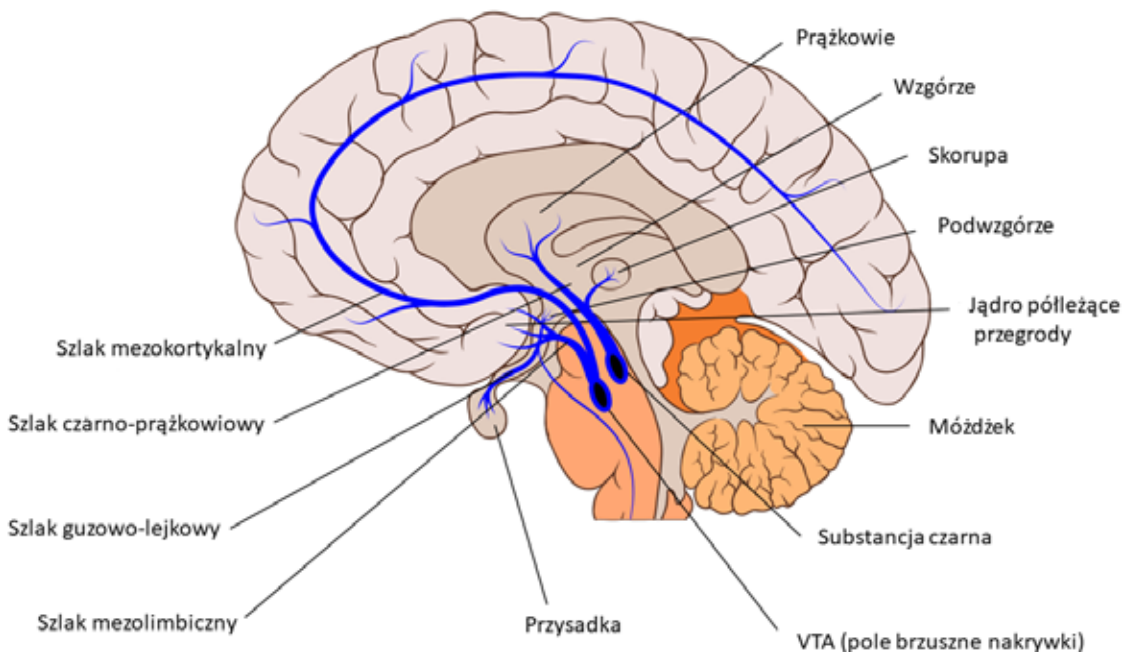
Noradrenalina jest równieź neuroprzebieźnikiem katecholaminowym. W mózgu neurony noradrenalinowe skupione są w kilku miejscach oznaczonych symbolami A1-A7, znajdujących się w moście i rdzeniu przedłużonym – wysyłają one projekcje do rdzenia kręgowego (A1 i A2) oraz mózgowia drogą



Ryc. 1. Schemat szlaków serotoninowych w mózgu.

Ten ostatni szlak – poprzez wpływ na wydzielanie hormonów przedniego płata przysadki mózgowej – odgrywa istotną rolę w regulacji ekspresji wątrobowego cytochromu P450 [19-21]. Szlak guzowo-lejkowy jest ściśle związany z układem hormonalnym.

brzuszną i grzbietową. Głównym skupiskiem neuronów noradrenalinowych jest miejsce sinawe (A6), które wysyła projekcje drogą grzbietową do całego mózgu (Ryc. 3). Wyróżniamy 2 typy receptorów dla noradrenaliny – α oraz β . W mózgu noradrenalina



Ryc. 2. Schemat szlaków dopaminowych w mózgu.

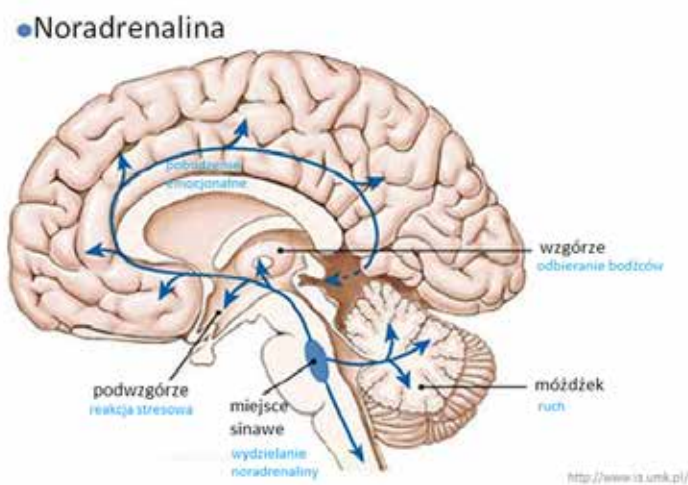
zwiększa pobudzenie i czujność, ułatwia zapamiętywanie i przypominanie, wpływa pozytywnie na skupienie i uwagę, ale także zwiększa niepokój i lęk.

Uszkodzenie i aktywacja układów neuroprzekazników mózgowych – wpływ na wątrobowy cytochrom P450

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT)

Podwzgórze otrzymuje unerwienie serotoninowe pochodzące w przeważającej części z przedniej grupy komórek jąder szwu, głównie jądra grzbietowego (grupa komórek B6 i B7) i jądra środkowego (grupa komórek B5 i B8), a także grupy komórek B9. Projekcje

aspekt deficytu tryptofanu występującego (wśród niedoborów innych składników odżywczych) u osób na niewłaściwej diecie lub u pacjentów z zaburzeniami odżywiania. Trzytygodniowa dieta spowodowała spadek poziomu serotoniny (oraz nieznaczny dopaminy) we krwi oraz w podwzgórzu, miała też wpływ na CYP w wątrobie, powodując wzrost aktywności większości CYP (CYP1A, 2A, 2C6, 3A) oraz spadek CYP2C11 [10]. Zmiany w wątrobowych enzymach CYP powstałe na skutek trzytygodniowej diety z niedoborem tryptofanu mogą wynikać z jednoczesnych zmian w funkcjonowaniu ośrodkowego układu neuroendokrynnego (w wyniku obniżenia poziomu serotoniny i dopaminy w podwzgórzu) oraz w obwodo-



Ryc. 3. Schemat szlaków noradrenalinowych w mózgu.

i zakończenia serotoninowe są bogato rozmieszczone w całym podwzgórzu i docierają między innymi w okolicę jądra przykomorowego i jądra łukowego (początek szlaku guzowo-lejkowego) [8, 16, 18].

W celu oceny wpływu serotoniny na CYP w wątrobie zwierzętom doświadczalnym podano dwie substancje blokujące wytwarzanie serotoniny: p-chloroamfetamina (PCA) i p-chlorofenyloalanina (PCPA) – mają one zdolność przechodzenia przez barierę krew-mózg, a zatem działają one również na serotoninę w mózgu. Obie te substancje powodują spadek poziomu serotoniny (5-HT) w mózgu oraz zmniejszenie aktywności CYP2C11 oraz CYP3A w wątrobie [9].

Innym podejściem do badania roli układu serotoninowego w regulacji cytochromu P450 w wątrobie była dieta uboga w tryptofan (tj. dieta bez prekursorów serotoniny), która reprezentuje fizjologiczny, nefarmakologiczny i nietoksyczny model badania konsekwencji zmniejszonej ilości serotoniny u zwierząt i ludzi. Ponadto ten model eksperymentalny bada

wym układzie nerwowym (w wyniku zmniejszenia stężenia serotoniny we krwi).

W obu tych układach doświadczalnych (podanie PCA i PCPA oraz diecie ubogiej w tryptofan) wystąpił niedobór serotoniny działającej na receptory 5-HT, które są obecne nie tylko w mózgu, ale także w przysadce mózgowej, w wielu strukturach obwodowych i w wątrobie. Różnice w aktywności enzymów CYP między dwoma modelami mogą wynikać ze zróżnicowanego udziału obwodowego układu nerwowego, a także z deficytu tryptofanu w organizmie i możliwego rozwoju zmian adaptacyjnych w układzie serotoninowym po trzytygodniowym okresie stosowania diety bez tryptofanu.

W dalszych doświadczeniach modulacje poziomu serotoniny zawężono tylko do ośrodkowego układu nerwowego, aby wykluczyć jakiegokolwiek skutki obwodowe. Badania wykonane na szczurach pokazały, iż po uszkodzeniu jąder szwu (gdzie produkowana jest serotonina) dochodzi do wzrostu aktywności CYP1A, CYP2C11 oraz CYP3A [12]. Natomiast

odwrotne działanie – czyli stymulacja układu serotoninowego w całym mózgu – wywołało spadek aktywności CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C11 oraz CYP3A [13]. Powyższe zmiany w aktywności CYP, wywołane modyfikacjami poziomu serotoniny w mózgu, nastąpiły poprzez modulacje poziomu hormonów. Hormon wzrostu, kortykosteron oraz hormony tarczycy pośredniczą w kontakcie układu nerwowego z cytochromami. Ich uwalnianie zależy jest od poziomu neuroprzekaźników, natomiast ich poziom we krwi steruje pracą CYP w wątrobie. W celu dokładniejszego zbadania zależności serotonina-CYP postanowiliśmy w naszym Zakładzie sprawdzić, jaki wpływ będzie miała manipulacja poziomem serotoniny w mózgowym centrum neuroregulacji, jakim jest podwzgórze. W strukturze tej znajdują się dwa ważne jądra: przykomorowe (PVN) i łukowate (ARC). ARC produkuje GHRH – hormon podwzgórzowy uwalniający hormon wzrostu w przysadce mózgowej, natomiast PVN produkuje somatostatynę – hormon podwzgórzowy hamujący uwalnianie hormonu wzrostu. Badania polegające na selektywnym uszkodzeniu zakończeń serotoninowych w PVN i ARC pokazały, iż struktury te pełnią przeciwstawną rolę w regulacji CYP w wątrobie poprzez oddziaływanie na układ hormonalny, a konkretnie hormon wzrostu, który z kolei jest głównym regulatorem CYP2C11 oraz regulatorem innych enzymów CYP [14]. W ostatniej fazie tego cyklu badań udało się ustalić, które typy i podtypy receptorów serotoninowych podwzgórza biorą udział w regulacji CYP. Pobudzenie receptora 5-HT_{1A} w PVN powoduje spadek aktywności CYP w wątrobie, natomiast aktywacja receptora 5-HT_{2C} w ARC koreluje pozytywnie ze wzrostem aktywności wątrobowego cytochromu P450 [2-4]. Powyższa regulacja odbywa się poprzez neuroendokrynną regulację uwalniania somatostatyny lub GHRH przez jądra podwzgórza. Co ciekawe, nasze ostatnie badanie pokazuje, że lek przeciwdepresyjny agomelatyna, antagonist receptorów 5-HT_{2C}, wywiera przeciwny wpływ na ekspresję i aktywność CYP w porównaniu z agonistą receptorów podtypu 5-HT_{2C}, co potwierdza wcześniejsze wyniki badań. Podsumowując: serotonina produkowana w podwzgórze (ARC i PVN) działając poprzez receptory 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2C} reguluje poziom hormonu wzrostu, który z kolei wpływa na aktywność wątrobowego CYP.

Dopamina i noradrenalina

Zakończenia dopaminowe oraz noradrenalinowe obecne są również w podwzgórze, tak więc modulacje obu tych szlaków powinny mieć odzwierciedlenie

w poziomie hormonów i konsekwentnie aktywności CYP w wątrobie.

W badaniach nad wpływem dopaminy na aktywność CYP w wątrobie wykonano uszkodzenia poszczególnych szlaków dopaminowych. Największy wpływ na cytochrom P450 miało zniszczenie szlaku guzkowo-lejkowego (spadek aktywności CYP2B, CYP2C11 oraz CYP3A oraz wzrost aktywności CYP1A) oraz mezolimbicznego (spowodowało spadek aktywności CYP3A oraz wzrost aktywności CYP1A). Działanie odwrotne – czyli aktywacja układu dopaminowego (podanie agonisty receptorów D₂) wywołała przeciwstawną reakcję cytochromów P450 [19, 20]. Podobnie jak w przypadku serotoniny, również w tym układzie doświadczalnym zmianom aktywności CYP towarzyszyły zmiany poziomu hormonu wzrostu, hormonów tarczycy oraz kortykosteronu. Odpowiednio: przy uszkodzeniu układu dopaminowego obserwowano spadek GH i wzrost hormonów tarczycy, natomiast w przypadku aktywacji widoczna była odwrotna tendencja. Brak efektu po uszkodzeniu szlaku czarno-prążkowiowego spowodowany jest brakiem neuronalnego połączenia tego szlaku z przysadką mózgową, która uwalnia hormony regulujące CYP. Działanie neuroprzekaźników mózgowych na wątrobowy CYP może mieć duże znaczenie w przypadku zażywania leków zmieniających poziom tych związków (leki przeciwdepresyjne, antypsychotyczne) – może się okazać bowiem, że leki te poza swoim specyficznym działaniem modulują też aktywność enzymu wątrobowego, który odpowiada za ich metabolizm.

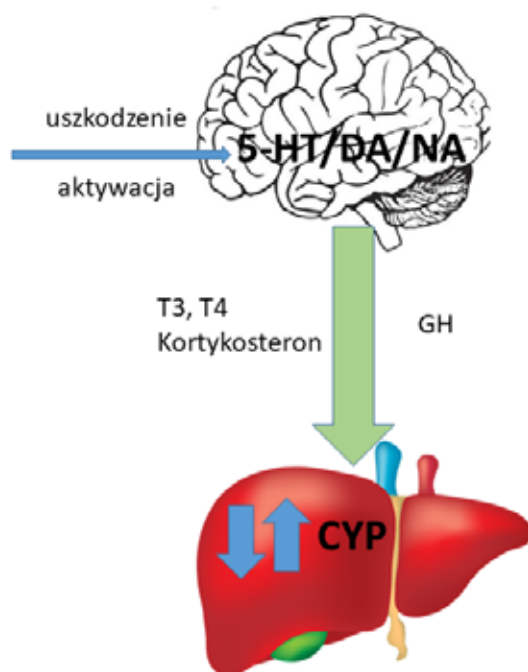
Podsumowując, mózgową dopamina odwrotnie oddziałuje na cytochrom P450 niż serotonina – podniesienie poziomu tego neuroprzekaźnika powoduje aktywację cytochromu P450 w wątrobie.

Podobny wpływ na ekspresję i aktywność wątrobowego cytochromu P450 ma układ noradrenalinowy mózgu. Domózgowe podanie noradrenalinowej neurotoksyny DSP-4 wykazało ważną rolę tego układu neuroprzekaźnikowego w regulacji ekspresji cytochromu P450 w wątrobie. Obniżenie poziomu noradrenaliny w mózgu powodowało zmiany w stężeniu hormonów w surowicy (spadek hormonu wzrostu i tyroksyny oraz wzrost stężenia kortykosteronu), a następnie spadek ekspresji CYP2C11 i CYP3A oraz wzrost ekspresji CYP1A [15].

Kolejny cykl badań, przeprowadzonych po podaniu DSP-4 do podwzgórza wykazał, iż jądra podwzgórza PVN i ARC są w dużym stopniu zaangażowane w regulację ekspresji cytochromu P450 w wątrobie, ale wydają się działać w przeciwnych kierunkach. Uszkodzenie noradrenalinowego uner-

wienia PVN spowodowało zmniejszenie poziomu noradrenaliny i zwiększenie stężenia hormonu wzrostu w osoczu. W związku z tym nasiloną została ekspresja CYP2C11 oraz zależnych od hormonu wzrostu CYP2A i CYP3A. U szczurów z uszkodzeniem ARC spadek poziomu noradrenaliny wywołał odwrotny

i leków. Jest to szczególnie ważne, ponieważ bardzo często w badaniach dotyczących receptorów serotoninowych lub dopaminowych w mózgu ignoruje się ich połączenie z wątrobą, co może generować fałszywą interpretację wyników eksperymentów i odpowiedzi na lek.



Ryc. 4. Schemat pokazujący zależność pomiędzy uszkodzeniem lub aktywacją mózgową serotoniny/dopaminy/noradrenaliny, hormonami i aktywnością cytochromu P450 w wątrobie (5-HT – serotonina, DA – dopamina, NA – noradrenalina, GH – hormon wzrostu, T₃ – trójjodotyronina, T₄ – tyroksyna).

efekt. Stężenie hormonu wzrostu w osoczu spadło, co doprowadziło do zmniejszonej ekspresji CYP2C11 i CYP3A [1].

Wyniki powyższych badań wydają się być istotne dla farmakoterapii lekami działającymi na układ noradrenalinowy, w tym psychotropami. Pacjenci z rozregulowaniem tego układu neuroprzekąźnikowego i/lub leczeni lekami przeciwdepresyjnymi powinni być dokładniej monitorowani pod kątem aktywności cytochromu P450.

Podsumowanie

Zmiany ekspresji cytochromu P450 w wątrobie są zależne od poziomu hormonów, z kolei ilość uwalnianych hormonów zależy od poziomu aktywności układu dopaminowego, noradrenalinowego i serotoninowego mózgu (Ryc. 4). Obserwowane interakcje receptor-hormon-enzym pokazują, że zaburzenie tego szlaku neuroendokrynnego na dowolnym poziomie może wywołać wpływ na cytochrom P450, a tym samym na metabolizm endogennych substancji

Stres oraz leki neuroaktywne (np. leki psychotropowe) mogą wpływać na ekspresję cytochromu P450 poprzez ich działanie w wątrobie. Niemniej jednak wpływ tych leków na cytochrom P450 może być również wynikiem ich farmakologicznego działania na inne narządy, w tym mózg, poprzez wpływ na syntezę lub uwalnianie endogennych substancji odpowiedzialnych za fizjologiczną regulację enzymu, takich jak endogenne hormony lub cytokiny. Sugeruje się, że zmiany wykryte w aktywności cytochromu P450 po wielokrotnym podaniu leków psychotropowych, takich jak leki przeciwdepresyjne lub neuroleptyki, mogą być częściowo przypisane ich działaniu farmakologicznemu w mózgu, w tym pobudzeniu neurotransmisji monoaminowej przez leki przeciwdepresyjne, a także hamowanie neurotransmisji dopaminowej lub serotoninowej przez neuroleptyki.

Bibliografia:

1. Bromek E., Wójcikowski J., Daniel W.A. (2013) Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450. *Biochemical Pharmacology* 86:1614-1620.
2. Bromek E., Rysz M., Haduch A., Wójcikowski J., Daniel W.A. (2018) Activation of 5-HT_{1A} receptors in the hypothalamic paraventricular nuclei negatively regulates cytochrome P450 expression and activity in rat liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 46(6):786-793.
3. Bromek E., Rysz M., Haduch A., Daniel W.A. (2019a) Serotonin Receptors of 5-HT₂ Type in the Hypothalamic Arcuate Nuclei Positively Regulate Liver Cytochrome P450 via Stimulation of the Growth Hormone-Releasing Hormone/Growth Hormone Hormonal Pathway. *Drug Metabolism and Disposition* 47(2):80-85.
4. Bromek E., Rysz M., Haduch A., Daniel W.A. (2019b) Stimulation of 5-HT_{2C} serotonin receptor subtype in the hypothalamic arcuate nuclei (ARC) increases the cytochrome P450 activity in the liver. *Pharmacological Report* 71(6):1210-1212.
5. Budziszewska B. (2016) Stres, a depresja. *Wszechświat* 119:1/3:5-11.
6. Chinta, S.J., Andersen J.K. (2005) Dopaminergic neurons. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 37:942-946.
7. Feldman S., Conforti N., Weidenfeld J. (1995) Limbic pathways and hypothalamic neurotransmitters mediating adrenocortical responses to neural stimuli. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 19:235-40.
8. Gruber K., McRae-Degueurce A., Wilkin L.D., Mitchell L.D., Johnson A.K. (1987) Forebrain and brainstem afferents to the arcuate nucleus in the rat: potential pathways for the modulation of hypophyseal secretions. *Neuroscience Letter* 75:1-5.
9. Kot M., Daniel W.A. (2011) Cytochrome P450 is regulated by noradrenergic and serotonergic systems. *Pharmacological Research* 64:371-80.
10. Kot M., Pilc A., Daniel W.A. (2012) Simultaneous alterations of brain and plasma serotonin concentrations and liver cytochrome P450 in rats fed on a tryptophan-free diet. *Pharmacological Research* 66:292-299.
11. Omura T., Sato R. (1964) The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *Journal of Biological Chemistry* 239: 2370-2378.
12. Rysz M., Bromek E., Haduch A., Sadakierska-Chudy A., Daniel W.A. (2015) Damage to the Brain Serotonergic System Increases the Expression of Liver Cytochrome P450. *Drug Metabolism and Disposition* 43:1345-1352.
13. Rysz M., Bromek E., Daniel W.A. (2016a) Activation of brain serotonergic system by repeated intracerebral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) decreases the expression and activity of liver cytochrome P450. *Biochemical Pharmacology* 99:113-122.
14. Rysz M., Bromek E., Haduch A., Liskova B., Wójcikowski J., Daniel W.A. (2016b) The reverse role of the hypothalamic paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei in the central serotonergic regulation of the liver cytochrome P450 isoform CYP2C11. *Biochemical Pharmacology* 112:82-89.
15. Sadakierska-Chudy A., Haduch A., Rysz M., Gołmbiowska K., Daniel W.A. (2013) The role of brain noradrenergic system in the regulation of liver cytochrome P450 expression. *Biochemical Pharmacology* 86:800-7.
16. Sawchenko P.E., Swanson L.W., Steinbusch H.W.M., Verhofstad A.A. (1983) The distribution and cells of origin of serotonergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain Research* 277:355-360.
17. Sowa J.E. (2018) W zdrowym ciele zdrowy mózg. relacje pomiędzy układem odpornościowym, nerwowym i hormonalnym. *Wszechświat* 119 4/6:110-119.
18. Törk I. (1990) Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 600:9-34.
19. Wójcikowski J., Gołmbiowska K., Daniel W.A. (2007) The regulation of liver cytochrome P450 by the brain dopaminergic system. *Current Drug Metabolism* 8:631-638.
20. Wójcikowski J., Gołmbiowska K., Daniel W.A. (2008) Regulation of liver cytochrome P450 by activation of brain dopaminergic system: physiological and pharmacological implications. *Biochemical Pharmacology* 76:258-267.
21. Wójcikowski J., Daniel W.A. (2011) The role of the nervous system in the regulation of liver cytochrome P450. *Current Drug Metabolism* 12:124-138

MÓZGOWY CYTOCHROM P₄₅₀ 2D (CYP_{2D}) – ENZYM O ISTOTNYM ZNACZENIU FIZJOLOGICZNYM I FARMAKOLOGICZNYM

Cerebral cytochrome P₄₅₀ 2D (CYP_{2D}) – the enzyme of significant physiological and pharmacological importance

Anna Haduch (Kraków)

Streszczenie

Cytochrom P₄₅₀ (CYP) to grupa wyspecjalizowanych enzymów, które stanowią unikalny system obronny wspomagający ochronę naszego zdrowia. Największa pula enzymów CYP znajduje się w wątrobie, w której metabolizują leki i inne substancje ze środowiska zewnętrznego. Główną podrodziną enzymów CYP występującą w mózgu jest podrodzina CYP_{2D}. U człowieka jest ona reprezentowana przez jeden enzym CYP_{2D6}, podczas gdy u szczura składa się z 6 enzymów o zbliżonych właściwościach katalitycznych do ludzkiego cytochromu. Enzymy te spełniają istotną rolę w biotransformacjach endogennych substratów, w tym neuroprzekaźników dopaminy i serotoniny, zwanych potocznie hormonami szczęścia, niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Główne pule tych neuroprzekaźników są zasilane podstawowymi drogami syntezy dopaminy z fenyloalaniny i tyrozyny oraz serotoniny z tryptofanu. CYP_{2D} katalizuje dodatkowe ścieżki syntezy dopaminy i serotoniny z alternatywnych substratów, które mogą uzupełniać niedobory neuroprzekaźników w mózgu, często obserwowane w depresji i chorobie Parkinsona. Stąd występujące w populacji ludzkiej międzyosobnicze zróżnicowanie aktywności CYP_{2D6} oraz zaburzenia jego funkcjonowania mogą z jednej strony wpływać na podatność na choroby psychiczne i neurodegeneracyjne oraz uczestniczyć w ich rozwoju, a z drugiej strony enzym ten jest zdolny wspomagać organizm w obronie przed chorobami. Jednocześnie mózgowy CYP_{2D} część swojej aktywności poświęca na lokalny metabolizm leków działających w ośrodkowym układzie nerwowym, dzięki czemu może modyfikować ich efekty terapeutyczne. Obiecującym celem przyszłych farmakoterapii chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych są leki regulujące produkcję neuroprzekaźników poprzez wpływ na enzym CYP_{2D6}, katalizując w ten sposób alternatywne ścieżki syntezy dopaminy i serotoniny.

Abstract

Cytochrome P₄₅₀ (CYP) is a group of specialized enzymes that constitute an unique defense system that helps protect our health. The largest pool of CYP enzymes is in the liver, where they metabolize drugs and other substances from the external environment. The major subfamily of CYP enzymes found in the brain is the CYP_{2D} subfamily. In humans, it is represented by one enzyme CYP_{2D6}, while in the rat it consists of 6 enzymes with similar catalytic properties to the human cytochrome. These enzymes play an important role in the biotransformation of endogenous substrates, including the neurotransmitters dopamine and serotonin, colloquially known as happiness hormones, necessary for the proper functioning of the brain. The main pools of these neurotransmitters are powered by the primary roads of dopamine synthesis from

phenylalanine and tyrosine, and serotonin from tryptophan. CYP2D catalyzes additional pathways in the synthesis of dopamine and serotonin from alternative substrates that can supplement the neurotransmitter deficiencies in the brain often seen in depression and Parkinson's disease. Hence, the interindividual variation in CYP2D6 activity and disturbances in its functioning occurring in the human population may, on the one hand, affect the susceptibility to mental and neurodegenerative diseases and participate in their development and, on the other hand, this enzyme is able to support the body's defense against diseases. At the same time, the cerebral CYP2D devotes part of its activity to the local metabolism of drugs operating in the central nervous system, thanks to which it can modify their therapeutic effects. Drugs that regulate neurotransmitter production by influencing the enzyme CYP2D6 catalyzing alternative pathways of dopamine and serotonin synthesis are a promising target for future pharmacotherapy of mental and neurodegenerative diseases.

Cytochrom P450 – pracowity enzym znany z ulotki lekowej

Cytochrom P450 (zwany w skrócie CYP) to maszyneria enzymatyczna, która nieustannie metabolizuje wyprodukowane w organizmie substancje endogenne oraz ksenobiotyki, czyli substancje pochodzące ze środowiska zewnętrznego. Maszynerię cytochromu P450 stanowi grupa enzymów utleniających o strukturze hemoproteiny, zwanych monooksygenazami [29]. Enzymy te poprzez utlenienie substratu zwiększają jego rozpuszczalność w wodzie, co ułatwia jego wydalenie z organizmu. Aktywne cząsteczki enzymów cytochromu P450 są zakotwiczone w błonach siateczki śródplazmatycznej w komórkach większości tkanek. Ich największą koncentrację obserwuje się w wątrobie, centrum metabolicznym naszego organizmu. U człowieka wyodrębniono aż 18 rodzin cytochromu P450. Zainteresowanie farmakologów koncentruje się jednak głównie na enzymach rozkładających leki w naszym organizmie, należących do trzech pierwszych w numeracji rodzin (CYP1-3). Enzymy te również pośredniczą w syntezie hormonów sterydowych [28]. Odgrywają podstawową rolę w detoksyfikacji niebezpiecznych substancji pochodzących spoza ustroju, chroniąc nas przed szkodliwym działaniem środowiska. Jednocześnie ich aktywność może powodować niepożądane interakcje między przyjmowanymi lekami, wpływając na skuteczność terapii oraz pojawienie się skutków ubocznych [7]. Ich funkcjonowanie w wątrobie jest stosunkowo dobrze zbadane, o czym można przekonać się sięgając choćby po ulotki dołączane do kupowanych przez nas leków. Znajdziemy w nich często informacje, jakich medykamentów nie należy jednocześnie zażywać, gdyż mogą nawzajem osłabiać lub wzmacniać swoje działanie. Nawet jeśli w ulotce nie ma wzmianki o cytochromie P450, możemy domyślać się, że odpowiada on za te interakcje, gdyż te same

enzymy CYP jednocześnie katalizują metabolizm różnych leków posiadających powinowactwo i konkurujących o miejsce w centrum aktywnym enzymu.

Różnice między cytochromem P450 w mózgu i wątrobie

Pomimo, że mózgowe cytochromy P450 wykazują podobną specyficzność substratową i zdolne są katalizować te same reakcje metaboliczne, co ich wątrobowe odpowiedniki, to jednak wiele je różni. Przede wszystkim różnią się zawartością w tkance. Aktywne białka cytochromu P450 mają ok. 100-krotnie niższe stężenie w mózgu niż w wątrobie [25]. Istnieją wyjątki od tej reguły, takie jak np. CYP2D4 i CYP2B, które w komórkach mózgowych mogą osiągać wyższe stężenia niż w komórkach wątroby, a to za sprawą działania induktorów pobudzających ekspresję tych enzymów wyłącznie w mózgu (np. nikotyna, alkohol). Ponadto niektóre cytochromy, takie jak CYP2D18, wykryto jedynie w tkance mózgowej [24]. Enzymy CYP są zlokalizowane głównie w neuronach, ale stwierdza się ich obecność również w komórkach glijowych mózgu. Stosunkowo wysokie stężenie CYP występuje w ścianach naczyń krwionośnych tzw. bariery krew-mózg (zapewnia selektywny transport substancji z krwi do mózgu i chroni go przed szkodliwymi czynnikami) oraz w narządach okołokomorowych pozbawionych tej bariery anatomicznej, gdzie pełnią rolę tzw. bariery biochemicznej, uczestnicząc w naturalnej ochronie mózgu. Zaobserwowano również różnice w rozmieszczeniu wewnątrzkomórkowym, gdyż mózgowe enzymy CYP zlokalizowane są nie tylko w siateczce śródplazmatycznej (jak ma to miejsce w wątrobie), ale także w błonach mitochondrialnych i jądrowych. Cechą charakterystyczną mózgowych CYP jest ich niejednorodne rozmieszczenie w tkance mózgowej. Taka dystrybucja pozwala przypuszczać, że mogą one pełnić różne funkcje

w poszczególnych rejonach mózgu (Tab. 1). Przykładowo w testach behawioralnych przeprowadzonych na szczurach, u osobników najlepiej uczących się, odnotowano zwiększoną ekspresję CYP2D w hipokampie, strukturze mózgu zaangażowanej w procesy uczenia się i pamięci [11]. Obserwacja ta sugeruje,

lizujące substraty CYP2D6 [10]. W przypadku leków będących substratami tego enzymu wiąże się to z koniecznością zróżnicowania dawkowania medykamentu, który może być wolniej lub szybciej rozkładany w organizmie zależnie od genotypu człowieka.

Tabela 1. Nierównomierne rozmieszczenie enzymów podrodziny CYP2D w mózgu.

Enzymy podrodziny CYP2D	Rejony mózgu, w których stwierdzono największą ekspresję enzymów CYP2D
Ludzki CYP2D6	Kora mózgowa (neurony), mózdzek (komórki Purkiniego), hipokamp, opuszki węchowe
Szczurzy CYP2D (= 6 enzymów: CYP2D1/2/3/4/5/18)	Mózdzek (neurony i komórki glejowe), hipokamp, prążkowie, opuszki węchowe, substancja czarna, most, rdzeń przedłużony i kręgowy, bariera krew-mózg, organy okołokomorowe

że zróżnicowana ekspresja enzymu CYP2D w hipokampie może mieć udział w indywidualnych zdolnościach do uczenia się u poszczególnych osobników i jest wyższa u zwierząt z lepiej funkcjonującymi procesami poznawczymi.

CYP2D – najbardziej znany mózgowy cytochrom P450

Spośród cytochromów P450 występujących w mózgu najwyższy poziom ekspresji wykazuje podrodzina CYP2D. Enzymy wątrobowe tej podrodziny w głównej mierze odpowiadają za metabolizm wielu różnych leków, m.in. leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków, leków przeciwartmicycznych, przeciw nadciśnieniu, ponadto morfiny, amfetaminy, kancerogenów (substancji rakotwórczych) i neurotoksyn, np. 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydiny (MPTP). U człowieka podrodzina CYP2D jest reprezentowana przez enzym CYP2D6, podczas gdy u szczura składa się ona z 6 enzymów CYP2D1-5 i CYP2D18 [9]. Szczur jest zwierzęciem laboratoryjnym wykorzystywanym często do badania mózgowego CYP2D z powodu wysokiego podobieństwa budowy (71–77% zgodności sekwencji aminokwasów) oraz zbliżonych właściwości katalitycznych tych enzymów u obu gatunków. Cechą charakterystyczną ludzkiego CYP2D6 jest wysoki stopień polimorfizmu genetycznego (występowanie różnych odmian tego samego genu), który prowadzi do powstania czterech podstawowych fenotypów różniących się stopniem aktywności enzymu. Stąd w populacji ludzkiej wyróżnia się osobniki słabo, średnio, szybko i ultraszybko metabo-

Bogata wiedza na temat działania wątrobowego CYP2D nie jest jednak wystarczająca do określenia roli, jaką odgrywają te enzymy w mózgu, gdyż są one odmiennie regulowane w obu organach. CYP2D6 w mózgu regulują bliżej nieznanne czynniki rozwojowe, gdyż zaobserwowano wzrost poziomu ekspresji enzymu w niektórych strukturach mózgu człowieka (kora czołowa, substancja czarna) począwszy od stadium płodowego aż do 80 roku życia, podczas gdy w wątrobie poziom enzymu wzrasta tuż po narodzinach i utrzymuje się na stałym poziomie aż do starości [22]. Stąd też te same leki, będące substratami CYP2D6, z różną siłą działają u ludzi w zależności od wieku. U zwierząt laboratoryjnych wykazano, że poziom ekspresji CYP2D w mózgu zmienia się pod wpływem hormonów płciowych, rośnie po testosteronie oraz obniża się po progesteronie [1]. Wahania poziomu ekspresji CYP2D odnotowano również w stanach patologicznych: spadek w stanie zapalnym (pod wpływem cytokin) oraz w korze i mózdzku pacjentów chorych na Parkinsona (badania pośmiertne), a także wzrost w hipokampie szczura pod wpływem chronicznego stresu [18, 22]. Co ciekawe, mózgowy CYP2D wykazuje szczególną wrażliwość na indukcję przez ksenobiotyki, które nie wpływają na ten enzym w wątrobie. Należą do nich takie używki jak nikotyna i alkohol, co potwierdza zwiększona ekspresja CYP2D6 w mózgach palaczy i alkoholików (badania pośmiertne) [23, 24]. Z badań na zwierzętach wynika, że niektóre leki psychotropowe, przykładowo kłozapina i nefazodon, również wpływają na wzrost ekspresji tego enzymu w mózgu [14, 35]. W przeciwieństwie do wątrobowego CYP2D, który

metabolizuje głównie leki, mózgowy CYP2D odgrywa ważną rolę w katalizowaniu reakcji z udziałem endogennych substratów o dużym znaczeniu dla funkcji mózgu, takich jak neuroprzekaźniki, neurosteroidy, cholesterol i kwas arachidonowy [27, 33]. Metabolizm leków katalizowany przez CYP2D w mózgu nie decyduje wprawdzie o ich usunięciu z organizmu, ale ma duże znaczenie lokalne, gdyż może modyfikować działanie leków wywierających swoje efekty w mózgu. Przykładem takiej modyfikacji może być wzmocnienie działania przeciwbólowego kodeiny przez CYP2D6. Enzym ten, katalizując metabolizm kodeiny, powoduje zwiększenie stężenia morfiny w mózgu, która jest aktywnym metabolitem kodeiny, a jednocześnie posiada wielokrotnie silniejsze działanie przeciwbólowe [23].

Podstawowe i alternatywne ścieżki syntezy wielofunkcyjnych neuroprzekaźników dopaminy i serotoniny oraz metody ich badania

Dopamina należy do amin katecholowych i jest jednym z najlepiej zbadanych neuroprzekaźników. Układ dopaminowy mózgu składa się z kilku szlaków. Najważniejsze z nich to szlaki: mezolimbiczny – zaangażowany w regulację zachowań emocjonalnych, mezokortykalny – uczestniczący w regulacji funkcji poznawczych, wykonawczych, emocji i uczuć, czarnoprążkowiowy – pośredniczący w funkcjach motorycznych i guzkowo-lejkowy, z którego uwalniana dopamina wpływa na wydzielanie hormonów przysadki, takich jak prolaktyna i hormon wzrostu [31]. Dopamina bierze udział w procesach motywacji, funkcjonowania układu nagrody i wzmocnienia. Dzięki niej umiemy myśleć i planować, kochamy i odczuwamy przyjemność. Główna pula dopaminy w mózgu pochodzi z syntezy klasyczną drogą: pośrednio z fenyloalaniny lub bezpośrednio z tyrozyny, aminokwasów dostępnych w pożywieniu zawierającym białko (Ryc. 1). Obydwa prekursorzy tego neuroprzekaźnika łatwo przechodzą przez barierę krew-mózg, której nie może pokonać dopamina zawarta w pożywieniu. Podstawowa droga syntezy dopaminy w mózgu prowadzi przez szereg reakcji enzymatycznych, w których enzymy (hydroksylaza tyrozyny, dekarboksylaza aromatycznych aminokwasów) przekształcają fenyloalaninę i tyrozinę w dopaminę. Klasyczny szlak syntezy dopaminy nie jest jedynym sposobem wytwarzania tego neuroprzekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym. Mózgowy CYP2D, jak wskazują badania, katalizuje hydroksylację tyraminy do dopaminy w reakcji stanowiącej alternatywną ścieżkę syntezy dopaminy w ośrodkowym układzie ner-

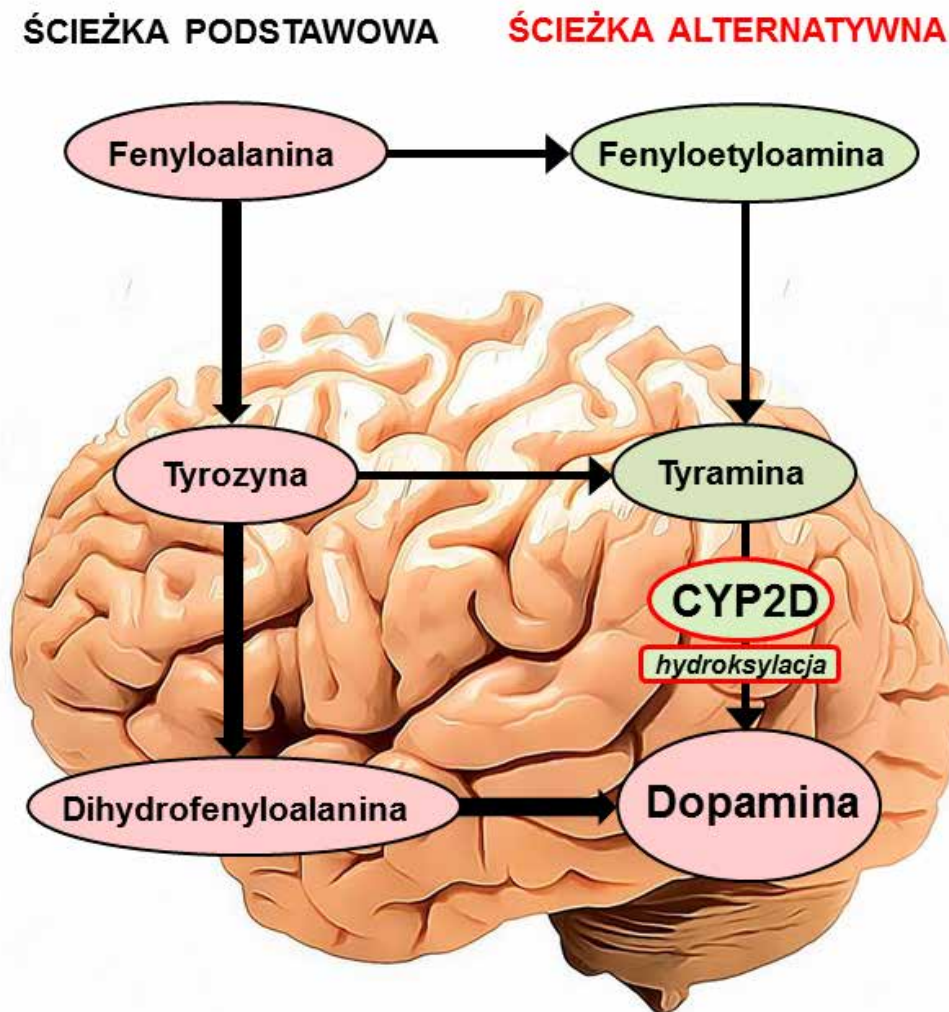
wowym [4, 5, 19]. Tyramina, substrat dla CYP2D do produkcji dopaminy w mózgu, pochodzi z wewnętrznych zasobów tego organu i jest tzw. endogenną aminą śladową. Tyramina obecna w pożywieniu (np. w długo dojrzewających serach i wędlinach, rybach, kapuście kiszzonej), podobnie jak dopamina, nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5HT) należy do amin biogennych i jest drugim ważnym wielofunkcyjnym neuroprzekaźnikiem w mózgu. Szlaki serotoninowe wywodzą się ze skupisk neuronów (komórek nerwowych) w pniu mózgu i docierają do większości obszarów ośrodkowego układu nerwowego. Uwalniana z zakończeń nerwowych serotonina spełnia wiele istotnych funkcji, m.in. jest mediatorem funkcji motorycznych (zwoje podstawy), uczestniczy w kontroli apetytu, rytmu okołodobowego, termoregulacji (podwzgórze), regulacji snu (wzgórze), uczeniu się, procesach pamięciowych i stresie (hipokamp) oraz w nastroju i kontroli snu (kora mózgowa) [8]. Serotonina w mózgu jest syntetyzowana głównie z tryptofanu, pozyskiwanego przez organizm z pożywienia. Ten egzogenny aminokwas białkowy łatwo przenika przez barierę krew-mózg i podlega enzymatycznej biotransformacji do serotoniny (Ryc. 2). Ostatnie badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że podobnie jak w przypadku dopaminy, klasyczny szlak syntezy serotoniny z tryptofanu nie jest jedynym sposobem wytwarzania serotoniny w mózgu. Ten sam cytochrom P450 - CYP2D, który uczestniczy w produkcji dopaminy w mózgu, katalizuje również alternatywną ścieżkę syntezy serotoniny z 5-metoksytryptaminy poprzez reakcję O-demetylacji [15, 16, 36]. Synteza 5-metoksytryptaminy z melatoniny zachodzi głównie w wątrobie. Przenika ona łatwo do mózgu przez barierę krew-mózg i jest bezpośrednim substratem dla CYP2D do produkcji serotoniny. Obie aminy – melatonina i 5-metoksytryptamina są również produkowane lokalnie w mózgu, głównie w szyszynce. Ta alternatywna ścieżka syntezy serotoniny katalizowana przez CYP2D zamyka cykl biotransformacji melatonina-serotonina-melatonina, co umożliwia obu aminom odtwarzanie się wewnątrz organizmu w zamkniętym cyklu [17].

Do tej pory przeprowadzono szereg badań *in vitro* (poza organizmem) na rekombinowanych enzymach cytochromu CYP2D, uzyskanych poprzez wprowadzenie genów CYP2D do komórek bakterii oraz z użyciem szczurzych mikrosomów mózgowych, tj. zawiesiny zawierającej odwirowane błony siateczki śródplazmatycznej komórek mózgowych z żywym enzymem CYP2D. W badaniach *in vitro* wykazano potencjalne zdolności enzymu CYP2D do syntezy

dopaminy z tyraminy na drodze hydroksylacji oraz produkcji serotoniny z 5-metoksytryptaminy na drodze O-demetylacji [4, 16, 19, 36]. Jednak dopiero badania *in vivo* (w żywym organizmie), metodą mikrodializy mózgu szczura, wykazały rzeczywiste funkcjonowanie alternatywnych ścieżek syntezy

zymach CYP2D wykazały, że ludzki CYP2D6 jest wielokrotnie bardziej wydajny w produkcji dopaminy i serotoniny alternatywnymi ścieżkami niż szczurze enzymy CYP2D, co sugeruje, że mogą mieć one dużo większe znaczenie w mózgu człowieka [4, 16].



Ryc. 1. Schemat syntezy dopaminy w mózgu dwiema drogami: ścieżka podstawowa – dopamina produkowana jest z fenyloalaniny, ścieżka alternatywna – mózgowy cytochrom P450 2D (CYP2D) katalizuje syntezę dopaminy z tyraminy.

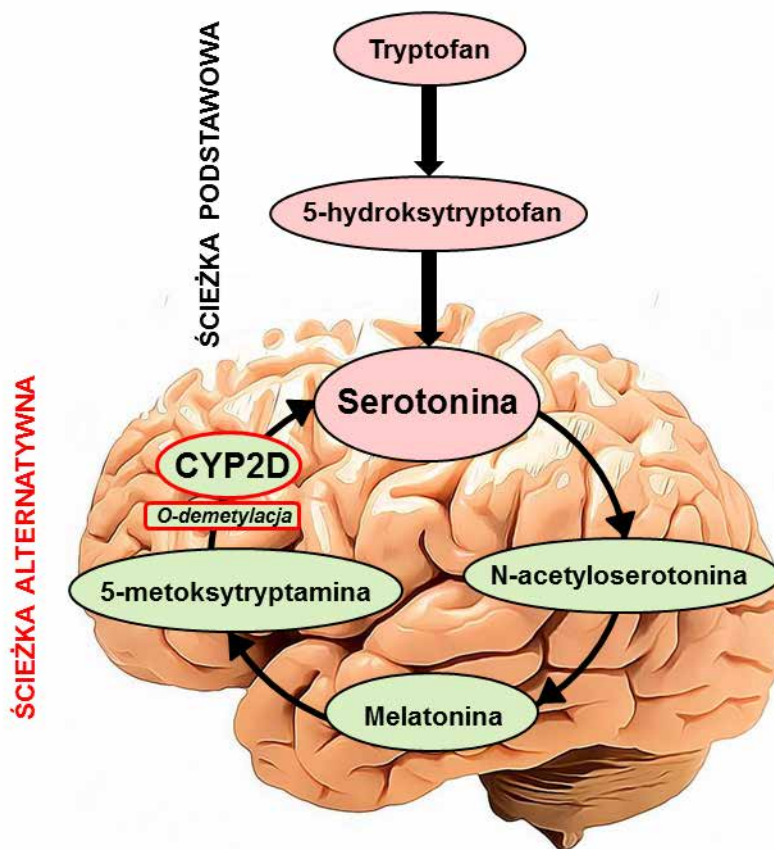
dopaminy i serotoniny, katalizowanych przez enzym CYP2D w żywym mózgu [5, 15]. Mikrodializa jest to nowoczesna metoda, która umożliwiła za pomocą sond dializacyjnych wprowadzenie do mózgu szczura substratów enzymu, tyraminy lub 5-metoksytryptaminy, a następnie pomiar w płynie dializacyjnym podwyższonego stężenia dopaminy lub serotoniny produkowanych w reakcjach katalizowanych przez CYP2D. Nie wiadomo jednak dokładnie, w jakim stopniu całkowite pule obu neuroprzekaźników, powstających zasadniczo głównymi drogami (dopamina z fenyloalaniny i serotonina z tryptofanu), są zasilane przez ich dodatkową produkcję z udziałem CYP2D. Istotne jest jednak to, iż wyniki badań *in vitro* przeprowadzonych na rekombinowanych en-

Udział mózgowego CYP2D w etiologii chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych

Szybkemu rozwojowi cywilizacyjnemu świata, obok postępu technicznego i wzrostu jakości życia, towarzyszy wzrost częstotliwości występowania chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych, w którym dochodzi do niedoboru neuroprzekaźników dopaminy i serotoniny, nazywanych potocznie hormonami szczęścia. Zaburzenia poziomu tych neuroprzekaźników w mózgu są jedną z przyczyn wielu chorób nękających współczesnego człowieka, takich jak depresja, schizofrenia, zaburzenia lękowe, choroba Parkinsona [2, 27, 32].

Szereg obserwacji *in vivo* u człowieka i zwierząt wskazuje pośrednio na istotny udział enzymu CYP2D w metabolizmie neuroprzekaźników w mózgu. Sugerują one, że cechy ludzkiej psychiki, podatność na choroby psychiczne, a także procesy poznawcze i zachowanie zwierząt laboratoryjnych są powiązane z poziomem aktywności enzymu CYP2D6, który różni się międzyosobniczo [3, 11, 12, 20]. Z badań po-

powodując wzrost stężenia kortyzolu, nazywanego hormonem stresu we krwi [2]. W warunkach fizjologicznych oś stresu jest hamowana przez hipokamp (strukturę przodomózgowia), jednak stres uszkadza komórki hipokampa. W ostatnich badaniach, przeprowadzonych na szczurach w zwierzęcym modelu depresji wywołanej przez chroniczny łagodny stres, zaobserwowano, że stres wpływa również na mó-



Ryc. 2. Schemat syntezy serotoniny w mózgu dwiema drogami: ścieżka podstawowa – serotonina produkowana jest z tryptofanu, ścieżka alternatywna – mózgowy cytochrom P450 2D (CYP2D) katalizuje syntezę serotoniny z 5-metoksytryptaminy.

pulacyjnych wynika, że ludzie z defektem genetycznym CYP2D6, czyli osobnicy słabo metabolizujący substraty CYP2D6, są bardziej lękliwi, impulsywni i aspołeczni oraz wykazują większą podatność na depresję w porównaniu z osobnikami z prawidłowo działającym enzymem, szybko metabolizującymi substraty CYP2D6 [30]. Transgeniczne myszy, którym wstawiono do genomu ludzki gen dla CYP2D6, miały wyższy poziom serotoniny w mózgu oraz były mniej lękliwe niż myszy kontrolne typu dzikiego [6].

Stres jest wszechobecnym w codziennym życiu czynnikiem, który u ludzi o słabszej psychice sprzyja rozwojowi depresji. Pod wpływem silnego i przedłużającego się stresu w organizmie dochodzi do nadmiernej aktywacji tzw. osi stresu, którą tworzą współpracujące organy podwzgórze-przysadka-nadnercza,

zgowy cytochrom, powodując wzrost aktywności CYP2D w hipokampie, ale nie zmienia aktywności tego enzymu w wątrobie [18]. Podniesiony poziom aktywności mózgowego cytochromu CYP2D można potraktować jako obronną odpowiedź mózgu na stres. Również dwa leki przeciwdepresyjne, obecnie często przepisywane na receptę, escitalopram i wenlafaksyna, zastosowane w tym modelu w warunkach stresu zwiększały aktywność CYP2D w niektórych strukturach mózgu, a co za tym idzie wspomagały syntezę dopaminy i serotoniny, których poziom ulega obniżeniu w stresie i depresji. Wpływ leków na mózgowy enzym CYP2D może stanowić dodatkowy mechanizm ich farmakologicznego działania w chorym mózgu, z którego do niedawna nie zdawano sobie sprawy. Obok znanego do tej pory działania

leków psychotropowych na przekaźnictwo nerwowe poprzez wpływ na receptory neuroprzekaźników, leki te mogą wywierać swój leczniczy efekt poprzez wpływ na syntezę neuroaktywnych endogennych substratów, niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania mózgu, takich jak dopamina i serotonina [5, 14, 15]. Innym przykładem leku przeciwdepresyjnego, który podnosi aktywność CYP2D w mózgu szczura laboratoryjnego, jest nefazodon. Prawdopodobne, że obok wpływu na receptory neuroprzekaźników, jego dodatkowym mechanizmem działania jest indukcja enzymu CYP2D6 w mózgu człowieka, która sprzyja syntezie serotoniny i dopaminy [14]. Ten mechanizm mógłby być potencjalnie odpowiedzialny za szybszy efekt terapeutyczny u pacjentów obserwowany po nefazodonie względem efektu po innych antydepresantach.

Mózgowy CYP2D ma również swój udział w chorobie Parkinsona. Jest to choroba neurodegeneracyjna dotycząca głównie starszych ludzi, w której dochodzi do dużych niedoborów dopaminy w określonych strukturach mózgu, substancji czarnej i prądkowiu, wskutek uszkodzenia komórek nerwowych produkujących ten neuroprzekaźnik. Choroba ta przejawia się m.in. spowolnieniem ruchowym, drżeniem kończyn i sztywnością mięśni. Ryzyko zachorowania wzrasta u ludzi narażonych na neurotoksynę środowiskową 1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydynę (MPTP), która przedostając się do mózgu człowieka niszczy komórki dopaminowe szlaku czarnoprądkowatego, prowadząc do rozwoju choroby Parkinsona. MPTP, będący produktem ubocznym syntezy meperydiny, zwanej „uliczną heroiną”, wykryto jako zanieczyszczenie nielegalnie i niezbyt fachowo zsyntetyzowanego narkotyku. Po spożyciu powoduje on wystąpienie objawów choroby Parkinsona u narkomanów. Enzym CYP2D może tutaj działać neuroprotekcynie w dwojaki sposób. Z jednej strony metabolizuje MPTP do nietoksycznych metabolitów, chroniąc mózg przed szkodliwym działaniem neurotoksyny. Z drugiej, katalizuje syntezę dopaminy ścieżką alternatywną i może wspomagać uzupełnianie jej niedoborów w mózgu ludzi cierpiących na chorobę Parkinsona [27]. Na znaczenie CYP2D6 wskazują wyniki badań populacyjnych, w których zaobserwowano, że defekt genu CYP2D6 (osobnicy „słabo metabolizujący”) jest genetycznym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia tej choroby [21]. Dodatkowo odnotowano niższy poziom ekspresji CYP2D6 w korze czołowej i mózdzku u pacjentów chorych na Parkinsona w porównaniu ze zdrowymi ludźmi [22]. Co ciekawe, badania korelacji wykazały, że palenie papierosów obniża ryzyko zachorowania na chorobę Parkinsona [26]. Wydaje

się zatem, że aktywacja CYP2D6 w mózgu przez nikotynę, specyficzny induktor tego enzymu, jest bardzo korzystna.

Dlaczego alternatywne ścieżki syntezy neuroprzekaźników w mózgu są tak ważne?

Jak już wspomniano, organizm pozyskuje dopaminę i serotoninę z pożywieniem oraz wytwarza te substancje w tkankach obwodowych, gdzie spełniają szereg ważnych funkcji, bliżej w tym artykule nie omawianych. Obie aminy, wytworzone poza mózgiem, nie uczestniczą w uzupełnianiu niedoborów neuroprzekaźników w stanach patologicznych prowadzących do rozwoju chorób psychicznych i neurodegeneracyjnych, gdyż są zatrzymywane przez barierę krew-mózg. Mózg zajmuje się produkcją przekaźników impulsów nerwowych, służących do przesyłania informacji w ośrodkowym układzie nerwowym. Dbając o swoje zdrowie psychiczne i dobre samopoczucie możemy więc spożywać pokarmy bogate w prekursorzy dopaminy i serotoniny, które łatwo przechodzą do mózgu zasilając podstawowe ścieżki syntezy tych amin. Jednak mimo dostarczenia z pożywieniem egzogennych substratów prekursorowych feniloalaniny i tryptofanu, podstawowe ścieżki syntezy neuroprzekaźników mogą słabo funkcjonować z innych powodów, np. niedoboru katalizujących je enzymów hydroksylazy tyrozyny (dopamina) i hydroksylazy tryptofanu (serotonina) w wyniku mutacji lub neurodegeneracji [13, 34]. Dlatego alternatywne ścieżki syntezy dopaminy i serotoniny katalizowane przez CYP2D w mózgu są tak ważne. Stanowią bowiem część wewnętrznych mechanizmów obronnych, współdziałających na rzecz przywrócenia równowagi w przekaźnictwie sygnałów nerwowych w mózgu, będącym centrum sterowania całego organizmu. Funkcjonowanie alternatywnych ścieżek syntezy obu neuroprzekaźników w warunkach fizjologicznych trudno zbadać, ale ich rola wzrasta przy zwiększonej aktywności białka enzymu, wynikającej z mutacji polimorficznego genu CYP2D6 (powielenie genu), stosunkowo często obserwowanej w populacji ludzkiej, albo też gdy enzym jest aktywowany przez specyficzne dla mózgowego enzymu CYP2D induktory, takie jak alkohol, nikotyna, niektóre leki psychotropowe (nefazodon, fluoksetyna, tiorydazy-na, klozapina) [14, 24, 35].

Na koniec nasuwa się pytanie, czy odkryte ostatnio zdolności enzymu CYP2D6 do katalizowania alternatywnych ścieżek syntezy dopaminy i serotoniny w mózgu mogą posłużyć do opracowania nowych leków do leczenia chorób psychicznych lub

neurodegeneracyjnych? W tym celu potrzebne są dalsze badania, zmierzające do znalezienia bądź opracowania bezpieczniejszych od nikotyny i alkoholu induktorów mózgowego cytochromu CYP2D6, któ-

re mogłyby skutecznie uzupełniać niedobory neuroprzekazników występujące w mózgu w stanach chorobowych.

Bibliografia

1. Baum, L.O., Strobel, H.W. (1997). Regulation of expression of cytochrome P-450 2D mRNA in rat brain with steroid hormones. *Brain Research*, 765: 67-73.
2. Belmaker R.H., Agam G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*. 358: 55-68.
3. Bertilsson L., Alm C., De Las Carreras C., Widen J., Edman G., Schalling D. (1989). Debrisoquine hydroxylation polymorphism and personality. *Lancet*, 1: 555.
4. Bromek E., Haduch A., Daniel W.A. (2010). The ability of cytochrome P450 2D forms to synthesize dopamine in the brain: An in vitro study. *European Journal of Pharmacology*, 626: 171-178.
5. Bromek E., Haduch A., Gołembowska K., Daniel W.A. (2011). Cytochrome P450-mediated dopamine formation in the brain in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 118: 806-815.
6. Cheng J, Zhen Y, Miksys S, Beyoğlu D, Krausz KW, Tyndale RF, Yu A, Idle JR, Gonzalez FJ. 2013. Potential role of CYP2D6 in the central nervous system. *Xenobiotica*. 43:973-984
7. Daniel W.A. (2005). The influence of long-term treatment with psychotropic drugs on cytochrome P450: the involvement of different mechanisms. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1: 203-217.
8. Di Giovanni G., Di Matteo V., Pierucci M., Esposito E. (2008). Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Progress in Brain Research*, 172: 45-71.
9. Funae Y., Kishimoto W., Cho T., Niwa T., Hiroi T. (2003). CYP2D in the brain. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 18: 337-349.
10. Gaedigk A., Sangkuhl K., Whirl-Carrillo M., Klein T., Leeder J.S. (2017). Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine*, 19: 69–76.
11. Gjota-Ergin S., Gökçek-Saraç Ç., Adalı O., Jakubowska-Doğru E. (2018). Relationship between the hippocampal expression of selected cytochrome P450 isoforms and the animal performance in the hippocampus-dependent learning task. *Neuroscience Letters*, 673: 104-110.
12. González I., Peñas-Lledo E., Pérez B., Dorado P., Alvarez M., Llerena A. (2008). Relation between CYP2D6 phenotype and genotype and personality in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*, 9: 833-840.
13. Gutknecht L., Jacob C., Strobel A., Kriegebaum C., Müller J., Zeng Y., Markert C., Escher A., Wendland J., Reif A., et al. (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10: 309–320.
14. Haduch A., Bromek E., Daniel W.A. (2011). The effect of psychotropic drugs on cytochrome P450 2D (CYP2D) in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 651: 51-58.
15. Haduch A., Bromek E., Kot M., Kamińska K., Gołembowska K., Daniel W.A. (2015). The cytochrome P450 2D-mediated formation of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain in vivo: a microdialysis study. *Journal of Neurochemistry*, 133: 83-92.
16. Haduch A., Bromek E., Sadakierska-Chudy A., Wójcikowski J., Daniel W.A. (2013). The catalytic competence of cytochrome P450 in the synthesis of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain: an in vitro study. *Pharmacological Research*, 67: 53-59.
17. Haduch A., Bromek E., Wójcikowski J., Gołembowska K., Daniel W.A. (2016). Melatonin Supports CYP2D-Mediated Serotonin Synthesis in the Brain. *Drug Metabolism and Disposition*, 44: 445-452.
18. Haduch A., Rysz M., Papp M., Daniel W.A. (2018). The activity of brain and liver cytochrome P450 2D (CYP2D) is differently affected by antidepressants in the chronic mild stress (CMS) model of depression in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 156: 398–405.
19. Hiroi T., Imaoka S., Funae Y. (1998). Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 249: 838-843.
20. Ingelman-Sundberg M., Persson A., Jukic MM. (2014). Polymorphic expression of CYP2C19 and CYP2D6 in the developing and adult human brain causing variability in cognition, risk for depression and suicide: the search for the endogenous substrates. *Pharmacogenomics*. 15: 1841-1844.

21. Lu Y., Peng Q., Zeng Z., Wang J., Deng Y., Xie L., Mo C., Zeng J., Qin X., Li S. (2014). CYP2D6 phenotypes and Parkinson's disease risk: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 336: 161–168.
22. Mann A., Miksys S.L., Gaedigk A., Kish S.J., Mash D.C., Tyndale R.F. (2012). The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients. *Neurobiology of Aging*, 33: 2160–2171.
23. McMillan D.M., Tyndale R.F. (2015). Nicotine Increases Codeine Analgesia Through the Induction of Brain CYP2D and Central Activation of Codeine to Morphine. *Neuropsychopharmacology*, 40: 1804–1812.
24. Miksys S., Rao Y., Hoffmann E., Mash D.C., Tyndale R.F. (2002). Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. *Journal of Neurochemistry*, 82: 1376–1387.
25. Miksys S., Tyndale R.F. (2013). Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 38: 152–163.
26. Miksys S., Tyndale R.F. (2006). Nicotine induces brain CYP enzymes: relevance to Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission-Supplement*, 70: 177–180.
27. Navarro-Mabarak C., Camacho-Carranza R., Espinosa-Aguirre J.J. (2018). Cytochrome P450 in the central nervous system as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Drug Metabolism Reviews*, 50: 95–108.
28. Nelson D.R. (2011). Progress in tracing the evolutionary paths of cytochrome P450. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1814: 14–18.
29. Omura T., Sato R. (1964). The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *Journal of Biological Chemistry*, 239: 2370–2378.
30. Peñas-Lledó E.M., Llerena A. (2014). CYP2D6 variation, behavior and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77: 673–83.
31. Stahl S.M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 4th ed. Cambridge (UK): Cambridge University Press. Chapter 4, Psychosis and schizophrenia; p. 86–114.
32. Szczypiński J.J., Gola M. (2018). Dopamine dysregulation hypothesis: the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, 29: 727–744.
33. Toselli F., Dodd P.R., Gillam E.M. (2016). Emerging roles for brain drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes in neuropsychiatric conditions and responses to drugs. *Drug Metabolism Reviews*. 48: 379–404.
34. Willemsen M.A., Verbeek M.M., Kamsteeg E.J., de Rijk-van Andel J.F., Aeby A., Blau N., Burlina A., Donati M.A., Geurtz B., Grattan-Smith P.J., et al. (2010). Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain*, 133: 1810–1822.
35. Yue J., Miksys S., Hoffmann E., Tyndale R.F. (2008). Chronic nicotine treatment induces rat CYP2D in the brain but not in the liver: an investigation of induction and time course. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33: 54–63.
36. Yu A.M., Idle J.R., Byrd L.G., Krausz K.W., Küpfer A., Gonzalez F.J. (2003). Regeneration of serotonin from 5-methoxytryptamine by polymorphic human CYP2D6. *Pharmacogenetic*, 13: 173–181.

ROLA UKŁADU OREKSYNOWEGO W MODULACJI PAMIĘCI EMOCJONALNEJ

The role of the orexinergic system in the modulation of emotional memory

Jasmin D. Klich (Kraków, Berlin), Łukasz Chrobok, Marian H. Lewandowski (Kraków)

Streszczenie

Układ oreksynowy bocznego podwzgórza to układ neuronów zawierających jako neuroprzebieżnik 28–33 aminokwasowe peptydy - oreksyny, stanowiący układ niespecyficzny, który odpowiedzialny jest za przekazywanie informacji o wzbudzeniu do wielu jąder neuronalnych mózgowia. Przez rozległe, dyfuzyjne unerwienie struktur ośrodkowego układu nerwowego, trudno jest jednoznacznie określić specyficzną funkcję tego układu. Aktywność neuronów oreksynowych nasila aktywność eksploracyjną i pobieranie pokarmu, reguluje rytmy biologiczne, układ nagrody i motywacji, a także wiele innych procesów i zachowań. Jednakże zaburzone funkcjonowanie układu oreksynowego jest powodem występowania jednostki chorobowej zwanej narkolepsją/katapleksją. W naszej krótkiej pracy przeglądowej skupiamy się na udziale układu oreksynowego w procesach pamięciowych. Bazując na dostępnych doniesieniach literaturowych, podkreślamy selektywną modulację pamięci emocjonalnej i procesów warunkowania przez oreksyny. Skupiamy się na opisie badań neuroanatomicznych i behawioralnych aspektów interakcji układu oreksynowego i pamięci, ale także nakreślamy ich ograniczenia i przyszłe ścieżki badań.

Abstract

The orexinergic system of the lateral hypothalamus is a subset of neurons utilising 28–33 amino acid peptides – orexins as neurotransmitters. It constitutes a non-specific brain system which provides arousal-related information for the plethora of neuronal structures. Due to extensive neuronal connections, the function of the orexinergic system is hard to narrow down to one specific area of investigation; the activity of orexinergic neurons is linked with enhanced exploratory behaviour and food intake, regulation of circadian rhythmicity, reward and motivation and many others. However, the malfunctioning of the orexinergic system causes severe health problems, including narcolepsy/cataplexy. In this short review, we focus on the interface of the orexinergic system and memory. Based on recent advances, we highlight the selective modulatory action of orexins on the emotional memory processes and conditioning. We explore neuroanatomical and behavioural aspects of this interaction and draw the limitations and future perspectives of experimental studies on the orexinergic control of memory functions.

Układ oreksynowy

Mózgowie ssaków składa się z pięciu ontogenetycznie i filogenetycznie odrębnych części, zwanych kreso-, między-, śród-, tyło- i rdzeniowym. W międzymózgowiu można wyodrębnić ewolucyjnie

konserwatywną część – podwzgórze (ang. *hypothalamus*), którą tworzy kompleks wielu grup neuronów (jąder) funkcjonalnie zaangażowanych w utrzymanie homeostazy organizmu. Przez liczne projekcje podwzgórze wpływa na funkcje autonomiczne, regulację endokrynną przez kontrolę przysadki, a także

kontroluje zachowania popędowe. Otrzymuje informacje o stanach emocjonalnych za pośrednictwem bogatego unerwienia z układu limbicznego (ang. *limbic system*; LS) i wysyła zwrótnie aksony modulujące działanie LS [25]. Od dawna znany jest szereg neuroprzekaźników i neurohormonów wydzielanych przez podwzgórze, jednak nie wszystkie jego funkcje można było wyjaśnić na podstawie oddziaływania już poznanych substancji. Sytuacja uległa zmianie w latach 90. XX wieku.

W 1998 roku w dwóch niezależnych zespołach badawczych odkryto dotąd nieznaną peptydy podwzgórzowe powstające z rozpadu wspólnego prekursora. De Lecea i współpracownicy nazwali prekursor prepro-hipokretyną, a jego produkty hipokretyną 1 i hipokretyną 2, opierając się na nazwie obszaru w mózgu będącego źródłem tej substancji (*hypo* od *hypothalamus*) oraz podobieństwie jej budowy chemicznej do peptydowego hormonu tkankowego, sekretyny [14]. Druga grupa naukowców, Sakurai i wsp. [28], zaproponowała odpowiednio nazwy: prepro-oreksyna, oreksyna A i oreksyna B, nawiązując do udziału w kontroli zachowań związanych z pobieraniem pokarmu (od greckiego *orexis* oznaczającego apetyt). Obie nazwy są w użyciu i mogą być stosowane wymiennie. W tej pracy, dla przejrzystości, używać będziemy nazwy oreksyna. Już wczesne badania przeprowadzone przez dwie wyżej wymienione grupy wykazały wysoką konserwatywność oreksyn u różnych gatunków ssaków, m.in.: szczurów, myszy i ludzi, ale także u wielu innych grup kręgowców. Działanie oreksyn zachodzi poprzez dwa metabotropowe receptory związane z białkiem G: receptor oreksynowy typu pierwszego (OX₁R) i receptor oreksynowy typu drugiego (OX₂R). Aktywacja kaskady wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych poprzez przyłączenie oreksyn do ich receptorów powoduje w znakomitej większości przypadków pobudzenie komórek nerwowych, tj. zwiększenie ich aktywności neuronalnej.

Mimo zajmowania niewielkiego obszaru mózgowia, komórki oreksynowe unerwiają liczne jego struktury. W związku z mnogością połączeń wnioskuje się o różnorodności procesów, na które wpływa aktywność neuronów oreksynowych. Jednak ich cechą wspólną jest przygotowanie zwierzęcia do aktywności eksploracyjnej i behawioralne wzbudzenie (ang. *arousal*). Wśród nich wymienić można funkcje takie jak:

1. **regulacja pobierania pokarmu**; aż połowa populacji neuronów oreksynowych znajduje się w jądrze okołosklepieniowym (ang. *perifornical nucleus*) podwzgórza, które ma udokumen-

owaną rolę w kontroli przyjmowania pokarmu. Dodatkowo neurony oreksynowe unerwiają inne jądra kontrolujące odżywianie, jak jądro łukowate podwzgórza (ang. *arcuate nucleus*), czy kompleks nerwu błędnego (ang. *dorsal vagal complex*) w pniu mózgu [26], gdzie modulują aktywność neuronów wrażliwych na warunki żywieniowe. Wraz z proponowaną rolą w regulowaniu rytmów okołodobowych, wpływ oreksyn na kompleks nerwu błędnego jest tematem ostatnich lat badań naszego zespołu [7, 8, 9].

2. **zachowanie wzbudzenia (ang. *arousal*) oraz regulacja rytmu sen – czuwanie**; silne projekcje neuronów oreksynowych oraz wyjątkowo wysoka ekspresja receptorów dla oreksyn zostały zaobserwowane w miejscu sinawym (ang. *locus coeruleus*), będącym głównym źródłem noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym [31], kluczowego neuroprzekaźnika w utrzymywaniu stanu czuwania organizmu. Inną strukturą neuronalną otrzymującą bogate unerwienie oreksynowe, również uczestniczącą w regulowaniu rytmu sen – czuwanie, jest jądro guzowo-suteczkowe (ang. *tuberomammillary nucleus*), mózgo- we źródło wzbudzającej histaminy [26].

3. **regulacja rytmiki okołodobowej**; układ oreksynowy ma silne anatomiczne i funkcjonalne połączenie z głównym zegarem biologicznym mózgowia ssaków zlokalizowanym w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*, SCN). Dzięki temu komórki oreksynowe gryzoni wykazują rytm aktywności okołodobowej, z maksimum w czasie ich behawioralnie aktywnej nocy. Układ oreksynowy i SCN wzajemnie na siebie wpływają poprzez zwrótnie unerwienie [23]. Dodatkowo układ oreksynowy moduluje aktywność struktur mózgowia zaangażowanych w regulację pracy głównego zegara oraz tych odbierających informacje o oświetleniu środowiska (dzień/noc). Wyniki naszych badań pokazują wpływ układu oreksynowego na aktywność ciała kolankowatego bocznego (ang. *lateral geniculate nucleus*) razem z listkiem ciała kolankowatego bocznego (ang. *intergeniculate leaflet*), struktury bezpośrednio zaangażowanej w przesunięcie fazy zegara biologicznego [12]. Zaobserwowaliśmy również modulujący wpływ oreksyny na aktywność innych struktur zaangażowanych w regulację rytmiki okołodobowej, takich jak: wzgórków górne śródmózgowia (ang. *superior colliculus*) [11] i jądra przedpokrywowe oliwki (ang. *olivary pretectal nucleus*) [10].

4. modulacja pamięci emocjonalnej; z tym typem pamięci powiązane są struktury układu limbicznego, w którym silne unerwienie oreksynowe obserwowane jest w jądrach przegrody (ang. *septal nuclei*) i jądrach łożyskowych prążka krańcowego (ang. *bed nuclei of stria terminalis*) [26]. Mniej bogate unerwienie, ale wysoką ekspresję receptorów oreksynowych zawiera hipokamp (ang. *hippocampus*) oraz ciało migdałowe (ang. *amygdala*) [34].

Najbardziej charakterystycznym skutkiem deficytu neuronów oreksynowych lub zaburzeń związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem receptorów dla oreksyn jest narkolepsja. Jest to zespół chorobowy charakteryzujący się u ludzi nadmierną sennością podczas dnia, bezpośrednim przejściem ze stanu czuwania w fazę snu REM (ang. *rapid eye movement*), ale też brakiem skonsolidowanego snu podczas fazy nieaktywnej. Częstym, skrajnym objawem narkolepsji są ataki katapleksji, czyli nagłej, chwilowej utraty napięcia mięśni szkieletowych. Pacjenci z narkolepsją charakteryzują się zmniejszoną liczbą neuronów oreksynowych [32]. Również badania na zwierzętach potwierdzają dysfunkcję w przekaźnictwie oreksynowym jako główny czynnik narkolepsji [6, 18, 22]. Ze względu na rozległą, nadrzędną, dyfuzyjną projekcję układu oreksynowego do różnych struktur mózgowia, jej zaburzenie jest również rozpatrywane jako możliwe podłoże innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. W ostatnich latach kolejne substancje modyfikujące pracę tego układu są dopuszczane jako środki terapeutyczne [16, 38].

Epizody katapleksji zwykle następują na skutek silnych doznań emocjonalnych, a osoby cierpiące na narkolepsję często mają problemy w życiu towarzyskim. Spowodowane są one prawdopodobnie samymi objawami choroby, które mogą negatywnie wpływać na codzienne funkcjonowanie w społeczeństwie. Może to być także wynik różnic w anatomii i/lub funkcjonowaniu różnych obwodów neuronalnych mózgowia związanych z przetwarzaniem emocji [30].

Układ limbiczny

Anatomicznie układ limbiczny zlokalizowany jest pomiędzy podwzgórzem a korą nową. Jego położenie i rozległa sieć połączeń zapewniają idealne warunki do pełnionych przez niego funkcji. Postępujący rozwój nowych technik obrazowania, pozwalających na klasyfikację struktur mózgowia w oparciu o cechy wcześniej niemożliwe do zbadania, jest powodem istnienia swego rodzaju sporu i wielokrotnej reklasyfikacji budowy anatomicznej układu limbicznego.

Przykładowo, obszary wymieniane jako elementy LS pochodzą z odrębnych filogenetycznie części mózgowia, a więc nie tworzą jednej spójnej grupy z punktu widzenia kryterium rozwojowego. Ze względu na silną heterogenność układu limbicznego, niektórzy badacze sugerują nawet zaprzestania używania tej nazwy, która miałaby jedynie wartość historyczną [33]. W praktyce badań neurobiologicznych bardziej przydatna okazuje się klasyfikacja na podstawie pełnionej funkcji. W takim podejściu za układ limbiczny uznajemy struktury stanowiące anatomiczny substrat emocji. W ich skład wchodzi między innymi opisany w 1937 roku przez Jamesa Papeza system połączonych funkcjonalnie obszarów mózgowia (hipokamp, zakrety obreczy, wzgórze), nazywany kręgiem Papeza [3]. Pomimo tych rozbieżności, niekwestionowanymi elementami układu limbicznego są: ciało migdałowe, jądra przegrody oraz płat limbiczny, w którego skład wchodzi zespół zakrętów korowych, a największe to: zakręt obreczy, zakręt przyhipokampowy oraz hipokamp [4, 25]. LS tworzy liczne połączenia z korą nową i podwzgórzem. Zależność funkcjonalną doskonale opisuje zdanie: *“Układ limbiczny służy jako most pomiędzy autonomiczną a zależną od woli odpowiedzią na zmiany środowiska”* [25]. Jako centrum przetwarzania emocjonalnego, niezwykle użytecznego w zachowaniach związanych z odpowiedzią na bodźce płynące z wciąż zmieniającego się środowiska zewnętrznego, układ limbiczny pojawia się wcześniej w filogenezie kręgowców [5].

Organizm, aby przetrwać we wciąż zmieniającym się środowisku, musi w odpowiedni sposób “selekcjonować” zachowania w odpowiedzi na bodźce z zewnątrz. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do sygnałów negatywnych, mogących świadczyć o grożącym niebezpieczeństwie. Reakcja musi być szybka i adekwatna do sytuacji, aby uniknąć przykrych skutków. Nie dziwi więc fakt, że nauka skojarzenia z bodźcami awersyjnymi przebiega nad wyraz szybko i sprawnie, a powstałe jej efekty utrzymują się przez długi czas. Modelem pamięci emocjonalnej umożliwiającym badania w warunkach laboratoryjnych jest warunkowanie lękowe.

Warunkowanie lękowe ma na celu skojarzenie bodźca warunkowego (ang. *conditioned stimulus*, CS), który sam w sobie nie jest negatywny dla zwierzęcia, z bodźcem awersyjnym – bezwarunkowym (ang. *unconditioned stimulus*, US). Oba bodźce muszą wystąpić w odpowiedniej zależności czasowej w stosunku do siebie. CS poprzedzający w czasie US pozwala przewidywać nadchodzący bodziec negatywny, a w konsekwencji umożliwia reakcję obronną zanim bodziec się pojawi. Taki typ uczenia nazywamy

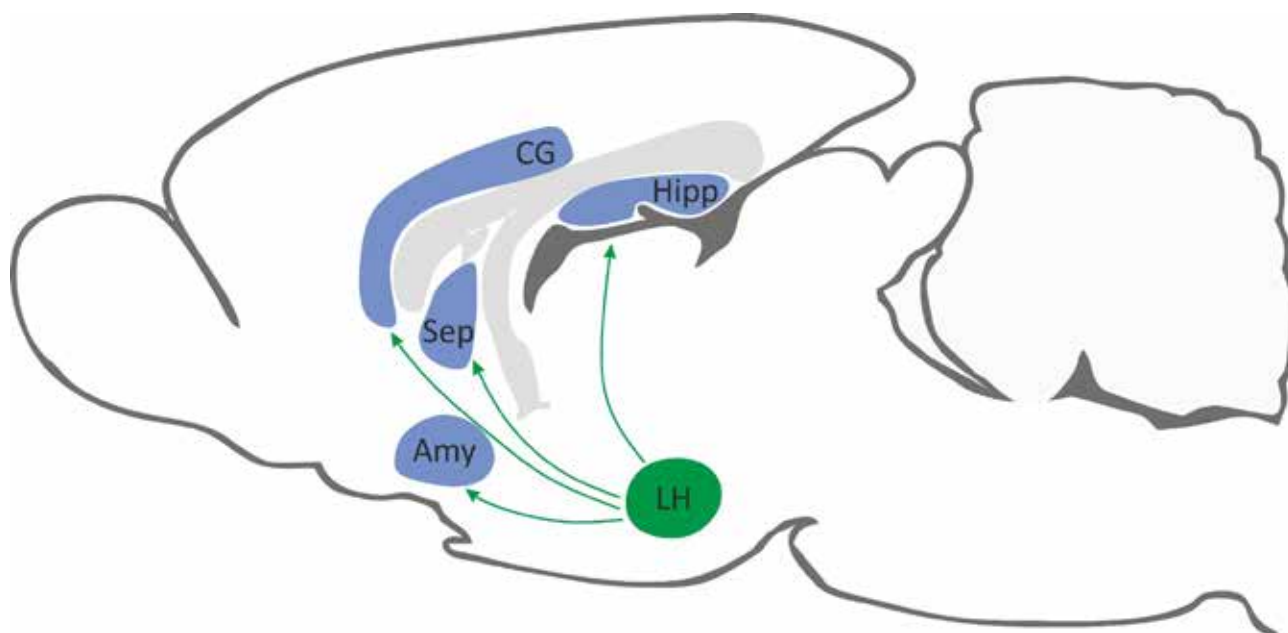
uczeniem skojarzeniowym (asocjacyjnym) [21], który możemy zaobserwować już u bardzo prostych zwierząt, takich jak ślimak morski *Aplysia californica* [36]. Dzięki silnej emocjonalnej komponente, warunkowanie lękowe może być osiągnięte w bardzo krótkim czasie, często już po jednokrotnej ekspozycji na sparowane ze sobą bodźce. U kręgowców ważnym układem zaangażowanym w proces warunkowania lękowego jest układ limbiczny.

Należy jednak pamiętać o tym, że sam bodziec warunkowy nie ma cech negatywnych dla organizmu. Jeżeli zmiany w środowisku powodują zanik jego współwystępowania z bodźcem szkodliwym, zwierzę powinno odczytać się wcześniej wyuczonyj asocjacji. W nowych warunkach nie ma ona bowiem wartości adaptacyjnej, a nawet sama w sobie może być szkodliwa. Jeżeli zanikanie emocjonalnego śladu pamięciowego jest zaburzone, obserwujemy patologie o podłożu lękowym, takie jak zespół stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder*, PTSD) [35].

podstawą tej interakcji może być silne unerwienie oreksynowe struktur układu limbicznego, takich jak: hipokamp, jądra przegrody, jądra ciała migdałowatego czy zakrętu obręczy [19] (Ryc. 1).

Badania z wykorzystaniem metod neuroobrazowania sugerują, że pacjenci narkoleptyczni mają zaburzoną aktywność struktur układu limbicznego, kluczowych w warunkowaniu lękowym [27]. Wyniki badań oceniające odbiór bodźców emocjonalnych przez pacjentów narkoleptycznych pokazały spłylenie ich reakcji emocjonalnej w porównaniu do ludzi zdrowych [15]. Autorzy pracy wysunęli hipotezę, jakoby zmniejszenie emocjonalnego reagowania na bodźce miało być adaptacją powstającą w czasie przebiegu choroby. Ich zdaniem pozwoliłoby to hamować epizody katapleksji wywoływane silnymi, często pozytywnymi emocjami.

Zaburzenia warunkowania lękowego zaobserwowano również na modelach zwierzęcych. Pierwszym badanym modelem były myszy, u których mutacja w komórkach oreksynowych powodowała ich apop-



Ryc. 1. Unerwienie oreksynowe układu limbicznego szczura. Schemat przedstawia przekrój strzałkowy mózgu szczura z przybliżoną lokalizacją jąderek wchodzących w skład układu limbicznego (na niebiesko): ciało migdałowate (ang. *amygdala*, Amy), zakręt obręczy (ang. *cingulate gyrus*, CG), hipokamp (ang. *hippocampus*, Hipp), przegroda (ang. *septum*, Sep) oraz boczne podwzgórze (ang. *lateral hypothalamus*, LH; na zielono) – główne źródło komórek oreksynowych.

Zaburzenia pamięci emocjonalnej w stanach dysfunkcji układu oreksynowego

Stany patologiczne układu oreksynowego mogą stanowić podłoże zaburzeń pamięci. Najbardziej charakterystycznym schorzeniem wynikającym z niedoboru oreksyn jest narkolepsja, w której poza typowymi objawami obserwuje się nieprawidłowości dotyczące warunkowania lękowego. Anatomiczną

tożę i powolne obumieranie w czasie rozwoju. Myszy te straciły około 50% komórek oreksynowych w drugim, a 99% w dwunastym tygodniu życia (pełna dorosłość). Wykazano, że myszy takie szybciej zapomniały skojarzenie bodźca warunkowego z awersyjnym, w porównaniu do grupy kontrolnej, a egzogenne podanie oresyny zniósło te różnice [24]. Wyniki te są bezpośrednim dowodem na udział oreksyn w procesie warunkowania lękowego.

Innym modelem zwierzęcym użytym w badaniu udziału układu oreksynowego w fizjologii i patofizjologii chorób były myszy, u których wykonano nokaut genu prekursora oreksyny już na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego – blastocysty. W grupie tej nie wykazano jednak statystycznie istotnych zaburzeń warunkowania lękowego [20]. Prawdopodobnie rozbieżności otrzymanych wyników w tych dwóch wyżej opisanych modelach są efektem wykształcenia się mechanizmów kompensacyjnych u zwierząt, u których układ oreksynowy nie funkcjonował przez cały czas rozwoju. Powodem rozbieżności mogą być też różnice w stosowanych procedurach eksperymentalnych badających warunkowanie awersyjne. Dlatego też potrzebne są kolejne badania, wyjaśniające dokładny neuronalny mechanizm udziału oreksyn w procesach pamięci emocjonalnej.

ronalnych projekcji i struktur, na aktywność których wpływają oreksyny. Miejsce sinawe jest jedną z takich struktur mózgowia, która, poza układem limbicznym, często wymieniana jest w kontekście udziału w tworzeniu pamięci emocjonalnej. Otrzymuje ono bogate unerwienie oreksynowe i posiada silną ekspresję receptorów. Noradrenalina, której źródłem syntezy jest miejsce sinawe, może z kolei oddziaływać na struktury układu limbicznego. Kolejnym miejscem bogatym w oba typy receptorów oreksynowych jest brzuszne pole nakrywki (ang. *ventral tegmental area*). Bierze ono udział w neuronalnym mechanizmie nagrody, silnie powiązany z motywacją. Nie dziwi zatem fakt intensywnych badań wpływu oreksyn na fizjologię tej struktury oraz patologię związaną z powstawaniem uzależnień.



Ryc. 2. Wpływ układu oreksynowego na niektóre typy pamięci. Powyższy schemat podsumowuje typy pamięci, na które eksperymentalna manipulacja działaniem systemu oreksynowego wywierała istotny wpływ. Możemy zauważyć udział w zapamiętywaniu bodźców mających cechy emocjonalne (pamięć socjalna, warunkowanie lękowe), a brak w rozpoznawaniu neutralnego przedmiotu. Jednak, jako że opisano rolę oreksyn w pamięci przestrzennej, składowa emocjonalna wydaje się nie być niezbędnym czynnikiem.

Podane przykłady stanowią tylko niewielki wycinek wyników badań dotyczących związku układu oreksynowego z pamięcią emocjonalną. Liczne dowody takich zależności są przedstawione w pracy przeglądowej jednego z odkrywców oreksyn [29]. Co ciekawe, udział unerwienia układu limbicznego przez układ oreksynowy widoczny jest nie tylko na poziomie zachowania (behawioru), ale również w różnej odpowiedzi autonomicznej (np. zmianach w krążeniu i oddychaniu). Podłożem tej zależności jest modulacja układu współczulnego przez oreksyny w odpowiedzi na bodziec stresowy.

Układy niespecyficzne, do których zaliczany jest układ oreksynowy, charakteryzuje anatomiczna dyfuzyjność i rozległy modulujący wpływ na aktywność bardzo wielu struktur mózgowia. Dlatego też w dostępnej literaturze często możemy spotkać pewne rozbieżności i nieścisłości w odniesieniu do neu-

Typy pamięci będące pod wpływem układu oreksynowego

Innym ważnym zagadnieniem w kontekście procesów zapamiętywania i pamięci jest udział oreksyn w torowaniu tych ważnych procesów. Podstawowe pytanie brzmi, czy oreksyny biorą udział we wszystkich rodzajach pamięci, czy ich wpływ ogranicza się tylko do pamięci zawierającej silną komponentę emocjonalną? Wyniki badań pokazują, iż zablokowanie działania oreksyn poprzez inaktywację receptora OX₂R powoduje pogorszenie konsolidacji śladów pamięciowych u myszy, ale tylko w kontekście warunkowania lękowego. Zablokowanie przekątnictwa oreksynowego nie miało wpływu na zapamiętywanie neutralnego emocjonalnie przedmiotu [1, 17]. Eksperymenty pokazują również, że układ oreksynowy może mieć wpływ na polepszenie pamięci przestrzennej

– pobudzenie neuronów oreksynowych skutkowało lepszymi wynikami osiąganymi przez myszy podczas testów w klasycznym labiryncie [1] oraz labiryncie wodnym [2]. Zaburzenia pamięci przestrzennej zaobserwowano u myszy z nokautem prepro-oreksyny [13]. Kolejną formą pamięci zakłóconą w warunkach deficytu oreksyn jest pamięć socjalna [37]. W porównaniu do kontroli, myszy, które utraciły neurony oreksynowe, przejawiały osłabioną zdolność rozpoznawania myszy, z którymi miały wcześniej kontakt (Ryc. 2).

Wyniki powyższych eksperymentów potwierdziły udział układu oreksynowego w tworzeniu zarówno pamięci krótkotrwałej, jak i długotrwałej. Test wpływu oreksyn na pamięć przestrzenną dotyczy pamięci krótkotrwałej (lub pamięci roboczej), a deficyt pamięci socjalnej jest przykładem zaburzenia pamięci długotrwałej.

Podsumowanie

Układ oreksynowy działa modulująco na aktywność wielu bardzo różnych struktur mózgowia ssaków. Wpływa zatem na przebieg wielu procesów fizjologicznych i zachowanie organizmu, a jego dysfunkcja jest przyczyną licznych patologii. Pamięć, w tym warunkowanie lękowe, również pozostają pod wpływem oreksyn. Wskazują na to wyniki badań, zarówno obserwacje pacjentów narkoleptycznych, jak i modele zwierzęce z utratą funkcji czy zablokowaniem układu oreksynowego.

Układ oreksynowy, jako nadrzędny układ niespecyficzny, bierze przede wszystkim udział we wzbudzeniu mózgowia, a przez to i całego organizmu. Nasuwa się więc pytanie, czy jego wpływ na poszczególne procesy jest specyficzny, czy też wynika tylko z modulowania ogólnego poziomu aktywności behawioralnej. Dodatkowo środowisko zewnętrzne oddziałujące na organizm poprzez zmysły wywołuje emocje, które z kolei wyzwalały zachowania motywacyjne. Często oddzielenie pobudzenia od motywacji, a także znalezienie źródła danego zachowania jest trudne i leży w obszarze interpretacji. Dopiero przeprowadzenie większej liczby różnych eksperymentów pozwala wyciągnąć wspólne

wnioski i uzupełnić brakującą wiedzę. W przypadku opisywanego tematu, pomimo niezaprzeczalnej roli oreksyn w mechanizmie wzbudzenia organizmu, udział w procesach pamięciowych wydaje się przynajmniej do pewnego stopnia wyspecjalizowany. Przemawiają za tym wyniki eksperymentów testujących pamięć różnego typu bodźców, w których myszy z upośledzeniem układu oreksynowego całkowicie zachowywały zdolność rozpoznawania przedmiotu, w kontraście do zaburzonego rozpoznawania innych myszy (pamięć socjalna) (Ryc. 2).

Dodatkowo należy pamiętać, iż pamięć nie jest procesem jednoetapowym. W procedurze warunkowania lękowego możemy wymienić takie etapy jak: nabywanie warunkowania, ekspresja i konsolidacja, a także następujące później wygaszanie pamięci (zapominanie). Procesy te są wprawdzie ze sobą powiązane, jednak mogą być badane oddzielnie poprzez zastosowanie różnych procedur i pomiarów eksperymentalnych w odpowiednim czasie (np. podczas treningu lub wykonywania zadania). Każdy z tych procesów posiada odmienne neuronalne korelaty i udział oreksyn w regulowaniu tych faz może być zupełnie inny, na co wskazują niektóre badania [17]. Kolejnym źródłem zmienności wpływu oreksyn na badane procesy jest prawdopodobny udział dwóch typów receptorów oreksynowych (OX_1R i OX_2R) w innych rodzajach i na różnych etapach pamięci.

W kontekście aktualnej wiedzy udział oreksyn w pamięci emocjonalnej z całą pewnością nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony. Nowe dane z jednej strony odpowiadają na wcześniej postawione pytania, z drugiej zaś stawiają kolejne, otwierając nowe możliwości badawcze. Pamiętając o tym, że żadna część mózgowia nie funkcjonuje w oderwaniu od całości, możemy stwierdzić, iż najprawdopodobniej drogi oddziaływania oreksyn na pamięć są złożone i angażują liczne struktury ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowane i opisane w tym artykule zjawiska wynikają z ich wzajemnych anatomicznych i funkcjonalnych powiązań. Ważny modulujący wpływ ma prawidłowe funkcjonowanie układu oreksynowego mózgowia, działającego jednocześnie na kilku równoległych szlakach.

Bibliografia

1. Aitta-aho T., Pappa E., Burdakov D., Apergis-Schoute J. (2016) Cellular activation of hypothalamic hypocretin/orexin neurons facilitates short term spatial memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 136:183-188, DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.005.
2. Akbari E., Naghdi N., Motamedi F. (2006) Functional inactivation of orexin 1 receptors in CA1 region impairs acquisition, consolidation and retrieval in Morris water maze task. *Behavioural Brain Research*, 173:47-52, DOI: 10.1016/j.bbr.2006.05.028.

3. Bhattacharyya K.B. (2017) James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion. *Ann Indian Acad Neurol.*, 20:207-210, DOI: 10.4103/aian.AIAN_487_16.
 4. Bochenek A., Reicher M. (2004) *Anatomia Człowieka, tom IV (wydanie piąte)*.
 5. Bruce L.L., Neary T.J. (1995) The Limbic System of Tetrapods: A Comparative Analysis of Cortical and Amygdalar Populations. *Brain, Behavior and Evolution*, 46:224-234, DOI: 10.1159/000113276.
 6. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. i wsp. (1999) Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell*, 98:437-51, DOI: 10.1016/S00928674(00)81973-X.
 7. Chrobok L., Klich J.D., Jeczmiern-Lazur J.S. i wsp. (2021) Daily changes in neuronal activities of the dorsal motor nucleus of the vagus under standard and high-fat diet. *Journal of Physiology*, DOI: 10.1113/jp281596.
 8. Chrobok L., Klich J.D., Sanetra A.M. i wsp. (2021) Rhythmic neuronal activities of the rat nucleus of the solitary tract are impaired by high-fat diet - implications for daily control of satiety. *Journal of Physiology*, DOI: 10.1113/JP281838.
 9. Chrobok L., Northeast R.C., Myung J., Cunningham P.S., Petit C., Piggins H.D. (2020) Timekeeping in the hindbrain: a multi-oscillatory circadian centre in the mouse dorsal vagal complex. *Communications Biology*, 3:225, DOI: 10.1038/s42003-020-0960-y.
 10. Chrobok L., Alwani A., Pradel K., Klich J.D., Lewandowski M.H. (2021) Orexin A excites the rat olivary pretectal nucleus via OX2 receptor in a daily manner. *Brain Research*, 1768:147603, DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147603.
 11. Chrobok L., Jeczmiern-Lazur J.S., Bubka M. i wsp. (2021) Daily orexinergic modulation of the rat superficial layers of the superior colliculus – implications for intrinsic clock activities in the visual system. *The FASEB Journal*, DOI: 10.1096/fj.202100779RR.
 12. Chrobok L., Pradel K., Janik M.E. i wsp. (2021) Intrinsic circadian timekeeping properties of the thalamic lateral geniculate nucleus. *BioRxiv* DOI: 10.1101/2021.05.06.442920.
 13. Dang R., Chen Q., Song J. i wsp. (2018) Orexin knockout mice exhibit impaired spatial working memory. *Neuroscience Letters*, 668:92-97, DOI: 10.1016/j.neulet.2018.01.013.
 14. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp. (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95:322-7, DOI: 10.1073/pnas.95.1.322.
 15. de Zambotti M., Pizza F., Covassin N. i wsp. (2014) Facing emotions in narcolepsy with cataplexy: haemodynamic and behavioural responses during emotional stimulation. *Journal of Sleep Research*, 23:432-40, DOI: 10.1111/jsr.12133.
 16. Ferini-Strambi L. (2014) Possible Role of Orexin in the Pathogenesis of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 71:1478-80, DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2819.
 17. Flores A., Valls-Comamala V., Costa G., Saravia R., Maldonado R., Berrendero F. (2014) The Hypocretin/Orexin System Mediates the Extinction of Fear Memories. *Neuropsychopharmacology*, 39:2732-41, DOI: 10.1038/npp.2014.146.
 18. Hara J., Beuckmann C.T., Nambu T. (2001) Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron*, 30:345-54, DOI: 10.1016/s0896 6273(01)00293-8.
 19. Jin J., Chen Q., Qiao Q. i wsp. (2016) Orexin neurons in the lateral hypothalamus project to the medial prefrontal cortex with a rostro-caudal gradient. *Neuroscience Letters*, 621:9-14, DOI: 10.1016/j.neulet.2016.04.002.
 20. Khalil R., Fendt M. (2016) Increased anxiety but normal fear and safety learning in orexin deficient mice. *Behavioural Brain Research*, 320:210-218, DOI: 10.1016/j.bbr.20.16.12.007.
 21. LeDoux J.E. (2014) Coming to Terms with Fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111:2871-8, DOI: 10.1073/pnas.1400335111.
 22. Lin L., Faraco F., Li R. i wsp. (1999) The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98:365-76, DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81965-0
 23. Marston O.J., Williams R.H., Canal M.M., Samuels R.E., Upton N., Piggins H.D. (2008) Circadian and dark-pulse activation of orexin/hypocretin neurons. *Molecular Brain*, 1:19, DOI: 10.1186/1756-6606-1-19.
 24. Mavanji V., Butterick T.A., Duffy C.M., Nixon J.P., Billington C.J., Kotz C.M. (2017) Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal dependent memory in orexin deficient mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 146:21-30, DOI: 10.1016/j.nlm.2017.10.014.
-

25. Nolte J. (2009) Mózg człowieka. Anatomia czynnościowa mózgowia. Tom II, Rozdział 23: Popędy i emocje podwzgórze i układ limbiczny (wydanie szóste)
26. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp. (1998) Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *The Journal of Neuroscience*, 18:9996-10015, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998.
27. Ponz A., Khatami R., Poryazova R. i wsp. (2009) Reduced Amygdala Activity During Aversive Conditioning in Human Narcolepsy. *Annals of Neurology*, 67:394-8, DOI: 10.1002/ana.21881.
28. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp. (1998) Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*, 4:573-585, DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80949-6.
29. Sakurai T. (2014) The role of orexin in motivated behaviours. *Nature Reviews Neuroscience*, 15:719–731, DOI: 10.1038/nrn3837.
30. Schiappa C., Scarpelli S., D’Atri A., Gorgoni M., De Gennaro L. (2018) Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct*, 14:19, DOI: 10.1186/s12993-018-0151-x.
31. Schwarz L.A., Luo L. (2015) Organization of the Locus Coeruleus Norepinephrine System. *Current Biology*, 25:1051-R1056, DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.039.
32. Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R. (2000) Reduced Number of Hypocretin Neurons in Human Narcolepsy, 27:469-474, DOI: 10.1016/S0896-6273(00)00058-1.
33. Torrico T.J., Abdijadid S. (2021) Neuroanatomy, Limbic System. StatPearls Publishing, PMID: 30860726.
34. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H.T., Guan X. (1998) Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Letters*, 438:71-5, DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01266-6.
35. VanElzakker M.B., Dahlgren M.K., Davis F.C., Dubois S., Shin L.M. (2014) From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and in anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113:3-18, DOI: 10.1016/j.nlm.2013.11.014.
36. Walters E.T., Carew T.J., Kandel E.R. (1981) Associative Learning in Aplysia: evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science*, 211:504-506, DOI: 10.1126/science.7192881.
37. Yang L., Zou B., Xiong X. (2013) Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *The Journal of Neuroscience*, 33:5275-84, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3200-12.2013.
38. Yasui K., Inoue Y., Kanbayashi T., Nomura T., Kusumi M., Nakashima K. (2006) CSF orexin levels of Parkinson’s disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 250:120-3, DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.004.

Jasmin D. Klich, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Niemcy
Lukasz Chrobok, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Marian H. Lewandowski, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Klich J.D.: jasmin.klich@mdc-berlin.de, ORCID ID: 0000-0003-2951-3582

Chrobok Ł: lukasz.chrobok@uj.edu.pl, ORCID ID: 0000-0002-0118-2833

Lewandowski M.H.: marian.lewandowski@uj.edu.pl, ORCID ID: 0000-0003-1461-9392



J

ezioro Humantay 4200 m n.p.m. w peruwiańskich Andach, Peru południowe. Fot. Julia Bondyra.





M

adeira północna. Widok ze szczytu Pico de Ruivo. Fot. Julia Bondyra.

CIEKAWE STRATEGIE PRZETRWANIA U WYBRANYCH GATUNKÓW OWADÓW

Gatunki w przyrodzie wykazują dążność do szybkiego tempa rozmnażania się. Wydanie jak największej ilości potomstwa umożliwia bowiem przetrwanie gatunku. To nadrzędny cel realizowany przez każdy gatunek. Temu celowi podporządkowane są rozmaite działania umożliwiające wydanie zdrowego potomstwa, jak najlepiej przystosowanego do życia w określonych warunkach środowiskowych. Nie oznacza to jednak, że w tych zmaganiach zwyciężają tylko silniejsi fizycznie... Na przykładach kilku wybranych gatunków owadów przedstawię interesujące sposoby zwiększające szanse na przetrwanie.



Ryc. 1. Zmrozka ośmioplamka. Fot. M. Olszowska.

Tego niezwykłego owada zaobserwowałam na kwiatkach dzikiej jabłoni (Ryc. 1). Na pierwszy rzut oka uznałam go za biedronkę... Gdy przyjrzałam się bliżej, stwierdziłam, że to nie jest jednak biedronka. Poszukałam o nim informacji. Okazało się, że to zmrozka ośmioplamka (*Cryptocephalus octopunctatus*), niewielki chrząszcz z rodziny stonkowatych, do złudzenia przypominający biedronkę. W przeciwieństwie do niej ma bardziej prostokątne czerwono-pomarańczowe pokrywy. Na każdej z nich widoczne

są dwie lub cztery czarne plamki, które mogą się zlewać lub zanikać. Czułki zmrozki są znacznie dłuższe niż u biedronek. Przedplecze ma barwę białawą z czarnymi plamami różnych kształtów i wielkości. Zarówno imago, jak i larwy żywią się liśćmi wierzbowych i leszczyn. Lubią przesiadywać na kwiatkach. Pewnie dlatego udało mi się zauważyć zmrozkę, gdy spokojnie siedziała na kwiatku jabłoni. Prawdziwe biedronki są niesmaczne, a zaniepokojone wytwarzają brzydki pachnącą wydzielinę, dlatego część

drapieżników omija je szerokim łukiem. Zmrózka podszywa się pod biedronkę, aby drapieżnik uznał ją za niesmaczną, brzydko pachnącą i pozostawił w spokoju.

Ciekawe przystosowania umożliwiające przetrwanie zobaczyć można u zmrocznika głądysza (*Deilephila elpenor*), ładnego i dużego (długość ciała do 32 mm) motyla nocnego z rodziny zawisakowatych.

Zaobserwujemy go od maja do lipca. Jego przednie skrzydła są oliwkowozielone z ukośnymi, różowo-fioletowymi smugami. Tylne skrzydła mają barwę różową z czarnymi plamami u nasady. Oliwkowozielony odwłok posiada różowe boki. Jak każda ćma jest aktywny nocą i często pada ofiarą nietoperzy. Jedynym sposobem na przetrwanie jest ukrywanie się w ciągu dnia głęboko wśród traw (Ryc. 2). Za to jego



Ryc. 2. Zmrocznik głądysz w gęstwinie traw. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 3. Gąsienica zmrocznika głądysza. Fot. M. Olszowska.

pokaźnych rozmiarów (około 8 cm) masywna i gruba gąsienica stosuje przebiegłą sztuczkę zwiększającą szanse na przeżycie. Młoda gąsienica jest zielona, później zmienia barwę na brunatno-szarą. Na końcu jej ciała znajduje się zakrzywiony róg, zaś na przodzie ciała widoczne są plamki imitujące duże oczy

(Ryc. 3). Zaniepokojona skutecznie udaje groźnego i większego przeciwnika niż jest w rzeczywistości. Nadyma się i unosi przód swego ciała, eksponując owe „oczy”. Mają one przestraszyć drapieżnika i zmusić do odwrotu. Gąsienice żerują o zmierzchu i w nocy od czerwca do września na różnych roślinach



Ryc. 4. Niedzwiedziówka kaja. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 5. Gąsienica niedzwiedziówki kai. Fot. M. Olszowska.

nach żywicielskich – na wierzbownicy kiprzycy, wierzbownicy kosmatej, na przytuliach i niecierpkach. Motyl zimuje w stadium poczwarki.

Nocne motyle z podrodziny niedźwiedziówkowatych (rodziny mrocznicowatych) w przeciwieństwie do zmrocznika mają inne sposoby na wyprowadzenie nietoperza w pole. Jak wiadomo, nietoperze posługują się echolokacją. Wydają dźwięki o wysokiej częstotliwości (ultradźwięki), które są dla nas niesłyszalne. Rozchodzą się one w formie fali, która odbija się od napotkanej przeszkody lub potencjalnej ofiary i powracają do zwierzęcia. Nietoperz potrafi ocenić rozmiar i kształt przeszkody, odległość do niej, nawet fakturę powierzchni. W przypadku latającego owada także prędkość oraz kierunek jego lotu. Niedźwiedziówki mogą być dla nietoperza prawie niewidzialne. Stosują bowiem akustyczny kamuflaż. Ich ciało pokrywa gęste futerko, które pochłania ultradźwięki, zamiast je odbijać. Dzięki temu nawet do 85% dźwię-

plamami, tylne pomarańczowo-czerwone z czarnymi, granatowo połyskującymi plamami tworzącymi dwie przepaski. Natomiast czułki są białe (Ryc. 4). Co ciekawe, nie ma dwóch identycznie ubarwionych osobników. Kaja to motyl dość duży, bo rozpiętość jego skrzydeł wynosi 65–72 mm. Dorosłe ćmy pojawiają się w drugiej połowie czerwca i można je obserwować do końca sierpnia. Wiele dorosłych ciem nie przyjmuje pokarmu, bo ich aparat gębowy jest uwsteczniony. Żyją kosztem zapasów nagromadzonych w ciele podczas życia larwalnego. To wyznacza długość ich życia. Zestaw barw ostrzegawczych widocznych u tej ćmy skutecznie zniechęca dziennego drapieżnika do konsumpcji. Niedźwiedziówki rzeczywiście są trujące, ponieważ wydzielają toksyny, które potrafią izolować z roślin spożywanych w okresie życia w stadium gąsienicy. Jest to kolejny sposób na przetrwanie u tego gatunku owada. Piękna, duża i polifagiczna jest także gąsienica tej niedźwiedziów-



Ryc. 6. Zgrzytnica zielonkawowłosa. Fot. M. Olszowska.

ków nie powraca do nietoperza.

Przykładem pięknej ćmy z tej podrodziny, której natura urody nie poskąpiła, jest niedźwiedziówka kaja (*Arctia caja*). Kolory jej ciała są gustownie dobrane. Kaja ma czerwonawą głowę i tułów, czerwonawy odwłok z czarnymi plamkami w tylnej, grzbietowej części. Przednie skrzydła są białe z ciemnobrunatnymi

ki (Ryc. 5). Ma czarne, bardzo włochate ciało z rdzawoczerwonymi i popielatymi włoskami oraz białymi brodawkami na bokach. Włoski mają właściwości drażniące skórę, nawet gęstość włosków sama w sobie jest już skuteczną obroną przed ptakami, szczególnie mniejszymi. A jakby i to nie pomogło, zaniepokojona gąsienica może po prostu spaść z rośliny, na

której żeruje, zwinąć się w kłębek i udawać martwą.

Zgrzytnica zielonkawowłosa (*Agapanthia villosa-viridescens*) z rodziny kózkowatych swój cel realizuje w sposób odmienny od już zaprezentowanych. To pospolity chrząszcz osiągający od 10 do 23 mm. Spotkać go można na łąkach i na skrajach lasów. Dorosłe owady pojawiają się w maju i można je obserwować aż do sierpnia, nawet września. Zgrzytnica posiada długie czarno-białe czułki z czarną owłosioną nasadą. Jest czarna, pokryta dość gęstym, nakrapianym owłosieniem w błyszczących barwach: ołowianej, żółtawej, zielonożółtej i szarej. Przedplecze jest prawie kwadratowe, z trzema żółtymi podłużnymi paskami. Pokrywy są ostro zakończone, a stopy odnóży czarno owłosione (Ryc. 6). Dorosły owad potrafi zgrzytać i skrzypieć, aby odstraszyć drapieżnika. Dźwięk wydobywa poprzez pocieranie o siebie tylnej krawędzi przedplecza oraz tarczki. Samica składa po jednym jajku w łodygach roślin selerowatych, ostów, ostrożeń i pokrzyw. Larwy bezpiecznie żerują wewnątrz

łodyg, odizolowane od środowiska zewnętrznego. Na zimę przemieszczają się w dół i zimują w przykorzeniowych częściach łodyg. Ich rozwój trwa rok, czasem dwa lata.

O przetrwanie walczą nie tylko owady, ale wszystkie żyjące gatunki. Ich zmagania nie zawsze zwycięży sukces. Wiele gatunków już wymarło, a inne są na granicy wyginięcia. Coraz groźniejsze zmiany klimatyczne, postępujące zanieczyszczenia środowiska, zmiany krajobrazu, nadmierna eksploatacja zasobów przyrody zmuszają organizmy do ciągłych zmian przystosowawczych. Negatywny w większości wpływ człowieka na środowisko przyrodnicze czyni tę walkę nierówną. Przyczynia się do postępującego ubożenia bioróżnorodności. Zauważamy te problemy i podejmujemy środki zaradcze. Do naprawienia jest coraz więcej, a mamy na to niepokojąco mało czasu...

mgr Maria Olszowska
e-mail: marjolsz@interia.pl

DROBIAZGI

15 SIERPNIA – ŚWIĘTO ZIOŁ

Natura to kolorowa, rajska łąka. Mięty, maki, melisy, dziurawce, lawendy, macierzanki, rumianki, szalwie i wiele, wiele innych tworzą wspaniałą sierpniową bukiet. Sierpień to czas zbiorów. W polskiej tradycji 15 sierpnia to dzień Matki Boskiej Zielnej i także Święto Ziół. W tym dniu powszechny jest zwyczaj święcenia ziół i wszelkich płodów rolnych: zbóż, warzyw, owoców, również kwiatów. Do kościołów od wieków zanoszone są do poświęcenia strojne bukiety i wianki. Jest to święto niezwykle barwne i aromatyczne. Wtedy zioła kwitną najpiękniej, mają najbardziej intensywny zapach i największą moc. Poświęcone rośliny miały dawniej różnorodne zastosowania.

Bukiety i wianki trzymano przez cały rok, bo wierzono, że chronią od nieszczęścia, od choroby i od pioruna. Wianki wieszano na drzwiach, a bukiety wkładano za święte obrazy. Wyciągniętymi z wianków ziołami leczono ludzi i zwierzęta. Obecnie razem z wiankami święci się wieńce dożynkowe.

Zioła pięknie pachną i możemy je używać w domowej aromaterapii. Estragon, pietruszka, koper czy lubczyk to znane przyprawy podkreślające zapach i smak potraw. Lawenda i rozmaryn zalane oliwą aromatyzują ją. Z melisy, rumianku i mięty zaparzymy smaczne i zdrowe herbaty. Mieszanki specjalnie dobranych ziół wykorzystać można do przyrządzania dań z mięs i ryb.

Zioła mają także walory estetyczne. Możemy je uprawiać w mieszkaniach dla ozdoby i wspaniałego zapachu.

Przedstawię tutaj wybrane dziko rosnące rośliny zielarskie, które warto bliżej poznać, choć często uznawane są za wstrętne „zielska”.

Cykoria podróżnik (*Cichorium intybus*) z rodziny astrowatych rośnie na nasypach kolejowych, w rowach wzdłuż asfaltowych dróg i przy polnych drogach (Ryc. 1). Ta atrakcyjna roślina tworzy okazałe kępy wysokie do 1,2 m, z delikatnymi błękitnymi kwiatami, które otwierają się tylko w słońcu. Rzadziej wytwarza kwiaty o równie pięknej białej lub różowej barwie. Kwiatowe koszyczki osadzone są na

szczytach łodyg głównych i w kątach łodyg bocznych lub górnych liści. Cykoria kwitnie od lipca do września. Jest owadopylna i wiatrosiewna. Owocami są odwrotnie jajowate niełupki. W czasie wojen napoleońskich drogą i trudno dostępną kawę zastępowano napojem z uprażonych korzeni cykorii. Dzisiaj też pijemy kawę z cykorią, ponieważ powoduje lepsze



Ryc. 1. Cykoria podróżnik. Fot. M. Olszowska.

przyswajanie wapnia w organizmie, zmniejsza poziom cholesterolu i glukozy we krwi, wzmacnia odporność, przeciwdziała przeziębieniom, jest regulatorem przemiany materii, wspomaga pracę przewodu pokarmowego, działa żółciopędnie i moczopędnie. Pomaga neutralizować wolne rodniki, opóźniając procesy starzenia. Świeże kwiaty i liście tej rośliny można dodawać do sałatek.

Rośliną synantropijną, towarzyszącą człowiekowi, jest farbownik lekarski (*Anchusa officinalis*) z rodziny ogórecznikowatych. Dopiero w drugim roku wytwarza wysoką łodygę (30–90 cm), wzniesioną, prostą i szorstko owłosioną. Liście ma wąskolancetowate lub podługowate, zazwyczaj całobrzegie i, jak łodyga, szorstko owłosione. Dolne liście są długoogonkowe, górne siedzące. Korona kwiatowa jest 5-krotna, zrosłopłatkowa, początkowo czerwono-fioletowa, potem fioletowo-niebieska. Jej płatki mają zaokrąglone szczyty (Ryc. 2). Wewnątrz korony widoczne są osklepki. Roślina kwitnie od maja do października.

Jest owadopylna i miododajna. Owocem farbownika jest pomarszczona rozłupnia. Cała roślina ma właściwości lecznicze. Leczyć nią można zapalenie dziąseł, paradontozę, stany zapalne gardła, oskrzeli i płuc, piersi, różne zapalenia skóry, oparzenia, odleżyny i rany. Pomaga też w leczeniu obrzęków węzłów chłonnych i nieżyłtów przewodu pokarmowego spo-



Ryc. 2. Farbownik lekarski. Fot. M. Olszowska.

wodowanych wrzodami. Stymuluje wzrost komórek tkanki nabłonkowej, kostnej i chrzęstnej. Zewnętrznie ziele stosuje się do okładów, maseczek, płukanek, nasiadówek i lewatyw.

Żmijowiec zwyczajny (*Echium vulgare*) to, podobnie jak farbownik, roślina synantropijna, jednoroczna lub dwuletnia, należąca do rodziny ogórecznikowatych. Rośnie w dużych skupiskach (Ryc. 3). Swoją nazwę zawdzięcza wystającym z korony pręcikom, które przypominają język żmii. Dawniej używano żmijowca jako antidotum przeciw jadowi tego węża. Roślina posiada łodygę wzniesioną, grubą, do wysokości 100 cm pokrytą krótkimi kłującymi włoskami. Liście są lancetowate i szorstko owłosione. Kwitnie od czerwca do października. Liczne kwiatostany typu skrętek wyrastają z kątów liści. Kwiaty najpierw są purpurowe, a później niebieskie. Mają kształt lejkowaty i długość 15–20 mm. Płatki korony są zrosnięte w krótką rurkę rozchylającą się u góry niesymetrycznymi wargami.

Słupek i pręciki wystają z korony. Słupek posiada długą szyjkę z rozdwojonym czerwonym znamieniem i cztery czerwone pręciki. Kielich ma cztery działki. Owocem jest trójkanciasta rozłupnia. Żmijowiec to roślina miododajna, choć trująca. Dawniej używana do leczenia padaczki i jako środek przeciwbólowy. Ma też właściwości przeciwkaszlowe. Składniki tego ziela działają kojąco na układ nerwowy.

50–170 cm, górą krótko owłosioną. Liście są naprzeciwległe, dłoniasto trójdzielne, ale występują też lancetowate, zastrzone, ząbkowane, krótkoogonkowe. Jak wszystkie astrowate sadziec wytwarza kwiatowe koszyczki. Kwiaty są obupłciowe, drobne, cylindryczne, rurkowate. Korona bywa brudno różowa, czasem biała, a kielich ma postać puchu. Koszyczki zebrane są w gęste baldachogrona (Ryc. 4). Sadziec kwitnie



Ryc. 3. Żmijowiec zwyczajny. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 4. Sadziec konopiasty. Fot. M. Olszowska.

Na pachnących kwiatkach sadzica konopiastego (*Eupatorium cannabinum*) z rodziny astrowatych uwijają się motyle, trzmiele, pszczoły i bzygi – aż miło popatrzyć. Roślina posiada prosto wzniesioną, bruzdowaną łodygę, czerwonawą jak u rabarbaru, o wysokości

od lipca do września. Nasiona rozsiewa wiatr. Roślinę stosuje się do leczenia chorób wątroby, śledziony, nerek, pęcherzyka żółciowego i wrzodów. Pomaga także przy zapaleniu pęcherza moczowego, macicy i jajników. Polecany w chorobach reumatycznych

i kobiecych, przeciwdziała zapaleniom stawów i artretyzmowi, leczy przerost prostaty. Ziele jest również używane do leczenia gorączki, kataru, grypy i przeziębienia, zapalenia gardła i oskrzeli. Sądzi się ma właściwości żółciotwórcze, żółciopędne, rozwalniające i immunostymulujące.

Pochodzący z Ameryki Północnej topinambur, czyli słonecznik bulwiasty (*Helianthus tuberosus*) z rodziny astrowatych, zaczyna kwitnąć pod koniec lata i swoimi koszyczkami cieszy nasze oczy nawet do listopada. Może tworzyć duże skupiska. Jest rośliną ozdobną, niewymagającą. Rośnie w różnych



Ryc. 5. Topinambur. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 6. Wrotycz pospolity. Fot. M. Olszowska.

warunkach siedliskowych i często zagraża gatunkom rodzimym. Wytwarza liczne zimotrwałe podziemne bulwy o różnej wielkości. Największe z nich mogą mieć długość 10 cm i grubość 6 cm. Bulwy są jadalne. Ich skórka bywa biała, żółta, kremowa, różowa lub fioletowa. Miąższ jest najczęściej biały lub kremowożółty. Wzniesiona podłużnie bruzdowana łodyga rośliny osiąga nawet 2 m wysokości. Cała łodyga jest szorstko owłosiona, biaława. Górne liście mają podłużny, jajowaty kształt, a rosnące u dołu łodygi są duże (10 cm x 23 cm), sercowate zaokrąglone i szorstko owłosione. Brzeżki liści są piłkowane. Ulistnienie jest naprzeciwległe, tylko w górnej części pędu

Chwastem ruderalnym jest wrotycz pospolity (*Tanacetum vulgare*). To pospolicie występujący gatunek w naszej florze należący do rodziny astrowatych. Występuje licznie na miedzach i przy drogach. Jest okazałą rośliną. Rozrasta się przy pomocy krótkich kłączy w duże kępy do wysokości 1,5 m. Jego liście są duże, pierzastosieczne, skrętoległe. Kwitnie od czerwca do sierpnia.

Kwiaty zebrane są w baldachokształtne kwiatostany składające się ze spłaszczonych koszyczków (Ryc. 6). W koszyczku brzeżne kwiaty są pomarańczowożółte, rurkowe, wyłącznie żeńskie, jednostronnie ścięte, zaś kwiaty wewnętrzne, również rurkowe, są obupłcio-



Ryc. 7. Świerzbnica polna. Fot. M. Olszowska.

skrętoległe. Żółto-złociste kwiaty zebrane są w koszyczki, wyrastające na roślinie w liczbie od 3 do 15. W koszyczku zewnętrzne kwiaty języczkowe są płonne, a płodne są wewnętrzne, drobne kwiaty rurkowe z ciemnożółtymi łatkami (Ryc. 5). Owocem jest niełupka. Najcenniejsze są jadalne bulwy w smaku przypominające karczocha. Zawarte w bulwach składniki obniżają poziom cukru i cholesterolu we krwi oraz regulują ciśnienie. Są pomocne w leczeniu chorób układu pokarmowego, wspomagają odporność. Wykazują także działanie przeciwnowotworowe. Obecnie ziele to stosuje się jako środek do pielęgnacji skóry trądzikowej i do leczenia trudno gojących się ran.

we i nieco jaśniejsze. Roślina ma intensywny, specyficzny zapach odstraszaający owady. Owocem wrotyczu jest niełupka. Roślina potrafi się sama rozsiewać, dlatego wymaga kontroli, aby nie stała się chwastem szkodliwym w uprawach. Dawniej i obecnie gatunek ten wykorzystuje się m. in. do leczenia robaczyc, chorób skórnych, reumatycznych, kobiecych oraz przy stłuczeniach i zwichnięciach. Wykazuje silne działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, łagodzi historię i stany depresyjne.

To pospolite dwuletnie ziele rośnie na obrzeżach lasów, na suchych łąkach, wzgórzach i przydrożach. Mowaoświerzbnicy polnej (*Knautia arvensis*) z rodziny

przewiertniowatych. Roślina posiada podziemne kłączywniesioną rozgałęzioną łodygę (wysokość do 70 cm) pokrytą odstającymi włoskami. Owłosione są też jej pierzastosieczne, naprzeciwległe liście. Kwitnie od lipca do września. Ciekawie zbudowane są kwiaty świerzbnicy, o barwie niebieskofioletowej, czerwonej, czasem białej, zebrane w półkuliste koszyczki (Ryc. 7). Koszyczek zawiera kwiaty obupłciowe oraz jednopłciowe, głównie męskie. Szypułka koszyczków i dno kielicha są owłosione. Kwiaty są przedprątne, zapylane przez motyle i pszczoły. Preparaty z świerzbnicą były wykorzystywane w medycynie ludowej jako mające działanie przeciwzapalne, prze-



Ryc. 8. Krwawnica pospolita. Fot. M. Olszowska.

ciwbólowe, grzybobójcze i przeciwnowotworowe. Regulują poziom cholesterolu we krwi, rozszerzają naczynia wieńcowe zapobiegając dusznicy, działają uspokajająco oraz rozkurczowo. Ziele ma dobroczynny wpływ na wątrobę, odciąża ją i pomaga w jej regeneracji. Wspomaga leczenie kaszlu, zapalenia gardła

i zatok, a także walkę z otyłością. Odwary stosowane są w leczeniu różnych stanów zapalnych skóry.

Krwawnica pospolita (*Lythrum salicaria*) z rodziny krwawnicowatych rośnie na terenach wilgotnych, w rowach, na łąkach, moczarach i nad brzegami wód. Jest mrozoodporna. Łodygę ma wyprostowaną, owłosioną, pojedynczą, z nielicznymi, krótkimi odgałęzieniami, wysoką do 130 cm. Liście są naprzeciwległe lub okółkowe. Dolne są sercowate, a górne wąskie, lancetowate, zastrzone. Krwawnica kwitnie od czerwca do sierpnia. Karminowo-różowe kwiaty zebrane są w gęste, długie do 30 cm kłosowate kwiatostany, które wyrastają na szczycie każdego odgałęzienia łodygi. Rozwijają się stopniowo od dołu łodygi ku górze (Ryc. 8). W kwiecie występuje jeden słupek ze spłaszczonym znamieniem i dwanaście pręcików. Korona kwiatowa ma sześć płatków, a kielich sześć działek. Kwiaty między sobą różnią się długością słupków w stosunku do długości pręcików. Owocem jest pękająca torebka. Krwawnica reguluje we krwi poziom cholesterolu i glukozy. Wykazuje działanie przeciwgorączkowe, przeciwzapalne i rozszerzające naczynia krwionośne. Wspomaga leczenie nadciśnienia i zakrzepicy, zmniejsza ryzyko zawału serca. Stosuje się ją w chorobach jelit, w stanach zapalnych gardła oraz infekcjach oczu. W kosmetyce używana jest do zwalczania łojotoku.

Uważany za uciążliwy chwast chaber bławatek (*Centaurea cyanus*) z rodziny astrowatych to ozdobna i miododajna roślina zielna. Osiąga wysokość 30–90 cm. Łodygę ma rozgałęzioną, słabo ulistnioną, cienką, prostą, pajęczynowato owłosioną. Liście bławatka są szarozielone, szerokości 2–5 mm. Dolne liście są ogonkowe z małymi ząbkami lub pierzastodzielne z 2–3 łatkami, zaś górne są niepodzielone, siedzące, ułożone skrętolegle. Koszyczki kwiatowe o średnicy 2–3 cm zawierają tylko kwiaty rurkowate. Koszyczki wyrastają na szczytach pędów z łuskowatej, podłużnej okrywy (Ryc. 9). Korona posiada 5 rurkowato zrosniętych płatków, najczęściej ciemnobłękitnych, rzadziej czerwonych lub białych. Kwiat posiada jeden słupek dolny oraz 5 pręcików. Owocem jest niełupka. Bławatek kwitnie od maja do września. Roślina wykazuje działanie moczopędne, żółciopędne i przeciwzapalne. Uszczelnia naczynia krwionośne. Zalecany jest przy chorobach nerek i pęcherza moczowego. Zewnętrznie stosuje się go przy trudno gojących się ranach, owrzodzeniach, w stanach zapalnych oczu, grzybicy skóry głowy, trądziku bakteryjnego, łojotoku i w zapaleniu błon śluzowych.

Ciekawym, mniej znanym ziołem jest bylina – mydlnica lekarska (*Saponaria officinalis*) z rodziny goździkowatych. Roślina posiada długie rozgałęzio-



Ryc. 9. Chaber bławatek. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 10. Mydlnica lekarska. Fot. M. Olszowska.

ne kłęczę z korzeniami i prosto wzniesioną, szorstką łodygę rozgałęziającą się dychotomicznie na samym szczycie, wysoką nawet do 80 cm. Eliptyczne, dość długie liście (5–6 cm) są zaostrome, nagie lub nieco owłosione, naprzeciwległe, przy czym górne liście są siedzące, a dolne krótkoogonkowe. Różowe lub białe kwiaty o średnicy ok 2 cm zebrane są w wierzchołkową dwuramienną (Ryc. 10). Wyrastają pęczkami na

wchłanianie trudno przyswajalnych substancji, takich jak żelazo i wapń. Mydlnica stosowana jest do nasiodówek, kąpieli i okładów przy leczeniu chorób kobiecych, chorób reumatycznych i skórnych. Dawniej, kiedy nie znano mydła, używano odwary do mycia i prania. Obecnie mydlnicę używa się do wytwarzania niektórych past do zębów, szamponów i maseczek. W domu odwar możemy wykorzystać do umycia



Ryc. 11. Mniszek lekarski. Fot. M. Olszowska.

długiej szypułce z kątów liści i z wierzchołka łodygi. Przedprątne kwiaty są 5-krotne, na krótkich szypułkach. Płatki korony są wycięte na szczycie. Kielich bywa zielony lub czerwony, owłosiony, walcowaty, z 5 ząbkami. Owocem jest jajowata torebka. Mydlnica kwitnie od czerwca do września. Kwiaty zapylane są przez nocne motyle, a nasiona rozsiewa wiatr. Właściwości lecznicze posiada odwar z kłęczę i korzeni. Powinien być jednak stosowany pod kontrolą lekarza, gdyż jest trujący. Ma działanie wykrztuśne, pomaga w leczeniu zapalenia oskrzeli i tchawicy. Wspomaga też funkcje wydzielnicze żołądka, trzustki i wątroby. Ze względu na zawartość związków o charakterze naturalnych detergentów, emulguje tłuszcze i ułatwia ich trawienie oraz wspomaga

podłogi, do ekologicznego prania ręcznego, w jej odwarze dużo łatwiej wywabić plamę.

Powszechnie znanym ziołem wszechstronnym i bezkonkurencyjnym w działaniu jest mniszek lekarski (*Taraxacum officinale*) z rodziny astrowatych. W zależności od regionu Polski występuje pod różnymi nazwami zwyczajowymi: lwi lub wilczy ząb, dmuchawiec, mlecz, pępawa. Mniszek wytwarza pionowy, walcowaty, długi do 1 m mięsisty korzeń i skróconą podziemną łodygę, z której na wiosnę wyrasta przyziemna rozeta liści i szypułki kwiatowe z koszyczkami. Blaszki liściowe są podługne, owalne, lirowate, lancetowate lub podługnie lancetowate, mniej lub bardziej powcinane. Zróżnicowanie kształtów liści zależy od pory roku. Bezlistne szypułki

są puste w środku, w różnym stopniu owłosione i osiągają od 3 do 40 cm wysokości. Na ich szczycie wyrastają pojedyncze koszyczki o średnicy do 5 cm. W koszyczkach znajdują się wyłącznie obupłciowe żółte kwiaty jęczyczkowe. Kwiaty znajdujące się na obwodzie koszyczka z reguły są dłuższe od środkowych i mają płatki korony zrośnięte w płaski lub rynienkowaty jęczyzek. Pręciki z żółtymi pylnikami są zrośnięte w pierścień. Znamiona słupka wyrastają ponad rurkę korony i mają barwę żółtą do szarej (Ryc. 11). W całej roślinie znajduje się biały, gorzki, piekący sok mleczny. Przedprątne kwiaty zapylane są przez owady. Kwitnienie trwa od kwietnia do sierpnia, z różną intensywnością. Owocem mniszka lekarskiego jest niełupka, która zakończona jest parasolowato rozłożonymi włoskami puchu kielichowego, umożliwiającego rozsiewanie głównie przez wiatr. Odwar i wino z korzenia, sok z liści i syrop z kwiatów stosowane są w schorzeniach związanych z uszkodzeniem wątroby, zmniejszeniem wydzielania żółci, a także podczas rekonwalescencji po przebytym wirusowym zapaleniu wątroby i po zabiegach na drogach żółciowych. Przetwory z mniszka stosuje się przy upośledzeniu czynności kłębuszków nerkowych i przy obrzękach spowodowanych zaburzeniami układu krążenia. Pomocniczo w dnie moczanowej, w reumatyzmie, otyłości, w stanach przedcukrzycowych i w początkach cukrzycy. Ziele mniszka poprawia trawienie, wzmacnia odporność i wspomaga odchudzanie. Preparaty z kwiatów mniszka są używane w leczeniu przewlekłych nieżytów jamy ustnej, gardła i oskrzeli. Jakby tego było mało, mniszek używany jest również zewnętrznie do gojenia uszkodzeń skóry. Okłady ze świeżego soku mlecznego pomagają w pozbyciu się kurzajek i brodawek.

Ziołolecznictwo (fitoterapia) jest jedną z odmian medycyny naturalnej znanej już od tysięcy lat. Najstarsze udowodnione ślady stosowania ziół pojawiają się już w dokumentach babilońskich i asyryjskich. Rośliny lecznicze opisywał Hipokrates i Pliniusz Starszy. Rewolucja przemysłowa oraz rozwój różnych dziedzin nauki przyczyniły się do rozwoju farmakologii. Jednak w ostatnich dziesięcioleciach wykazano szkodliwe działania uboczne wielu leków syntetycznych. To dlatego zaczęliśmy ponownie doceniać zadziwiającą moc roślin leczniczych i korzystać z apteki natury bogatej w ziołowe leki. Ziołolecznictwo przeżywa obecnie renesans. Zioła mają bowiem zbawienny wpływ na zdrowie i samopoczucie człowieka. Leczymy nimi wiele ludzkich schorzeń. Fitoterapia jest wręcz pożądana po zabiegach chemioterapii i radioterapii. Do łask powróciły preparaty galenowe (leki sporządzone z surowców roślinnych) i preparaty ziołowe. Także zabiegi medycyny chińskiej i hinduskiej. Ziołowe preparaty coraz częściej zastępują leki syntetyczne i wspomagają nowoczesne metody terapeutyczne. Z uwagi na rosnącą popularność fitoterapii ekstrakty z ziół są wnikliwie badane przez naukowców. A my bardziej życzliwie patrzmy na przydrożne i łąkowe „zielska”.

mgr Maria Olszowska
e-mail: marjolsz@interia.pl

Bibliografia

1. Leszek Marek Krześniak, *Apteczka ziołowa*, Wydawnictwo Sport i Turystyka, Warszawa 1988.

źródła internetowe:

2. <https://www.ekologia.pl/wiedza/ziola/>
3. <https://www.doz.pl/ziola/>
4. https://www.doz.pl/czytelnia/a14282-Mydlnica_lekarska_zastosowanie_w_kosmetyce_i_nie_tyko

Wszechświat 1911, tom XXX, No.1, str. 9–10

WALKA POROSTÓW

Znane są wszystkim porosty rosnące na drzewach dzikich lub utrzymywanych niestarannie w ogrodach. Odznaczają się one obfitością kształtów i barw. Najpospolitsze, w kształcie skórek żółtych lub szarych, pną się po korze lub też, w postaci małych szaro-sinych krzaczków, zwisają z gałęzi. Szczególnie piękne i wielkie okazy łatwo spotkać można w starych lasach. Niekiedy porosty całkowicie pokrywają gałęzi drzew; zwisające krzaczki dochodzą często długości 3 dm i wyglądają jak długie, sine brody. Eldoradem porostów są jednak góry. Na skalach granitowych, piaskowcowych lub wapiennych spotkać ich można setki w przeciągu jednej przechadzki. Przeważają tam porosty skorupiaste, t.j. ścielące się na podobieństwo skorupki po skale i dokładnie do niej przylegające (rys. 1). Malują one dziko sterczące skały bardzo różnemi, niekiedy jaskrawemi barwami. Do



Ryc. 1. Porost skorupiasty *Lecanora Villarsii*.

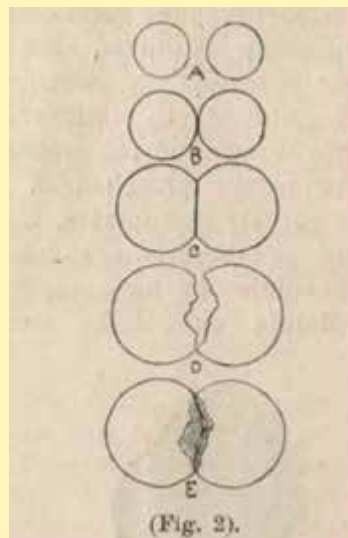
wnętrza skal granitowych przedostają się z trudnością wyłącznie zapomocą małych wyrostków, zwanych chwytnikami. Skorupki tych porostów nie są jednolite lecz składają się z mnóstwa wielokątnych „pólek”, poprzedzielanych wąskimi szczelinami (rys. 1); czyni to wrażenie rysów - skorupka wydaje się popękaną.

Na świeżo obnażonej skale porosty są nieliczne. Powoli ukazują się coraz to nowe osobniki i gatunki, i z czasem skała zostaje pokryta przez nie całkowicie. Wtedy pomiędzy różnemi osobnikami jednego zarówno jak i różnych gatunków rozpoczyna się walka. Mechanizm tej walki (dotąd nieznanym) udało mi się wykryć ubiegłego lata w Tatrach.

Jest on bardzo prosty.

Wyobraźmy sobie dwa osobniki zbliżające się do siebie brzegami. Przypuśćmy, że oba są skorupiaste i jednakowej mniej więcej grubości. Oczywiście,

z chwilą spotkania się brzegów porosty nie będą mogły posuwać się poza punkt zetknięcia (rys. 2, B).



Ryc. 2. Mechanizm walki porostów (schematycznie). Miejsca zakreskowane oznaczają odregenerowane części skorupki.

Każdy z nich natrafi na przeszkodę w osobie swego sąsiada.

Porosty będą się mimo to rozszerzały brzegami wolnemi. Linia graniczna pomiędzy niemi stanie się prostą (rys. 2, C), o ile porosty będą jednakowo silne. Takie wypadki są częste podczas spotykania się z sobą osobników jednego gatunku. W razie spotkania się dwu różnych gatunków, jeden z nich, silniejszy, wrzyna się w ciało słabszego (rys. 2, D, E).

Półka walczących porostów, leżące w pobliżu linii granicznej, rozrastają się znacznie silniej od pozostałych. Rosną na grubość i na szerokość, jakgdyby chciały przerosnąć i zalać przeciwnika. W następstwie tego szczeliny pomiędzy niemi stają się coraz węższe. Podczas deszczów półka te nasiąkają wodą i rozszerzają się, a wtedy uciskają się wzajemnie i rozluźniają. Często można widzieć podczas deszczu skorupki porostów na skalach powydymane w miejscach gdzie biegnie linia graniczna. Rozluźnienie pólek bywa tak znaczne, że lekki wiatr z łatwością wydmuchuje je z miejsca. Wtedy pozostała część skorupki poczyną regenerować część wydmuchniętą. Porost, który szybciej regeneruje utraconą część skorupki, oczywiście z czasem zwycięża, t. j. zajmuje cały teren niegdyś pokryty przez zwyciężonego.

Zwycięscami są też te porosty, których skorupka trudniej się rozluźnia i takie wypadki bodaj że są częstsze od poprzednich. Wogóle zaś opisany wyżej mechanizm walki obserwować można tylko

śród porostów skorupiastych. Jest on tam bardzo pospolity.

Poprzestaję dziś na tej krótkiej wzmiance odkładając na później (do czasu ukończenia swych badań) opis bardziej szczegółowy tej niezmiernie ciekawej choć prostej walki oraz związanych z nią zagadnień.

Edmund Malinowski.

Wszechświat 1911, tom XXX, nr 3, str.39–42
Co wiedzieliśmy 110 lat temu o urodzajności i wyczerpaniu ziemi ornej

ZMĘCZENIE ZIEMI ORNEJ

Dawniejsze teorie urodzajności. Klasyczne pojęcia o użyźnianiu, które od czasów Liebiga były wyznawane przez wszystkich agronomów, pozwalają bez wątpienia na należyte zrozumienie wpływu i działania nawozów, nie mogą jednak wyjaśnić pewnych faktów, które pozostają niewytłumaczone. I może nie przypisano tym faktom tego znaczenia, na jakie zasługują.

Wogóle w nauce zbyt często się zdarza, że zaniedbuje się z umysłu pewne fakty, osłabiające pozornie wykładaną teorię. Jeżeli pod względem pedagogicznym sposób ten jest doskonały, z punktu widzenia nauki jest pożałowania godny. Tak np. ilość pierwiastków „czynnych“: fosforu, potasu, azotu, dostarczanych ziemi w nawozie nie ma wielkiego znaczenia w porównaniu z ilościami tych samych ciał już istniejącymi w ziemi. W warstwie hektara ziemi, mogącej asymilować, istnieje do 5 000 kg kwasu fosforowego i 3 500 kg potasu, w czym niema nic dziwnego, jeżeli przyjmiemy pod uwagę, że korzonki roślin uprawianych dochodzą do głębokości półtora metra. Jakimże więc sposobem dodanie chociażby kilkuset kilogramów na hektar może grunt użyźnić?

Objaśniano tę nieprawidłowość, przypisując częściom składowym nawozu rozpuszczalność, zdolność asymilacyjną daleko większą aniżeli odpowiednim składnikom, zawierającym się już w ziemi. Coprawda nigdy to nie zostało stwierdzone; miało jednak za sobą pozory słuszności, gdyż stosownie do natury swoich związków potas i fosfor mają własności bardzo różnorodne. W ostatnich latach poddano ową hipotezę badaniom doświadczalnym i przekonano się jak była bezpodstawna. Schloesing, uczonego profesor z Conservatoire des Arts et Metiers, wykazał przedewszystkiem, że rośliny doskonale mogą asymilować pożywienie mineralne w srodo-

wiskach nadzwyczaj rozcieńczonych; wystarcza, żeby pewien roztwór zawierał mniej, niż jedną dziesięciomilionową potasu, na przykład, ażeby roślina czerpała z niego całą ilość potasu, jakiej potrzebuje. Otóż na podstawie badania gruntów amerykańskich, przeprowadzonego zapomocą metod nowych, bardzo dokładnych, Milton Whitney twierdzi, że we wszystkich różnorodnych odmianach ziemi znajduje się ciał mineralnych rozpuszczalnych więcej, niż potrzeba do życia roślinom. A zatem nie można dowodzić, że nawozy dostarczają ziemi pierwiastków wyczerpanych przez poprzednie zbiory.

Inne niewytłumaczone zjawisko: praktycy w rolnictwie stwierdzili od dawien dawna, że zmiana uprawy pobudza wzrost roślin. A więc dwie jednakowe rośliny okażą się bardzo „wyczerpującymi”, jeżeli są uprawiane przez kilka lat z rzędu na tym samym gruncie, nie będą zaś „wyczerpywały”, jeżeli po zbiorze jednej z nich przeprowadzi się zbiór drugiej. Faktu tego nie można tłumaczyć brakiem w ziemi pierwiastków mogących być asymilowanymi. Dowodem tego doświadczenia agronomów angielskich, Lawesa i Gilberta, w sławnej fermie w Bothamstedt; przez piętnaście lat z rzędu uprawiano tę samą odmianę ziemniaka na tem samem polu i bez dodawania nawozów; w końcu, po coraz słabszych zbiorach nie otrzymano ich prawie wcale. Czyżby ziemia była wyczerpana? Nie, gdyż siejąc na tej samej ziemi jęczmień, otrzymywano zbiór obfity.

W końcu pewne nowe spostrzeżenia bardziej jeszcze wykazały, jak niewystarczające są objaśnienia teorii klasycznej: w Stanach Zjednoczonych istnieją dziwne grunty, których uprawiać nie można. Jakiegokolwiekbądź natury i w jakiegokolwiek ilości dodawane nawozy nie pomogłyby żadnej roślinie do normalnego wzrostu. Skądże ta dziwna bezpłodność?

Wszystkie te fakty przedstawiały poważną ilość zarzutów dla panujących teoryj. Dodały bodźca do badań, i agronomowie amerykańscy, specjalnie zainteresowani w rozwiązaniu zagadnienia, dostarczyli bardzo ciekawych stwierdzeń, przedstawiających w zupełnie nowem świetle sprawę użyźniania.

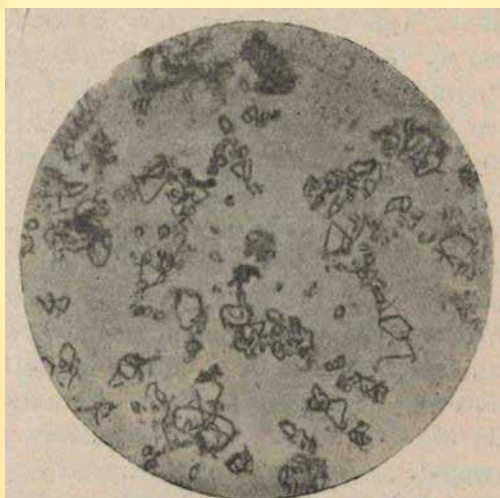
Wydzieliny roślin.

Już na początku zeszłego wieku słynny botanik, A. de Candolle zauważył, że kładąc np. bratek w czysty piasek w przezroczystem naczyniu, widzi się w nocy małe kropelki, sączące się z końców korzonków. Przyszło mu na myśl, że jest to może rodzaj wydzielin; roślina wyrzuca ciała szkodliwe, trujące, pewien osad, utrudniający reakcje życiowe. „Macaire - dodaje ów uczonego - potwierdził na podstawie doświadczeń zauważone fakty; groch, pozostawiony w wodzie, zawierającej ciała poprzednio wydzie-

lone przez korzenie innych jednostek tego samego gatunku, marniej; tymczasem szczepy zbożowe udają się znakomicie w tejże samej wodzie. Te ciekawe spostrzeżenia poszły w niepamięć i zaniechano dalszego ich badania, gdy tymczasem podobne doświadczenia znów zwróciły na nie uwagę i odnaleziono je w dawnych starych wydawnictwach, z których nigdy nie były cytowane. Jansen, naprzykład, zauważył, że zboże pozostawia w miejscach, do których dotarły korzonki, ciała trujące dla roślin tego samego gatunku, ale nie dla innych.

A zatem nowy poważny czynnik wchodzi w grę w sprawie żyzności gruntu: obecność ciał roślinnych trujących, szkodliwych dla pewnych tylko gatunków. W ten sposób można wytłumaczyć znane zjawisko, że przemiana uprawy może dać lepsze rezultaty, aniżeli powtarzanie tej samej uprawy.

Ta obecność ciał trujących wydzielanych przez rośliny zdawała się być tak dobitnie dowiedziona, że już w roku 1903 Milton Whitney w swym słynnym odczycie powiedział rolnikom Marylandu: „Nie mogliśmy jeszcze oddzielić tych trucizn, ale mam nadzieję, że niezadługo będę mógł stwierdzić ich obecność”. Ów zapal zupełnie amerykański, do którego nas nie przyzwyczaili uczeni europejscy, został nader surowo osądzony przez stronników teorii klasycznych, a może nawet obudził nieufność do badań amerykańskich. Uczony ten nie bał się przepowiadać, co jest oczywiście pewną nieostrożnością. Dziś jednak przepowiednia się spełniła i agronomowie Washingtonu mogą być dumni. Schreiner i Shorey stwierdzili obecność w ziemi ciał organicznych złożonych, ale dobrze określonych: agosterolu, soli kwasu karboksylowego dwuhydroksystearynowego, którą udało im się wydzielić i porównać kształt jej kryształów, zaobserwowany w mikroskopie (fig. 1)



Ryc. 1. Jedna z trucizn ziemi (kryształy agosterolu wydobyte z ziemi).

z kryształkami otrzymanymi na drodze syntetycznej. Ciała te posiadają dużo własności charakterystycznych dla trucizn: ich roztwory są tem mniej szkodliwe dla roślinności im bardziej są rozcieńczone. Doświadczenia powtórzone w najrozmaitszych warunkach i na wielu gatunkach roślin i doprowadziły zawsze do twierdzących wyników.

Zawdzięczamy ciekawe próby amerykańskim agronomom z Bureau of Soils: uprawiali oni w doniczkach zboże, które ścięli po sześciu tygodniach jego wzrastania. Zboże natychmiast znów zasiane w tej samej ziemi dało w tym samym przeciągu czasu zbiór o połowę mniejszy, niezależnie od tego, czy dodawano czy nie ilość ciała mineralnego, użytą przez zbiór pierwszy. Jeżeli zaś dodano do ziemi po drugim zasianiu cały zbiór pierwszy, lub też podlewano wodą z nawozu, urodzajność się utrzymuje; fosfor lub potaż z nawozów nie są więc konieczne użyźniającymi. Wydzieliny trujące roślin mogą być osłabione przez pewne ciała organiczne.

Co do gruntów nieurodzajnych, o których mówiliśmy, zrobiono z nich wyciągi wodne, w których uprawiano zboże. W czystym płynie bardzo mało rozwijają się korzenie. Przeciwnie zaś w płynie rozcieńczonym wzrost roślin jest znacznie bujniejszy i wzrasta w stosunku proporcjonalnym do stopnia rozcieńczenia: można zatem wnioskować, że urodzajność nie zależy od ilości ciał mineralnych, lecz od ilości produktów trujących.

A zatem ziemia „nieurodzajna” nie jest wyczerpana, jak twierdzono, jej bogactwo w pierwiastki mineralne jest niewyczerpane; jej składniki, jak to wykazali Delage i Lagatu i Schloesing, stopniowo ciągle się rozpuszczają w ilości dostatecznej. Nie, ziemia nieurodzajna jest poprostu „zmęczona”. Podobnie i w najwyższych organizmach drabiny biologicznej, życie nagromadza odpadki i trucizny, które trzeba usunąć, zniszczyć. Ziemia tak jak człowiek odzyskuje w spoczynku nowe siły. Porównanie to choć śmiałe, nie jest nowe; już sławny Berthelot powiedział o ziemi, że jest to „żywy organizm”.

Poza tem, że wyjaśniają dokładniej działanie zwykłych nawozów, nowe teorie pozwalają przewidzieć możliwość zastąpienia ich środkami użyźniającymi daleko silniejszymi i lepszymi. Czy wobec tego, że toksyny ziemi zmęczonej istnieją w niej w nieskończenie małych ilościach, nie możnaby zastąpić potężnych ilości nawozów małą ilością ciał czynniejszych? Czy nie możnaby unicestwić działania zgubnego wydzielin przez „antytoksyny” organiczne? Chociaż wyjaśnienia, jakie otrzymujemy co do rozlicznych prób wykonanych w ostatnich latach są często niepewne i sprzeczne, jest

to nieuniknione wobec ich zupełnej nowości, a w każdym razie można przewidzieć niezaprzeczoną możliwość używania nowych środków użyźniających, których działanie potwierdza znakomicie nowe teorie użyźniania.

Wiemy, że we wszystkich funkcjach życiowych syntezy, nieustannie wytwarzane w zjawiskach odżywiania, wywołane są przez dyastazy. Otóż, doświadczenia Gabryela Bertranda, Fribota i innych wykazały, że najważniejsze z tych dyastaz, utrwalające tlen, mogą znacznie zwiększyć swoją własność pochłaniania tlenu w razie obecności pewnych pierwiastków: manganu, magnezu. Następnie, trucizny ziemne dosyć łatwo się utleniają; różne czynności rolnicze, jak oranie, bronowanie mają właśnie na celu przewietrzenie ziemi, które wywołuje utlenianie toksyn gruntu. Zdaje się, że dodając do ziemi manganu, lub magnezu można ją uzdrowotnić. Istotnie, użycie pomiędzy innymi solami tego rodzaju, siarczynu manganu dało agronomom japońskim Aso i Nagaoka w uprawie ryżu znaczne powiększenie wydajności. Przeprowadzono później doświadczenia we wszystkich krajach z różnymi uprawami, jak ze zbożem, z burakami, z ziemniakami i wiele z pomiędzy nich dało wyniki zadowalające. Skądinąd mikroby mnożące się w ziemi mogą oczywiście przez liczne reakcje chemiczne, wynikające z ich życia, mieć duży wpływ na wydzieliny roślin. Być może, że w razie wegetacji naturalnej, uzdrawiającej ziemię, toksyny zostają zniszczone równie dobrze, a zapewne nawet prędzej przez mikroby jak przez rośliny wyższego rzędu. A zatem, czy nie możnaby użyźniać ziemi, dodając do niej kultury mikrobów, tak jak zwierzę czynimy odpornym na pewne choroby, wstrzykując mu surowicę bogatą w przeciwciała? Użycie mikrobów „azotujących”, które zachwalano, bez wielkiego zresztą powodzenia, zdaje się stawać praktycznym. Bottomley w Anglii i Stoklasa w Czechach otrzymali niedawno bardzo ciekawe rezultaty, siejąc w ziemi kultury mikrobów. Nie przecząc, że mikroby te

działają głównie przez utrwalanie azotu powietrza, lub też doprowadzanie ciał organicznych azotowych do stanu gotowego do asymilacji (zamiana w azotany), można przypuszczać, że ich wpływ na wydzieliny musi być w związku z ich wpływem na azot. Nowe badania na tem polu pozwolą pewno niezadługo ostatecznie określić ich rolę i sposób zastosowywania.

Ciekawe jest stwierdzenie, że pomimo udoskonaleń zaprowadzonych od pięćdziesięciu lat w praktyce rolniczej, urzeczywistnione postępy są zapewne tylko wstępem do daleko znaczniejszych przemian. Słynny chemik angielski, Crookes, twierdził w jednym ze swych odczytów wszechświatowej sławy, że można przewidzieć niedalekie czasy, kiedy wszystkie ziemie uprawiane nie dostarczą dosyć zboża dla wyżywienia ciągle wzrastającej ludności. Nie zwrócił uwagi - zapomnienie nie do darowania u uczonego tej miary - na postępy, jakie w agronomii bezwarunkowo można przeprowadzić. Ziemia pomału zdradza nam swoje tajemnice; nadejdzie chwila, kiedy poznamy je dostatecznie, aby zdobyć bez wysiłku bogactwa, jakie zawiera, a których może się nawet nie spodziewamy.

Według B. Bousseta
streszcz. przez H. G.

Teksty wybrała i przygotowała Maria Śmiałowska. Pomoc techniczna Monika Szczerba-Kolasa.



ŚCIEŻKA PRZYRODNICZA IM. PROF. WŁADYSŁAWA SZAFERA W RZESZOWIE

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Ścieżka przyrodnicza im. Prof. Władysława Szafera rozpoczyna się przy ul. Targowej, niedaleko dworca w Rzeszowie, biegnie wzdłuż brzegu Wisłoka na trasie około 6 km (Ryc. 1). Przebywając w Rzeszowie tego lata w okresie największych upałów, zesłam z centrum miasta nad brzeg Wisłoka, aby nacieszyć się przyrodą oraz odrobiną chłodu. Na ścieżkę weszłam na drugim przystanku (wszystkich przystanków jest dziewięć), gdzie przywitała mnie kolorowa tablica informacyjna. Dowiedziałam się z niej kilka słów o Profesorze Szaferze. Na tablicy przytoczono słowa profesora: „Najgroźniejszym wrogiem przyrody jest ludzka głupota i bezmyślność. Nigdy nie złożę broni i nigdy nie odłożę pióra by ratować polską przyrodę.”



Ryc. 1. Brzeg Wisłoka na obszarze ścieżki przyrodniczej im. Prof. Władysława Szafera w Rzeszowie. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

Kim był Profesor Szafer? Władysław Szafer (1886–1970) to sławny polski botanik i Profesor UJ, ale również dyrektor krakowskiego Ogrodu Botanicznego. W okresie II wojny światowej rektor tajnego Uniwersytetu (UJ). Po wojnie twórca obecnego

Instytutu Botaniki Polskiej Akademii Nauk. Był między innymi twórcą parków narodowych w Polsce oraz pomysłodawcą odtworzenia populacji żubra w Puszczy Białowieskiej. Wsławił się jako zdecydowany obrońca przyrody. Chętnych do zgłębienia



Ryc. 2. Kaczki na brzegu Wisłoka – na kładce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 3. Kaczki na brzegu Wisłoka. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

biografii Profesora zachęcam do przeczytania licznych anegdot, publikacji książkowych oraz tych dostępnych w Internecie, a poświęconych jego osobie.

Na terenie ścieżki spotkamy wiele gatunków ptaków, nie tylko tych tzw. miejskich, ale również dzikich. Wchodząc na ścieżkę jeszcze w obrębie ściślego centrum miasta (pierwsze przystanki) możemy zaobserwować ptactwo typowe dla miast, a więc gołębie, sroki, kosy czy gawrona. Dostrzeżemy też pojedyncze kaczki i łabędzie pływające wzdłuż brzegu Wisłoka. W miarę przebytej drogi przekonamy się jednak, że jest to tylko preludium, gdyż na obszarze ścieżki znajdują się liczne tereny lęgowe dzikiego ptactwa. Dla kogoś, kto odwiedza ścieżkę po raz pierwszy, zaskakującym okaże się zachowanie kaczek, które wygrzewają się na kładkach czy trawnikach zupełnie nie zwracając uwagi na spacerujących ludzi (Ryc. 2 i Ryc. 3). Ptactwo czuje się tutaj dobrze, gdyż teren ten należy do chronionego obszaru „Natura 2000”. Jak informuje tablica przystanku szóstego, rzeka Wisłok na odcinku od zapory „Besko” w Sieniawie do ujęcia wody WSK w Rzeszowie należy do obszaru „Natura 2000” pod nazwą „Wisłok Środkowy z Dopływami.” Chronione są tutaj nie tylko ptaki, ale i zwierzęta oraz ryby. Zobaczyć tu można ponad 200 gatunków ptaków. Należą do nich m.in. mewa białogłowa (*Larus cachinnans*), łabędź niemy (*Cygnus olor*), trzciniak (*Acrocephalus arundinaceus*), kaczka krzyżówka (*Anas platyrhynchos*), którą mogłam podziwiać, cyranka (*Spatula querquedula*) i wiele innych. Bardzo przyjemnie jest poudawać przez chwilę ornitologa, „bezwysiłkowo” obserwując łabędzie w ich naturalnych gniazdach lęgowych.

Podglądając zza zarośli można dostrzec pary łabędzie pływające razem po wodach Wisłoka oraz wylegujące się w naturalnych lęgówiskach zbudowanych na obrzeżach niezarośniętej tafli wody. Łabędzie, nieświadome ciekawskiego spojrzenia, układają sobie pióra, przytulają się do siebie ocierając długimi szypkami lub po prostu odpoczywają chowając głowę pod skrzydło.

Na obszarze kolejnych kilku kilometrów przyroda brzegu Wisłoka ulega niesamowitej metamorfozie. Zwykły brzeg rzeki ze ścieżkami spacerowymi – w okolicy małej elektrowni wodnej – przeobraża się stopniowo w coraz bardziej dzikie tereny przecięte jedynie alejką spacerową lub rowerową (Ryc. 4). Dostrzeżemy tu liczne gatunki roślin bytujące na obszarach podmokłych. Jedną z nich jest pałka szerokolistna (*Typha latifolia*), znana pod potoczną nazwą pałki wodnej, będąca gatunkiem pospolitym, obrastającym akweny wodne (Ryc. 5). Jednakże gdy ją dostrzeżemy, mamy wrażenie, że jesteśmy na wakacjach, daje nam ona poczucie wypoczynku – może poprzez wrażenia słuchowe, szumiąc na wietrze. Równocześnie jest doskonałym schronieniem dla ptactwa wodnego i licznych gatunków owadów. Liście pałki wodnej stosowane są powszechnie do wyplatania m.in. koszy czy siedzisk. Ciemną zieleń pałki wodnej rozjaśnia fiolet kłosów kwiatowych krwawnicy pospolitej (*Lythrum salicaria* L.). Krwawnica kwitnie od czerwca do sierpnia, stąd miałam okazję zaobserwować jej kwiaty (Ryc. 5). Jako roślina miododajna przyciąga wiele owadów, w tym trzmiele i motyle. Kwiaty zebrane są w około 30-centymetrowe kłosy mieniające się barwą, za to liście są niepo-



Ryc. 4. Ścieżka spacerowa i kaczki nad brzegiem Wisłoka. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 5. Pałka szerokolistna (*Typha latifolia*) oraz Krwawnica pospolita (*Lythrum salicaria* L.) na brzegu Wiśłoka. Fot. K. Stachowicz.

zorne, wąskie, lancetowate. Krwawnica jest nam znana głównie z ogrodów łąkowych, miododajnych, stąd w tym otoczeniu wzbudza niejako zdziwienie, a przecież jest to jej naturalne środowisko. Uwagę przykuwają również zielone „pola” pływające po powierzchni rzeki. Niestety o tej porze roku nie dane mi było zaobserwować ich kwiatów, jednak liście tworzyły błyszczące dywany wodne, ciesząc wzrok (Ryc. 6). Światło słoneczne odbijające się od ich powierzchni było wręcz oślepiające. Do roślinności tego terenu zaliczają się nie tylko hydrofity, rośliny bagienne, ale także rośliny wilgociolubne, leśne oraz łąkowe. Możemy tu spotkać m.in. przepiękne trawy (Ryc. 7), bodziszka łąkowego (*Geranium pratense* L.) (Ryc. 8) oraz barszcz zwyczajny (*Heracleum sphondylium* L.) (Ryc. 9). To właśnie od tej roślinki rozpoczęło się „kiszzenie barszczu” w Polsce, gdyż uważana była za zioło lecznicze o właściwościach ściągających i przeciwzapalnych; przepis przeszedł do lamusa, zaś nazwa pozostała. Oprócz przyrody „dzikiej” w obrębie terenu znajduje się wiele miejsc stworzonych ręką człowieka – architekta krajobrazu. Miejsca dekoracyjne, parkowe, sprzyjające spacerom, tworzą



Ryc. 6. Hydrofity Wiśłoka. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 7. Trawy na ścieżce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 8. Bodziszek łąkowy (*Geranium pratense* L.) na ścieżce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 9. Barszcz zwyczajny (*Heracleum sphondylium* L.) na ścieżce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.



Ryc. 10. Pomnik przyrody na ścieżce – Topola szara (*Populus canescens*). Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

m.in. świerki, sosny, cisy oraz trawy ozdobne, które przeżywają swój renesans w Polsce.

Na obszarze ścieżki znajdują się liczne pomniki przyrody. Tablica informacyjna przystanku piątego głosi: „Pomnikami przyrody (zgodnie z ustawą o ochronie przyrody) są pojedyncze twory przyrody żywej i nieożywionej lub ich skupiska o szczególnej wartości przyrodniczej, naukowej, kulturowej, historycznej lub krajobrazowej oraz odznaczające się indywidualnymi cechami, wyróżniającymi je wśród innych tworów, okazałych rozmiarów drzewa, krzewy gatunków rodzimych lub obcych, źródła, wodospady, wywierzyska, skałki, jary, glazy narzutowe oraz jaskinie. Formalnie na terenie Rzeszowa istnieją 44 pomniki przyrody, w tym trzy w obrębie ścieżki przyrodniczej. Jest to grupa dębów szypułkowych na Lisiej Górze, jeszcze do niedawna licząca 10 drzew (wybranych z ponad 50). Pozostałe pomniki to 2 wiąz szypułkowe rosnące pomiędzy przystankami 1 i 2 na ul. Spytka Ligęzy i Szpitalnej.” „Lisia Góra”, przytoczona na powyższej tablicy, to teren przystanku siódmego. Stanowi rezerwat przyrody, relikw Puszcy Sandomierskiej na terenie zalewowym i nad zalewowym Wisłoka, o powierzchni około 8 ha. Drzewostan rezerwatu stanowią, oprócz wspomnianego



Ryc. 11. Edukacyjny owocowy sad miejski na ścieżce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

Dębu szypułkowego, m.in. graby i jesion wyniosły. Udało mi się sfotografować topolę szarą (*Populus canescens*), na korze której widnieje odznaka pomnika przyrody (Ryc. 10). Obwód drzewa dochodzi do

skosztować owoce, a nawet zabrać ze sobą troszkę. Spośród owoców sadu należy wymienić jabłonie kilku odmian, grusze, śliwy, pigwę, aronię, agrest. Ponadto sad ofiaruje odpoczynek od upału; pod rozłożystymi



Ryc. 12. Tablica informacyjna edukacyjnego sadu na ścieżce. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

pięciu metrów, wysokość to około 30 metrów. Drzewo znajduje się na bulwarach spacerowych ścieżki. Zaobserwowanego przeze mnie okaz nie ma wśród pomników przyrody wymienionych na tablicy informacyjnej, co świadczy o tym, iż ścieżka ulega rozwojowi (założona została w roku 1999), dochodzą nowe okazy zaliczane do pomników przyrody oraz nowe atrakcje przyrodnicze.

Sad owocowy to największe zaskoczenie na ścieżce (Ryc. 11 i 12). Można przez nieuwagę przejść obok niego alejką spacerową. Na szczęście ten niezwykle zakątek przekuł moje spojrzenie i weszłam w jego obszar. Usiadłam pod rozłożystą jabłonią i przeniosłam się w czasie do mojego dzieciństwa u babci. Sad pełni funkcje edukacyjne, można wchodzić na jego obszar, a nawet zrywać owoce. Tabliczki informacyjne przy każdym drzewku i krzewie głoszą jaki gatunek owoców znajduje się na okazy oraz zapraszają, aby

drzewami można się schronić w cieniu, wyraźnie czując obniżenie temperatury o kilka stopni.

Kilka słów na zakończenie

W upalne dni, gdy nie mamy czasu na podróż, warto pospacerować po terenach zielonych miast, chociażby po to, aby odpocząć od upałów doskwierających nam w zabetonowanych centrach. Centrum Rzeszowa proponuje spacer wzdłuż brzegu Wisłoka, gdzie można odetchnąć przebywając na łonie „dzikiej” przyrody, czy skorzystać z cienia „wiejskiego” sadu. Ścieżka jest tak zaplanowana, aby pokazać przyrodę Wisłoka w jej naturalnym kształcie. Rozpoczynamy spacer zwykłym brzegiem rzeki i nagle jak za dotknięciem czarodziejskiej różdżki znajdujemy się w „krajnie jezior i bagien”. Wrażenie jest nieprzeciętne. Teren ten proponuje nie tylko spacer wśród zieleni, ale również wiele atrakcji rekreacyjno-spor-

towych, takich jak np. pływanie kajakami czy rowerami wodnymi, a wszystko to wśród stad buszujących kaczek. O odpowiedniej porze roku można tu zdobyć

kilometra specjalne tabliczki informują nas, na którym kilometrze trasy się znajdujemy – co może być bardzo przydatne w trakcie spaceru z małymi dziećmi.



Ryc. 13. Widok z brzegu Wisłoka, leżanka drewniana. Fot. K. Stachowicz, lipiec 2021 r.

licencję sternika. Dzieci na obszarze ścieżki znajdują atrakcje w postaci mini pola golfowego, liczne place zabaw oraz linki zjazdowe. Ponadto regularnie co pół

Liczne ławeczki i drewniane leżanki pozwalają odpocząć lub poopalać się nad brzegiem Wisłoka (Ryc. 13).

Katarzyna Stachowicz,

e-mail: stachow@if-pan.krakow.pl

Bibliografia:

1. Strojny, W. Ed.: Kaszak, A., Wajszczyk, K., 1986. Nasze zwierzęta. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne. Warszawa, Wydanie II.

Źródła internetowe:

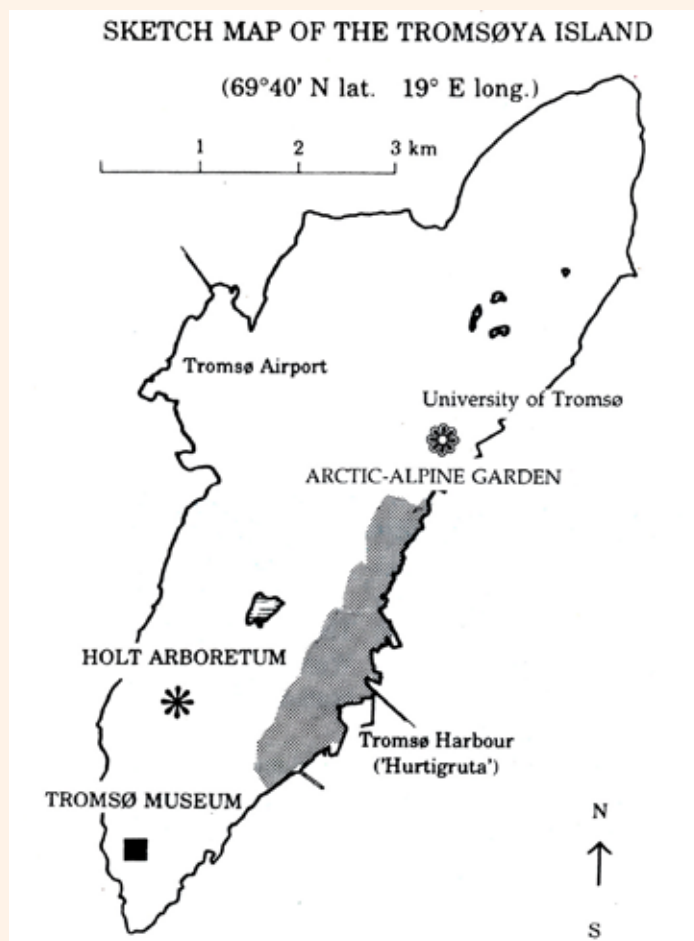
2. <https://www.wikipedia.pl>
3. <https://www.erzeszow.pl/pl/676-szlaki-i-sciezki-turystyczne-i-historyczne/13176-sciezka-przyrodnicza-im-prof-dra-wladyslawa-szafera.html>

TROMSØ I UNIWERSYTET ZA KOŁEM PODBIEGUNOWYM (NORWEGIA)

Janina Dąbrowska (Wrocław)

Szare niebo, niskie chmury i deszczowo śnieżna zawierucha – tak wyglądał świat, gdy opuściliśmy samolot na lotnisku w Tromsø, pod koniec lipca 1995 roku.

Tromsø to miasto uniwersyteckie za Kołem Podbiegunowym, między 68° i 70° szer. płn. na wyspie Tromsøya (Ryc. 1), w prowincji Troms. W owym czasie liczyło ono 55 000 mieszkańców. Jest jednym z kilku miast norweskich wyznaczonych do organizowania w nich konferencji międzynarodowych. Licznie się one tam odbywają w miesiącach wakacyjnych, w pięknych nowych budynkach Uniwersytetu, jasnych i przestronnych.



Ryc. 1. Wyspa Tromsøya i Tromsø [3].

W dniach 29 VII do 2 VIII 1995 roku miało tam miejsce międzynarodowe VI Sympozjum IOPB (International Organization of Plant Biosystematics), w którym brało udział także kilkoro polskich botaników, w tym autorka tych wspomnień. Tematyka sympozjum dotyczyła roślin arktycznych i alpejskich, omawianych w ośmiu sesjach oraz w sesji plakatowej, na której autorka przedstawiła plakat na temat obserwacji klonów krwawnika pt.: Observations of clones of *A. millefolium* L. ssp. *millefolium* and ssp. *sudetica* (Opiz) Weiss, *A. pannonica* Scheele and *A. millefolium* L.s.l, cultivated in different and distant localities (NE and SW Poland).

Krajobrazy, białe noce (21 V – 23 VII), czyste powietrze, intensywność barwy kwiatów, domki tonące w kwiatkach, rezerwat na górze Fløya (Ryc. 2–5), lasy

brzozowe, muzea, wiszące w oknach ozdoby, ogród botaniczny, mosty i tunele, schludność i porządek otoczenia (Ryc. 12) – wszystko to zostało w pamięci. Nawet bilet autobusowy, wydany z okazji 200-lecia miasta (1794–1994) był tak atrakcyjny, że też niezapomniany (Ryc. 6). A Zatoka Telegrafu! Trudno było wzrok oderwać od różnorodności kamieni i glonów na rozległym brzegu Zatoki (Ryc. 7).

A Muzeum Polarne pełne wspomnień! Mieści się ono w starym, drewnianym domu nad fiordem (Ryc. 8–9). W swych ekspozycjach, przy pomocy fotografii i wiernych rekonstrukcji, przedstawia dzieje handlu, przemysłu i nauki w tym regionie na przestrzeni wieków [1]. Ekspozycje związane z dawnymi i sławnymi wyprawami polarnymi budzą szczególne zainteresowanie wszystkich zwiedzających. Atmosfera tego



Ryc. 2. Tromsø. Rezerwat na górze Fløya, cel pierwszej wycieczki uczestników Sympozjum, którego temat brzmiał: Variation and Evolution in arctic and alpine plants. *Pedicularis* sp. (półpaśóżyt z rodziny Scrophulariaceae). Fot. autorka, 31 VII 1995 r.

Muzeum sprawia, że w ogóle nie chce się z niego wychodzić. Na szczęście na miejscu są w sprzedaży przepiękne wydawnictwa na tematy polarne. W pamięci pozostaje też olbrzymia, przejmująca fotografia portu w Tromsø, gdy rzesze mieszkańców oczekiwały na powrót Roalda Amundsena...

Tromsø było miejscem startu wielu polarnych ekspedycji, w tym tak znanych badaczy, jak Nansen, Amundsen, Nobile i Andree, stając się "Bramą do Arktyki". W najstarszej części miasta znajduje się pomnik Amundsena (Ryc. 10), który rozślawił imię swojego kraju, docierając w roku 1911 po raz pierwszy do Bieguna Południowego. Umieścił tam flagę norweską, której jeszcze przed paru laty zabraniał używać na arenie międzynarodowej król szwedzki Oskar. Amundsen zasłynął nie tylko jako badacz polarny. Jego śmierć na pokładzie hydroplanu lecącego na poszukiwanie rozbitków "Italii" świadczy, że nie był tylko poszukiwaczem przygód.

Oto ważniejsze daty w historii Tromsø:

Dane archeologiczne o osadnictwie pochodzą sprzed 9000 lat [5]

- 1250 – Wzniesiono pierwszy kościół [2]
- 1794 – Tromsø uzyskało prawa miejskie [1]
- 1840 – 1880 – Okres rozwoju. Centrum administracyjne, handlowe, edukacyjne. Budowa stoczni, muzeum (1872). Muzeum to aktualnie należy do Uniwersytetu, jest jednym z 60 regionalnych muzeów Norwegii Północnej. Reprezentowane



Ryc. 3. Tromsø. Rezerwat na górze Fløya. Siódmaczek (*Trientalis* sp. z rodziny Primulaceae). Fot. autorka, 31 VII 1995 r.

są w nich różne dziedziny, a główne zadania koncentrują się wokół naukowych problemów Arktyki. Muzealnictwo norweskie jest wysoko cenione w świecie.

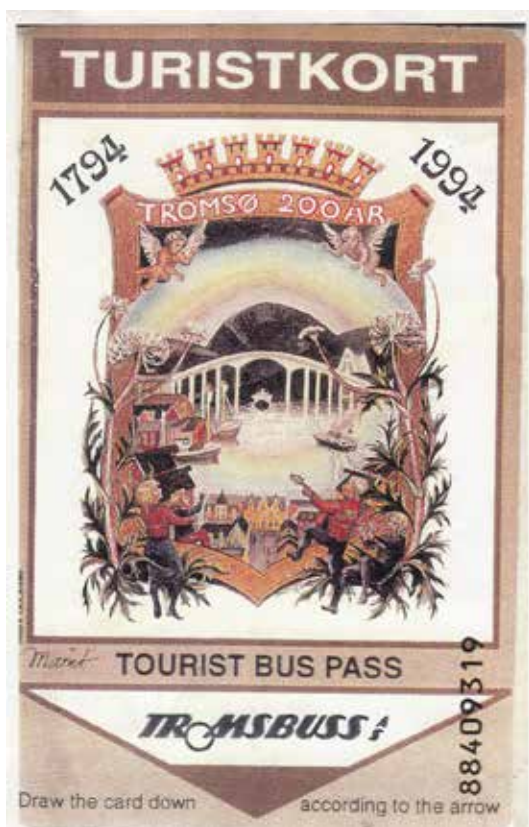


Ryc. 4. Tromsø. Rezerwat na górze Fløya. Jedna z najpiękniejszych roślin kwitnących w tym czasie, *Cornus suecica* (dereń szwedzki z rodziny Cornaceae). Fot. autorka, 31 VII 1995 r.

- 1850–1930 – Ekspedycje badawcze (Amundsen i Nobile). Tromsø ”Bramą do Arktyki”.
- 1960 – Budowa mostu łączącego wyspę z lądem. W roku 1960 był to najdłuższy most w północnej Europie, 1036 m długości, wysokość 38 m [6]
- 1964 – Budowa portu lotniczego.
- 1972 – Otwarcie Uniwersytetu w Tromsø, najbardziej północnego na świecie (Ryc.11). Od początku lat 80. XX w. imigranci i studenci z innych krajów przybywali do Tromsø. Należeli do ponad 100 narodowości.
- 1988 – Budowa podmorskiego tunelu.
- 1988 – Tromsø jest jednym z kilku miast Norwegii wybranych jako miejsce organizowania konferencji międzynarodowych.
- 1989 – Planetarium Zorzy Polarnej. Od połowy czerwca do połowy sierpnia przez cały dzień odbywają się seanse filmowe dotyczące zorzy polarnej i białych nocy [1, str. 191].
- 1994 – Uroczyste obchody 200. lat miasta Tromsø.
- 1994 – Tunel podmorski między lądem a wyspą Tromsøya. W XIX wieku Tromsø było bardzo bogatym miastem, a to z powodu handlu z nie tak odległą Rosją. Z Tromsø do granicznego miasta Kirkenes, przy granicy rosyjskiej, samolotem leci się nieco ponad godzinę.



Ryc. 5. Tromsø. Rezerwat na górze Fløya. Porosty naskalne barwy pomarańczowej (były też barwy żółtej). Zdaniem lichenologów, obie te barwy świadczą o tym, że w podłożu jest fosfor. Fot. autorka.



Ryc. 6. Tromsø. Turystyczny bilet autobusowy, upamiętniający dwusetną rocznicę istnienia miasta, obchodzoną w roku 1994. Z tej okazji wybudowano Katedrę Polarną, której biała sylwetka widoczna jest po prawej stronie mostu. Rycina przedstawia także okazałe rośliny *Hieracium laciniatum*, pospolite w całym mieście (Ryc. 6A).



Ryc. 6a. Tromsø. *Hieracium laciniatum* (z rodziny baldaszkowatych *Umbelliferae*), pospolite w Tromsø i nad fiordem oraz w innych miejscach północnej Norwegii. Może dochodzić do 3–4 m wysokości i 3–4 cm średnicy pędu. Przypuszcza się, że pojawił się tam w latach 1850–1860, może przybył z Rosji. Krzyżuje się z innymi taksonami. Fot. autorka, 31 VII 1995 r.

Jak doszło do utworzenia Uniwersytetu w Tromsø? Oto kolejność wydarzeń [4]:

- 1918 – A.H. Meyer, polityk i przemysłowiec, proponuje utworzenie Uniwersytetu w Tromsø
- 1968 – Norweski Parlament uchwała utworzenie Uniwersytetu w Tromsø
- 1972 – Król Olaf V otwiera Uniwersytet w Tromsø (Ryc. 11)
- 1978 – 1988 – Powstaje kampus Breivica – zespół budynków uniwersytetu.
- 1994 – Liczba pracowników Uniwersytetu wynosi 1100 (połowa to nauczyciele akademicy)
- Liczba studentów w latach 1984 – 1994 wzrasta od 2001 do 6500 [4]. Uniwersytet w Tromsø jest Uniwersytetem państwowym.

W Uniwersytecie tym pod koniec XX w. było 6 wydziałów: Prawa, Nauk Przyrodniczych, Lekarski, Socjologii, Humanistyczny i Rybactwa. Uniwersytet wtedy liczył 6500 studentów, z czego 520 pochodziło z ponad 60 krajów. Celem tej Uczelni jest, aby spośród studentów ci spoza Norwegii stanowili 10%. Wielu pracowników tego Uniwersytetu współpracuje z Uniwersytetami w Afryce, Azji i Ameryce Łacińskiej.

Na Uniwersytecie istnieje również Centrum Studiów nad Saami (niepoprawnie nazywanych Lapończykami). W liczbie ok. 40 000 zamieszkują oni najbardziej północne tereny Norwegii, Szwecji, Finlandii i Rosji, należą do najstarszych ludów Europy.

W jakiej harmonii są z naturą, może świadczyć to, że język Saamów ma 90 terminów dla opisania różnych gatunków śniegu, lecz brak w nim słowa na określenie wojny!

Saamowie zdołali zachować własną kulturę i tożsamość narodową we współczesnej Skandynawii. Po katastrofie nuklearnej w Czarnobylu, w 1986

innych dziedzin kultury. Coraz większą popularność zyskuje sztuka i rzemiosło ludowe.

Aktualnie Tromsø to centrum edukacyjne, handlowe i administracyjne, z nowoczesnym przemysłem rybnym. Reprezentowane są tu także takie dziedziny, jak technologia komputerowa i biotechnologia.



Ryc. 7. Tromsø. Na brzegu Zatoki Telegrafu zwraca uwagę ogromna różnorodność kamieni. Do niektórych przytwierdzone są morskizyny (*Fucus* sp.) tak mocno, że trudno je oderwać. Fot. autorka.



Ryc. 8. Tromsø. Muzeum Polarne. Fot. autorka.

roku, skażone tam zostały porosty (zimowy pokarm reniferów), mięso reniferów i ryb, jagody i grzyby, co stało się dla Saamów katastrofą ekonomiczną. Z powodu konieczności ograniczenia roli reniferów w życiu Saamów po Czarnobylu, nastąpił rozwój



Ryc. 9. Tromsø. Bilet do Muzeum Polarne.

Na marginesie tych wspomnień uznać trzeba, że daleka północ Norwegii jest fascynująca i zachęca do odwiedzenia. Tromsø jako węzeł komunikacyjny morski i lądowy stanowi ośrodek turystyczny [1].

Jak informują przewodniki, wiosna i jesień, to najlepsze pory roku, także ze względu na warunki klimatyczne, do podziwiania "Top of Norway". The Norwegian Mountain Touring Association (Norweskie Stowarzyszenie Turystyki Górskiej) od roku



Ryc. 10. Tromsø. Pomnik Roalda Amundsena. Fot. autorka.



Ryc. 11. Godłem Uniwersytetu w Tromsø są dwa kruki lecące w przeciwnym kierunku. Odin, główna postać mitologii nordyckiej, wysłał je w świat po wiadomości i wiedzę.

1868 oznacza szlaki i ścieżki górskie. Upodobanie w wędrownkach lasami i górami to część norweskiego stylu życia.

Norweskie Koleje Państwowe (NSB) oferują jedną z najpopularniejszych atrakcji w tym kraju, to jest wycieczkę koleją z miejscowości Flåm, koło Fiordu

Sogn, przez piękną dolinę Flåm, aż do stacji kolejowej Myrdal, na wysokości 844 stóp n.p.m.

Biura podróży proponują coraz to nowe rodzaje wypraw turystycznych. Do siedziby Saamów (w tym mieszkanie w namiocie), wędrowki z psami lub kon-



Ryc. 12. Tromsø, stare miasto. Fot. autorka.

no albo drogami wodnymi, odwiedzanie farm, wyprawy w góry i na lodowce.

A niektórzy Polacy zostają tam na dłużej. Jak podała TV dnia 20.03.2017 roku, w Norwegii w owym czasie mieszkało 95 000 Polaków.

Bibliografia:

1. Brown J., Sinclair M. (1993). Norwegia (str. 228). Wyd. Pascal
2. Dzięgiel L. (1978). Norwegia (str. 307). Wyd. Wiedza Powszechna
3. Mørkved B., Nilssen A.C. (1993). Plant life (str. 80). Ed. University Tromsø. Tromsø Museum.
4. University of Tromsø (1994). Ed. By the Information Department University of Tromsø (str. 28)
5. Tromsø. Norge. Norway. Folder bez daty wydania, udostępniony turystom w Tromsø w 1995 r.

Źródła internetowe:

6. Wikipedia – https://en.wikipedia.org/wiki/Troms%C3%B8_Bridge

Janina Dąbrowska
Uniwersytet Wrocławski,
Instytut Biologii Eksperymentalnej,
Zakład Biologii Rozwoju Roślin, Wrocław

LESULA Z KONGIJSKIEGO LASU

dr Anna J. Jasińska rozmawia z dr Kate Detwiler

Znany antropolog i zoolog, Colin Groves, specjalizujący się w zoologicznej klasyfikacji naczelnych, między innymi wymarłego gatunku praczłowieka *Homo ergaster* z Afryki wschodniej, powiedział kiedyś w wywiadzie: „Istnieją dwa sposoby odkrywania nowych gatunków. Jeden polega na tym, że przedzieras się przez dżunglę w korkowym kasku z lornetką, namierzasz zwierzę i wołasz – *No, tego to nie znam!* Inny sposób to przeszukiwanie muzeów, przeglądanie eksponatów w szufladach i znajdowanie gatunków, które nie zostały jeszcze właściwie sklasyfikowane”¹. W tym wywiadzie dr Anna J. Jasińska rozmawia z dr Kate Detwiler, która opowiada o procesie odkrycia i udokumentowania gatunku małpy o lokalnej nazwie lesula, zwanej też koczkodanem siwolicym, zamieszkującej lasy tropikalne Demokratycznej Republiki Konga (DRK) (Ryc. 1). Lesula jest jednym z nielicznych afrykańskich gatunków naczelnych odkrytym zaledwie w ciągu ostatniego ćwierćwiecza. Dr Detweiler jest zoologiem badającym ekologię, procesy hybrydyzacji i specjacji małp Starego Świata. Jako badacz w zespole naukowym kierowanym przez profesora Johna Harta była pierwszym naukowcem, który dotarł do dziko żyjących lesul w dżungli Konga.



Ryc. 1. Koczkodan siwolicym (*Cercopithecus lomamiensis*), czyli lesula (fotografia z lewej strony M. Emetshu, z prawej strony J. A. Hart). Fragment ryciny <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044271.g003> z publikacji: Hart JA, Detwiler KM, Gilbert CC, Burrell AS, Fuller JL, Emetshu M, et al. (2012) Lesula: A New Species of Cercopithecus Monkey Endemic to the Democratic Republic of Congo and Implications for Conservation of Congo's Central Basin. PLoS ONE 7(9): e44271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044271>

Pasja badawcza

Dr Anna J. Jasińska (AJJ): Zanim porozmawiamy o badaniach lesuli, które prowadzisz w DRK, zdradź najpierw skąd się wzięła Twoja pasja do badań ekologicznych i zoologicznych?

Dr Kate Detwiler (KD): Moje droga do badań naczelnych w terenie jest podobna do wielu innych, bo rozpoczęła się od zainteresowania naturą i funkcjonowaniem ekosystemów. Spędzałam dzieciństwo na dworze, pod gołym niebem, głównie w otoczeniu... żab. I to chyba zadecydowało o mojej przyszłości zawodowej. Kiedy tylko zdałam sobie sprawę, że badanie zwierząt i ekosystemów może być prawdziwą pracą, poszłam tą drogą. Naczelnyimi zainteresowałam się będąc w Afryce. Akurat szukałam samodzielnego projektu zoologicznego, kiedy usłyszałam o tym, że Park Narodowy Gombe Stream w Tanzanii jest znany z licznych hybryd międzygatunkowych koczokodanów (rodzaj *Cercopithecus*). Postanowiłam, że to będzie mój projekt badawczy.

Pierwsze wieści

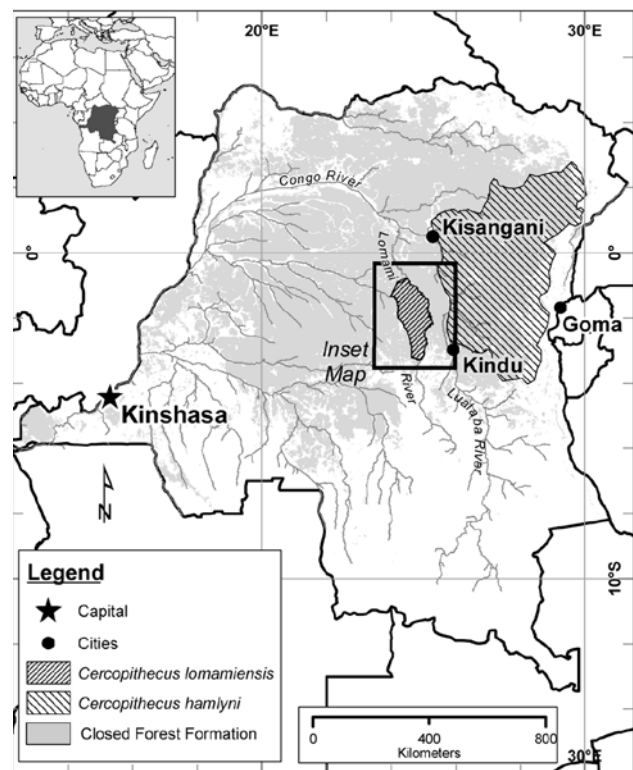
AJJ: Nieczęsto już zdarza natrafić na nieznaną nauce gatunek. Jak zaangażowałaś się w badania nowo odkrytego gatunku koczokodana i trafiłaś do Konga?

KD: Ten nowy gatunek koczokodana to koczokodan siwolicy (*Cercopithecus lomamiensis* lub *lesula*). Zaczęło się to od tego, że profesor John Hart przysłał do naszego laboratorium emaila, że w lasach tropikalnych Konga natknął się na „coś”, co wygląda na nowy nieznaną gatunek koczokodana. Ta wiadomość z miejsca mnie zelektryzowała. Jeśli ktoś interesuje się koczokodanami, to wie, że właśnie Kongo jest prawdziwym „epicentrum” występowania koczokodanów, a prof. Hart przez 40 lat wraz ze swoją żoną Therese Hart prowadził badania w Kongu. Zrzuciłam wszelkie inne prace. Wiedziałam, że jeśli ten człowiek, prof. Hart, mówi, że znalazł nowego koczokodana, to rzeczywiście go znalazł!

Włączyłam się do projektu badania lesuli. Pomogło mi to, że znalazłam się we właściwym miejscu we właściwym czasie. Właśnie kończyłam moją dySSERTACJĘ z zakresu genetyki, w której wykorzystywałam gatunkowo specyficzne markery genetyczne do badania przepływu genów. Takie markery z chromosomów płciowych (X i Y) oraz z mitochondrialnego DNA wykorzystuje się do śledzenia pokrewieństwa między gatunkami. A genetyka właśnie była pierwszym krokiem do zdefiniowania lesuli jako oddzielnego gatunku.

AJJ: Jak profesor Hart natrafił na lesulę?

KD: Zespół terenowy prof. Harta pracował w Kongu na terenie słabo zbadanego lasu tropikalnego w regionie trzech rzek Tshuapa, Lomami i Lualaba (to górny bieg rzeki Kongo) i określanym przez naukowców skrótowo jako region TL2 (Ryc. 2). Kiedy zespół przybył do wioski, żeby pobrać materiały na kolejną ekspedycję, zauważyli, że jedna z uczennic miała małą małpkę, którą się opiekowała. Było to młode matki, która została upolowana na mięso „bushmeat”. Pierwsze spotkanie wyglądało trochę tak: Naukowcy zapytali – Co to za małpa? Dziewczynka z poczuciem oczywistości odpowiedziała - To jest nasze zwierzątko, lesula. Na co naukowcy zakrzyknęli – A co to jest lesula!?!



Ryc. 2. Mapa regionu występowania lesuli. Łacińska nazwa lesuli, *Cercopithecus lomamiensis* pochodzi od rzeki Lomami (jednego z głównych dopływów rzeki Kongo) wyznaczającej wschodnią granicę zasięgu gatunku i oddzielającą od spokojniejszego gatunku koczokodana sowiogłowego (*C. hamlyni*). Fragment ryminy <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044271.g001> z publikacji: Hart JA, Detwiler KM, Gilbert CC, Burrell AS, Fuller JL, Emetsu M, et al. (2012) Lesula: A New Species of Cercopithecus Monkey Endemic to the Democratic Republic of Congo and Implications for Conservation of Congo's Central Basin. PLoS ONE 7(9): e44271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044271>

Fotografie małpki rozesłano do specjalistów w dziedzinie koczokodanów, którzy badali te naczelne żyjące w naturze oraz eksponaty w kolekcjach muzealnych. Reakcja była generalnie jedna: Co to za koczokodan? Nigdy takiego nie widzieliśmy! Nie wiemy co to za

gatunek. Nikt, dokładnie nikt z ekspertów nie znał tego gatunku!

Tak jak zawsze podejrzewaliśmy, Kotlina Konga to kraina koczokodanów – istny tygiel leśnych małp z tego rodzaju. Trudno znaleźć inną grupę naczelników poza koczokodanami, żeby w jednym lesie żyło tyle blisko spokrewnionych ze sobą gatunków. W regionie TL2 występuje aż sześć różnych gatunków koczokodanów i to wszystkie zaledwie w odległości spaceru!

AJJ: *Czy masz hipotezę, co spowodowało występowanie tak wielu różnych gatunków koczokodanów w tym regionie?*

KD: Myślę, że może to mieć wiele wspólnego z historią lasu i jego zróżnicowaniem. Z pozoru wydaje się, że las deszczowy oznacza wszechobecność pożywienia. Ale w rzeczywistości dla zwierząt tam żyjących jest to mozaika regionów o dużej i niskiej produktywności żywności. I tak obserwujemy w naturze zarówno obszary, gdzie może występować wiele gatunków, ale są też duże powierzchnie, gdzie ich nie ma, bo nie mogą one znaleźć pożywienia. To skutkuje zjawiskami biogeograficznymi podobnymi do efektu izolacji na wyspie czy izolacji przez rzeki, które utrudniają rozprzestrzenianie się gatunków. Separacja i ograniczenie przepływu genów między grupami prowadzi do zwiększenia dystansu genetycznego między osobnikami i w efekcie do powstawania nowych gatunków.

AJJ: *Kiedy myślimy o odkrywaniu nowych gatunków, na ogół wyobrażamy sobie spotkania nieznanymi, dziko żyjącymi zwierzętami. Ale pierwsze spotkanie naukowców z lesulą było raczej nietypowe, bo nie wydarzyło się w środowisku naturalnym dla tego gatunku, ale w wiosce.*

KD: Tak. To ma związek z naszą ludzką kulturą. Pracowałam z różnymi kulturami, w Tanzanii i Rwandzie, później w Kongu. Zawsze znajdują się ludzie, którzy kochają zwierzęta i fascynują się nimi oraz tacy, którzy chcą je po prostu zjeść. Nawet w Kongu, gdzie wszyscy jedzą wszystko (w tym lesule), to nadal kochają i fascynują się tymi zwierzętami. Niektóre z nich trzymane są jako zwierzęta domowe. To specyficzna ludzka potrzeba, żeby być blisko – to wspólne dla różnych kultur.

Poznanie gatunku

AJJ: *Kiedy okazało się, że lesula dotąd nie była znana biologom, jak przystąpiliście do jej opisywania i ustalenia, czy jest to odrębny gatunek?*

KD: Pierwszym krokiem była analiza genetyczna próbek DNA od lesuli i innych gatunków koczokodanów.

Celem było zbadanie zgodność z filogenetyczną koncepcją gatunku, czyli czy można wyróżnić lesulę spośród znanych koczokodanów na podstawie specyficznego profilu genetycznego (w tym przypadku były to markery z chromosomów X i Y). Kiedy okazało się, że tak rzeczywiście jest, mieliśmy w ręku argument, który może stanowić podstawę do wyodrębnienia nowego gatunku. Ale to tylko jedna perspektywa w złożonym procesie charakteryzacji nowego gatunku. Wiedziałam, że aby dowiedzieć się więcej o lesuli, muszę dostać się do tego lasu w Kongu.

AJJ: *Na tym etapie naukowcy jeszcze nie zetknęli się z lesulą w naturalnym środowisku. Tobie pierwszej to się udało. Jak wyglądało Twoje pierwsze spotkanie z lesulą w dżungli?*

KD: To było niezwykle doświadczenie. Dotarliśmy do części lasu, gdzie miało być największe zagęszczenie lesul. A była to długa podróż. Po dwóch dniach wędrówki w grupie jeden z kolegów z naszej załogi terenowej całkowicie zasłabł i musieliśmy szybko rozbijać obóz, żeby zająć się jego zdrowiem. Kontynuowaliśmy wyprawę w czólnie płynąc dopływami rzeki Kongo przez co najmniej dwa dni, a potem jeszcze jeden dzień wędrówki i tak dotarliśmy do naszego stanowiska badawczego. Mieliśmy tylko siedem dni, żeby znaleźć lesulę. W czasie poszukiwań lesuli widzieliśmy wiele gatunków małp: gerezy, koczokodany (np. rudoogonowy – *C. ascanius*, czarnosiwy – *C. mitis*, barwny – *C. wolfi*) – wspaniałe okazy! Ale to nie była lesula. Aż nareszcie ostatniego dnia podczas ostatniej wędrówki usłyszeliśmy buczenie, coś w rodzaju dudniącego odgłosu „Umm”. Był to rodzaj osobliwego pokiwania, niespotykany, niski głos rozchodzący się po lesie. Oto właśnie usłyszeliśmy lesulę.

AJJ: *Czyli najpierw usłyszeliście lesulę zanim ją jeszcze zobaczyliście?*

KD: Tak. Ale jak to z dźwiękiem niosącym się po lesie – wyraźnie go słyszeliśmy, natomiast bardzo trudno było ustalić kierunek, z którego dochodzi. Wtem razem z moim asystentem Pablo usłyszeliśmy coś z naszej lewej strony, bardzo nisko przy ziemi. Równocześnie spojrzeliśmy w tym kierunku. I naraz dwie lesule wbiegły na nasz szlak. Wtedy zobaczyliśmy je po raz pierwszy, zaledwie przez 10–12 sekund, aż pobiegły dalej. Próbowaliśmy iść ich śladem, ale to okazało się bardzo trudne.

Wołania lesuli

AJJ: *Jakie znaczenie mają te odgłosy wydawane przez lesule (nawoływania dla lesuli)?*

KD: Cechą charakterystyczną wołania lesuli jest to, że odzywa się przede wszystkim o świecie, zanim

wезде słońce. Niekiedy odzywają się również za dnia. Słyszałam lesule w ciągu dnia, kiedy odzywały się bardzo blisko nas, prawdopodobnie ostrzegały się nawzajem o tym, że nadchodzimy. To mogło być coś w rodzaju ostrzeżenia przed zbliżającym się drapieżnikiem. Natomiast o świcie, czyli kiedy drapieżniki zagrażające lesuli na tym terenie nie są aktywne, to prawdopodobnie jest to wołanie integracyjne. Na początek dnia, kiedy małpy się budzą, samce wydają niskie buczenie i odpowiadają na wołania innych samców. Słysząc ich wołania tu i tam, dochodzące z różnych stron. Komunikacja głosowa jest bardzo ważna, zwłaszcza na terenach pokrytych gęstym lasem, gdzie jest słaba widoczność.

AJJ: *Czyli wołania mogą mieć znaczenie w określaniu terytorium?*

KD: Tak. Też tak myślę, że mają znaczenie terytorialne. Kiedy jest duże zagęszczenie, lesule wykorzystują wołanie, aby obwieścić „to nasz teren” albo sprawdzić „gdzie wy jesteście?”. Przypuszczam, że poranne wołania to wołania terytorialne.

AJJ: *Niektóre inne koczkodany wydają podobne wołania.*

KD: Tego typu wołania wydaje koczkodan nadobny (*C. neglectus*), rzeczny (*C. mona*), barwny (*C. wolfi*) i czarnosiwy (*C. mitis*) oraz sowiogłowy (*C. hamlyni*), a teraz wiemy, że także lesula. Pohukiwanie lesuli jest jednak bardzo specyficzne. Być może dlatego, że nasłuchiwałam się mnóstwa nagrań głosu lesuli podczas pracy nad naszą dokumentacją tego gatunku. Na podstawie pomiarów akustycznych potrafimy rozróżnić wołania lesuli i blisko spokrewnionego koczkodana sowiogłowego, ale chętnie zgromadziłabym więcej próbek ich głosu, żeby to potwierdzić. Praktycznie rzecz biorąc chodzi o to, żeby rozróżnić odgłosy tych gatunków, które zamieszkują ten sam obszar geograficzny, czyli tzw. gatunki sympatryczne. Chciałabym w przyszłości zmontować jeden sonogram z zapisem wołań koczkodana barwnego (*C. wolfi*), czarnosiwego (*C. mitis*), nadobnego (*C. neglectus*) i lesuli, czyli gatunków, które współwystępują obrębie zasięgu lesuli.

AJJ: *Jak nasłuchujecie lesul?*

KD: Na razie bardzo ostrożnie próbujemy interpretować zapisy dźwiękowe zgromadzone w terenie – nadal mało wiemy o naturze wołań i znaczeniu komunikacji głosowej u lesul. Żeby uzyskać dane głosowe wędrujemy do najwyższego punktu w lesie o 5 rano, rozstawiamy sprzęt i nagrywamy wołania dochodzące z różnych miejsc. Próbujemy ocenić na podstawie danych głosowych, ile grup jest w okolicy. Stawiamy różne założenia, bo przecież tylko słyszymy, a nie widzimy, kto woła. Oczywiście zdajemy sobie sprawę, że to tylko założenia i pozostaje

wiele pytań, na które nie znamy jeszcze odpowiedzi. Nie wiemy, czy słyszymy samotnego samca. A może odzywają się samce żyjące w grupach, a jeśli tak, to ile samic jest wkoło takiego samca? Czy to odgłosy samca alfa? A może młodociane samce też wołają? Czy samice też potrafią wołać?

Skryty gatunek

AJJ: *Dlaczego tak trudno napotkać lesulę?*

KD: Lesule to zwierzęta kryptyczne, czyli *prowadzące ukryty tryb życia*. Żyją w podszycie lasu i na ziemi. Natomiast inne koczkodany żyją głównie na drzewach, więc widać je w koronach, kiedy się przemieszczają. Kiedy się spłoszą, można uchwycić ich sylwetkę, jak przebijają się przez korony drzew. Ale małpy, które często ukrywają się na ziemi (tak jak lesula) po prostu zamierają w bezruchu i obserwują intruza. Nie poruszają się, jeśli wiedzą, że ich wypatrujesz, tylko zastygają nieruchomo. Takie zachowanie bardzo utrudnia wypatrywanie lesul w lesie. Spotkanie z lesulą w naturalnym środowisku była dla mnie czymś niezwykłym, wartym całej naszej wyprawy.

AJJ: *Jak wyglądają typowe grupy lesul?*

KD: Grupy lesul mogą osiągać znaczne liczebności, dochodzące do 30 osobników. Na takie obserwacje tego kryptycznego gatunku pozwalają nam kamery-pułapki. Największa grupa, jaką uchwyciły w kadrze, to było 31 osobników. Na żywo największa grupa jaką widzieliśmy składała się z 11 osobników, ale trudno w gęstwinie o dobrą widoczność – najprawdopodobniej nie widzimy wszystkich członków grupy. To jeszcze nieopublikowane dane. Nie mamy też jeszcze danych empirycznych o dynamice wewnątrz grup oraz między nimi. Na przykład u innych naczelników młode samce lub samice (zależnie od gatunku) przed osiągnięciem dojrzałości płciowej opuszczają swoją grupę rodzinną i migrują do innej grupy – to naturalny mechanizm zapobiegający wsobności, czyli zmniejszający ryzyko rzadkich chorób recesywnych i zapewniający napływ nowych wariantów genetycznych. Przypuszczamy, że u lesul, podobnie jak u innych koczkodanów, to samce migrują – ale póki co nie mamy na to danych empirycznych.

AJJ: *Co sprawiło, że gatunek ten pozostawał niedostrzeżony przez naukowców tak długo?*

KD: Niewielu ludzi zamieszkuje lasy w obszarze Kotliny Konga. Ale kongijscy myśliwi, którzy odwiedzają te tereny, doskonale znają lesulę. Ten gatunek dla nich nie jest żadną tajemnicą – ale to myśliwi, a nie naukowcy. Myślę, że chyba aż do tej pory nikt ich po prostu nie zapytał, jakie małpy zamieszkują ten las i nikt nie wyruszył razem z nimi do dżungli.

Dla miejscowych ludzi lesula była tam zawsze i lokalnie jest dość powszechnym gatunkiem. Ale jest też gatunkiem kryptycznym – doskonale się ukrywa. A kiedy już upolowana małpa trafia na rynek dziczyzny z buszu i potem kończy w *nyama choma*², nie można już rozpoznać gatunku. Poza tym lesula ma bardzo wąski zasięg występowania (szacujemy go na ~17,000 km²)³ i to w bardzo oddalonych od cywilizacji regionie. Dopiero teraz myśliwi zaczęli często odwiedzać te odległe zakątki, bo inne tereny zostały już przetrzebione. Późne odkrycie lesuli wynika więc z izolacji, wąskiego zasięgu i ukrytego trybu życia tego gatunku, ale też z tego, że po prostu nie zadano odpowiedniego pytania miejscowej ludności o lokalne gatunki.

AJJ: *Jakie drapieżniki, poza człowiekiem, polują na lesulę?*

KD: Lamparty i ptaki drapieżne. Jeden z okazów, który posłużył charakterystyce lesuli i jej wyodrębnieniu jako nowy gatunek, został właśnie odebrany drapieżnikowi! A było to tak. Lesulę upolował najprawdopodobniej wojownik wspaniały (*Stephanoaetus coronatus*), duży ptak drapieżny z rodziny jastrzębiowatych. Nasi obserwatorzy przypadkowo spłoszyli tego drapieżnika, który odleciał pozostawiając lesulę na drzewie. Ten okaz posłużył nam do badań anatomicznych szkieletu.

AJJ: *Dlaczego zasięg lesuli jest tak niewielki? Co trzyma te zwierzęta w wąskim zasięgu?*

KD: To jedno z najtrudniejszych pytań w ekologii: dlaczego niektóre gatunki rozprzestrzeniają się bardzo skutecznie, kolonizują nowe regiony i stają się kosmopolityczne – na przykład małpa kotowiec (*Chlorocebus aethiops*), czyli gatunek, który Ty badasz⁴, ma bardzo rozległy obszar występowania. I dlaczego istnieją także takie gatunki jak lesula, które są bardzo powszechne, liczne i doskonale radzące sobie, ale tylko na ograniczonym terenie, poza który się już nie rozprzestrzeniają. Koczkodany mogą wnieść wiele informacji do zrozumienia tego problemu, ponieważ mamy zarówno gatunki, które są rzadkie i izolowane, ale znakomicie sobie radzące tam, gdzie występują, i gatunki generalistyczne, czyli takie, które dobrze się mają w rozmaitych środowiskach, jak na przykład koczkodan czarnosiwý (*C. mitis*). Może z obserwacji lesuli zdołamy się nauczyć, co ogranicza rozprzestrzenianie się niektórych gatunków. Być może jest to uzależnienie od jakiegoś specyficznego pożywienia? Albo brak „genu przygody”? (śmiech) Nie znamy jeszcze odpowiedzi...

AJJ: *Czy występują w tym regionie Konga inne gatunki endemiczne?*

KD: O, tak. Poza lesulą jest kilka kongijskich endemitów. Na przykład wyłącznie na terenie DRK

występuje szympanś karłowaty zwany bonobo (*Pan paniscus*), paw kongijski (*Afropavo congensis*) oraz okapi leśne – gatunek leśnej żyrafy (*Okapia johnstoni*). Przypuszczam też, że mogą tam występować endemiczne gryzonie. A skąd to przypuszczenie? Mój student umieścił kamery pułapki wysoko na drzewach i zaobserwował gryzonie, których nigdy dotąd nie widzieliśmy. Niektóre gatunki spędzają cały czas na drzewach i nie schodzą na ziemię. Myślę, że takie gatunki nadrzewne mogą ulegać endemizacji w lesie tropikalnym, gdzie występuje wiele rzek oraz mozaika obszarów produktywnych i nieproduktywnych. Niewykluczone, że odkryję coś ciekawego. To się jeszcze okaże – trochę zdradzam nasze wstępne niepublikowane obserwacje.

AJJ: *Jakie są etapy charakterystyki nowego gatunku?*

KD: Po raz pierwszy dla mnie opisywałam nowy gatunek. Jest wiele zasad i opinii, jeśli chodzi o nomenclaturę zoologiczną, jak definiować nowy gatunek, właściwie go udokumentować i nazwać. Obecnie stosuje się zintegrowane podejście do taksonomii, czyli takie, w którym wykorzystuje się jak najwięcej różnych dowodów i określa zgodność między nimi. Sama dokumentacja fotograficzna nie jest wystarczająca, żeby nazwać nowy gatunek. W tradycyjnym podejściu potrzebny jest okaz danego gatunku, a następnie badania behawioru i ekologii gatunku. My spełniliśmy to kryterium uzyskując okazy samca i samicy upolowane przez myśliwych. Porównaliśmy je z innymi okazami naczelnymi z muzealnych kolekcji z Afryki Środkowej pod względem anatomii szkieletu, również porównaliśmy markery genetyczne. W sumie udało nam się zgromadzić dowody genetyczne i morfologiczne oraz zgodne z nimi dane wokalizacyjne. W przypadku lesuli ważna też okazała się geografia. Duża rzeka, Lomami, po wschodniej stronie oddziela lesulę od najbliższej z nią spokrewnionego gatunku koczkodana sówiogłowego (*C. hamlyni*). Nie zawsze tak bywa, ale w przypadku lesuli rzeki odgrywają znaczną rolę. Występowanie spokrewnionych gatunków na różnych niepokrywających się obszarach, na przykład w wyniku barier geograficznych takich jak rzeki, nosi nazwę allopatrii.

AJJ: *Jakie znaczenie ma odkrycie lesuli dla samego gatunku, dla miejscowej społeczności i regionu?*

KD: Lokalni mieszkańcy byli bardzo zaskoczeni, kiedy dowiedzieli się, że „ich” lesula występuje tylko tutaj i nikt na świecie poza nimi o niej nie wiedział. Są naprawę podekscytowani tym faktem. Duże znaczenie miało to, że lesula stała się bardzo popularna w mediach. Tak się złożyło, że mało się akurat działo w światowej polityce, a jej ciekawe ubarwienie,

czyli jasna twarz otoczona grzywą w odcieniach bursztynu i jaskrawo ubarwiony region genitaliów, zwracały uwagę. Zainteresowanie medialne wkoło lesuli miało bardzo korzystny wpływ na Kongo. Dla mieszkańców lokalnych wiosek zbieraliśmy wiadomości prasowe o lesuli z różnych krajów świata. Ku ich zdumieniu zdjęcie lesuli widniało obok informacji napisanych w rozmaitych obcych językach i przy użyciu różnych alfabetów (na przykład po rosyjsku). Miało to duże znaczenie, bo zobaczyli, że „ich” lesula stała się znana na całym świecie.

Jak każdy gatunek naczelnych, lesula jest oceniona pod względem stopnia zagrożenia wyginięciem. Została wciągnięta do Czerwonej Księgi Międzynarodowej Unii Ochrony Przyrody (Red List, IUCN The International Union for Conservation of Nature) jako gatunek narażony. Myślę, że badania tego gatunku przysłużą się zachowaniu bioróżnorodności gatunkowej. Po pierwsze, bez ochrony gatunkowej i bez ochrony w obrębie parku narodowego, lesuli grozi wyginięcie w wyniku polowań. Po drugie, właśnie występowanie lesuli przyczyniło się do utworzenia na terenie lasów tropikalnych Konga nowego obszaru chronionego z kilkoma gatunkami endemicznymi – to Park Narodowy Lomami.

AJJ: Dziękuję za podzielenie się z nami ciekawymi opowieściami o badaniach lesuli i życzę powodzenia w dalszych pracach badawczych i ochroniarskich naczelnych.

Więcej informacji o lesuli można znaleźć w oryginalnych pracach:

1. Hart JA, Detwiler KM, Gilbert CC, Burrell AS, Fuller JL, Emetshu M, et al. (2012) Lesula: A New Species of *Cercopithecus* Monkey Endemic to the Democratic Republic of Congo and Implications for Conservation of Congo's Central Basin. PLoS ONE 7(9): e44271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044271>
2. Arenson JL, Sargis EJ, Hart JA, Hart TB, Detwiler KM, Gilbert CC. Skeletal morphology of the lesula (*Cercopithecus lomamiensis*) and the evolution of guenon locomotor behavior. Am J Phys Anthropol. 2020 May;172(1):3-24. doi: 10.1002/ajpa.24025. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32124976.

Przypisy:

¹ “There’s two ways of discovering new species. One is by slogging through the jungle in your pith helmet and binoculars, spotting an animal and saying ‘by Joe, I don’t recognise that!’ The other way is looking

through museums, looking at specimens in drawers and finding species that have not been properly classified.” <http://www.cryptozoonews.com/groves-obit/> <http://www.anu.edu.au/news/all-news/vale-emeritus-professor-colin-groves>

² Lokalna potrawa z pieczonego mięsa.

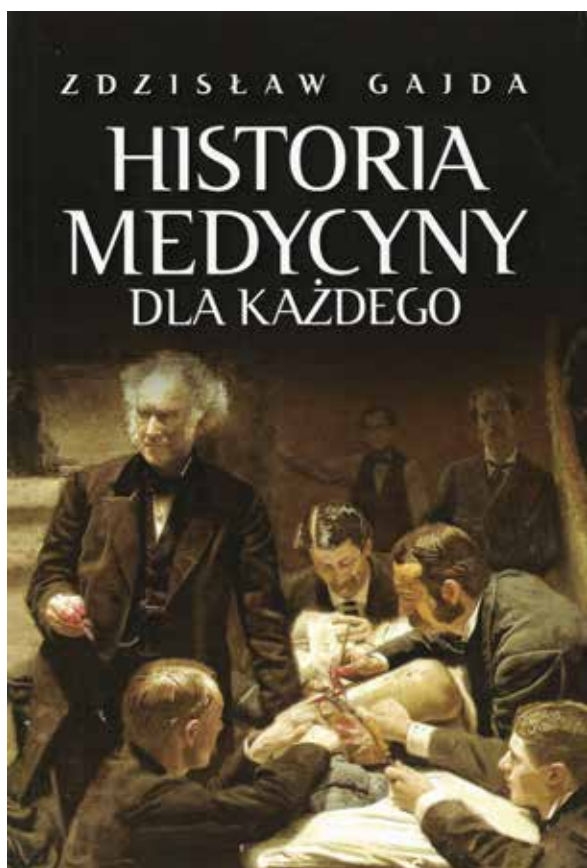
³ Powierzchnia zbliżona do wielkości Województwa Podkarpackiego.

⁴ Kotawce lub vervety (rodzaj *Chlorocebus*), którymi się zajmuje prowadząca wywiad AJJ, to bardzo kosmopolityczny rodzaj małp Starego Świata naturalnie zasiedlający Afrykę na południe od Sahary, z wyjątkiem pustyń i lasów tropikalnych. Kotawce z Afryki Zachodniej są również obecne na kilku Karaibskich wysepkach, gdzie zostały przypadkowo zaintrygowane przez człowieka około trzysta lat temu.

dr Anna J. Jasińska,
Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia
Nauk, Poznań;
EYE ON PRIMATES, Los Angeles, Kalifornia, USA
e-mail: ankajanska@gmail.com,
[https://www.researchgate.net/](https://www.researchgate.net/profile/Anna_Jasinska3)
<https://orcid.org/0000-0002-1897-4570>

dr Kate Detwiler,
Department of Anthropology,
Florida Atlantic University,
Boca Raton, Florida, USA

Zdzisław Gajda: Historia Medycyny Dla Każdego. Wydanie II. Wydawca Fronda PL, Sp. z o.o. Warszawa, 2021, 488 stron, cena 54,90 zł.



Książka składa się z 24 rozdziałów ułożonych chronologicznie omawiając epoki. (I) We wstępie autor prezentuje m.in. medycynę ludów pierwotnych oraz początki medycyny; (II) „Egipt” to tematyka podejmowana w drugim rozdziale książki. Czytelnik dowie się kilka słów na temat wiary starożytnego Egiptu, która wpłynęła na ówczesną medycynę, na temat balsamowania ciał oraz lecznictwa; (III) „O dziedzictwie Izraela w medycynie” – w tym rozdziale autor skupia się nad wiarą i jej wpływem na medycynę. Mocno podkreślone są tematy obrzezania jako sposobu zachowania higieny oraz kontekst wpływu wiary na spożywane pokarmy; (IV) „Medycyna starożytnej Grecji” to tematyka czwartego rozdziału. Autor omawia genezę symbolu węża w medycynie, przybliżając wiedzę na temat węża Asklepiosa. Resztę rozdziału dominuje Hipokrates i omówienie kodeksu lekarskiego w postaci przysięgi Hipokratesa; (V) „Rzym” – rozdział omawia w jaki sposób grecki Asklepios, pod łacińskim mianem Eskulapa, stał się przedmiotem kultu starożytnego Rzymu. Czytelnik pozna m.in. historię Corneliusa

Celsusa, Pliniusza, Dioskuridesa czy Galena, któremu autor zarzuca zahamowanie rozwoju medycyny na kolejne sto lat; (VI) „Christus medicus” rozdział prezentuje Chrystusa jako uzdrowiciela oraz wpływy wiary na nauki medyczne; (VII) „Średniowiecze” – rozdział przybliży medycynę bizantyjską i jej medyków, medycynę arabską, medycynę chrześcijańską z jej rdzeniem – miłosierdziem, św. Benedykta, rozwój szpitalnictwa, medycynę klaszorną i wiele innych. Na końcu rozdziału autor pokusił się o ocenę „O średniowieczu: źle czy dobrze?”; (VIII) „Zarazy – epidemie” to rozdział mocno skupiony nad epidemiami chorób wenerycznych, ale też nad dżumą i trądem; (IX) „Święci, o których lekarz wiedzieć powinien” to temat dziewiątego rozdziału książki; (X) „O chorobach osobliwych” to rozdział poświęcony chorobom wywoływanym przez drobnoustroje nie znane w tamtym okresie, jak sporysz ziarna wywołujący chorobę św. Antoniego; czy chorobę zwaną „kołtunem polskim”, o nieznaney wtedy etiologii; (XI) „Odrodzenie” – rozdział omawia czym jest syllogizm i jak błędne wnioskowanie logiczne może zdeterminować pomyłki lekarskie; (XII) „Rozwój anatomii” to ciężki rozdział dla czytelnika nie obytego z medycyną, mocno skupiony na prosektorium i szczegółach anatomii; (XIII) „Paracelsus i paracelsyzm” przedstawia postać Paracelsusa jako twórcę farmacji; (XIV) „Odkrycie krążenia krwi i początki fizjologii eksperymentalnej” – w rozdziale omówione jest przełomowe odkrycie krążenia krwi; (XV) „U progu współczesnej medycyny” – w rozdziale autor omawia zmianę sposobu myślenia i patrzenia na medycynę, podkreśla obserwację jako podstawę skutecznego leczenia; (XVI) „Początki i rozwój medycyny klinicznej” – ten rozdział obrazuje czytelnikowi, jak ważne są badania fizykalne (opukiwanie, ostukiwanie) w klinice. Omówione jest wprowadzenie do kliniki termometru, stetoskopu, ale także epikryza, ocena statystyczna i wywiad lekarski; (XVII) „Oświecenie” – opisane jako okres zachłyśnięcia się odkryciami fizyki i chemii w medycynie, czyli tzw. materią („okres materialistyczny” medycyny), zapominając o istocie osoby; (XVIII) „O chirurgach i samej chirurgii” – w rozdziale autor pochyla się nad cechami dobrego chirurga i przybliża postaci pierwszych znanych chirurgów; (XIX) „Początki aseptyki i antyseptyki” – czytelnik dowie się z rozdziału m.in. jak trudno było wprowadzić zasady aseptyki ze względu na brak wiary w mikroby ówczesnych chirurgów; (XX) „Początki anestezji i analgezji” – w rozdziale autor przytacza sposób myślenia pionierów zabiegów chirurgicznych

z zastosowaniem pierwszych środków przeciwbólowych oraz zastosowanie narkozy; (XXI) „Od miazmatów do bakteriologii” to rozdział poświęcony higienie publicznej oraz odkryciom szczepionek i narodzeniu się immunologii; (XXII) „Doktrynerzy” czyli autorzy nowych teorii, takich jak Brownianizm, Brusseizm, Mesmeryzm i inne – jeśli czytelnik jest zaciekawiony polecam sięgnąć po książkę; (XXIII) „Lekarz dziś” – to rozdział poświęcony pożądanym cechom lekarza; (XXIV) „Zakończenie”.

Książka jest bogato ilustrowana dziełami ważnymi dla historii medycyny, ale także stanowiącymi dorobek artystyczny danej epoki, jak np. widoczne na okładce dzieło „Klinika Grossa” Thomasa Eakinsa, ale również „Lekcja anatomii doktora Tulpa” ręki Rembrandta van Rijn i inne. Po każdym rozdziale przytaczane są fragmenty literatury nawiązujące do omawianego zagadnienia, jak np. z „Kandyda” Woltera w tłumaczeniu Tadeusza Boya-Żeleńskiego wieńczy rozdział o zarazach. Łacińskie sentencje wzbogacają całość dzieła.

Książka powinna stanowić „Biblię” dla studentów medycyny i kierunków medycznych, wskazując im

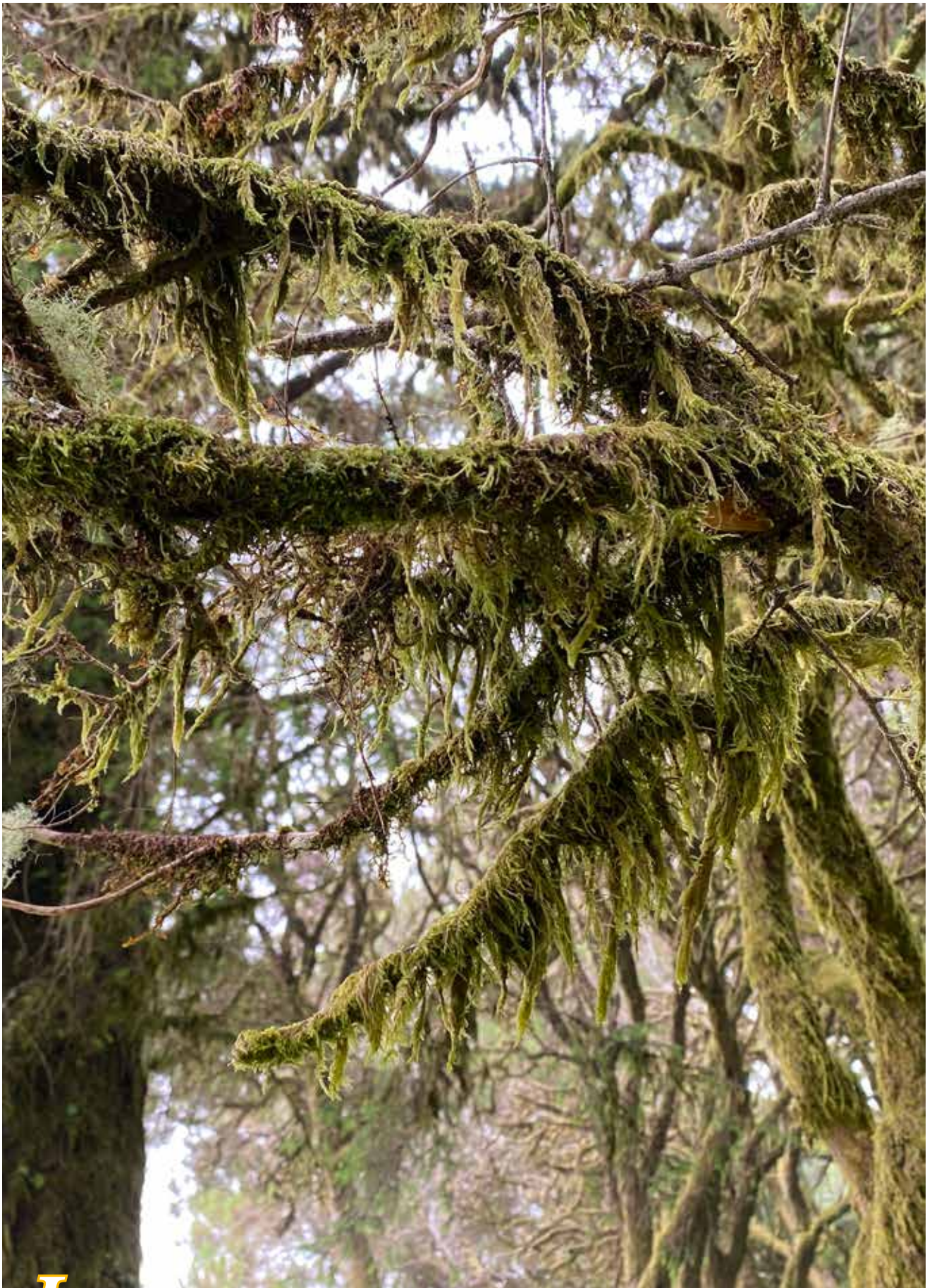
genezę medycyny oraz stanowiąc drogowskaz moralny. Jakkolwiek głosi tytuł, uważam, że książka nie jest „dla każdego”, może być trudna do odbioru dla osób wrażliwych a nie związanych w żaden sposób z medycyną. Ponadto brak wykształcenia w kierunku medycznym uniemożliwi zrozumienie łacińskich sentencji wzbogacających dzieło. Książka „Historia medycyny dla każdego” jest drugim wydaniem. Wydanie pierwsze ukazało się w 2011 roku (Wydawnictwo WAM) pod tytułem „Do historii medycyny wprowadzenie”.

Autor książki Prof. dr hab. medycyny Zdzisław Gajda jest emerytowanym kierownikiem Katedry i Zakładu Historii Medycyny Akademii Medycznej (UJ CM).

*Katarzyna Stachowicz,
e-mail: stachow@if-pan.krakow.pl*



Ryc. Las Fanal. Las wawrzynolistny. Północno-zachodnia część Madery. Fot. Julia Bondyra.



L

as Fanal. Omszale drzewa. Północno-zachodnia część Madery. Fot. Julia Bondyra.

Cena 9,00 zł (VAT 5%)

Indeks 381586



K

wiat – żmijowiec szmaragdowy (*Echium candicans*), w górach na północy Madery. Fot. Julia Bondyra.