

WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 115 Nr 1–3

Styczeń – Luty – Marzec 2014



Emocje i empatia

Glej

*Lecznicze zastosowanie
marihuany*

Neurony ze skóry

Neurobiologia optymizmu

Mechanizmy motywacji

*Nowe neurony
w dorosłym mózgu*

Priony

ISSN 0043-9592





Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika*

wydawca czasopisma *Wszechświat*

organizator konferencji Tydzień Mózgu w Krakowie,
programu edukacyjnego „Rok dla ekologii i zdrowego trybu życia”
oraz konferencji „Tydzień Ekologii”

ma status organizacji pożytku publicznego

dzięki czemu na naszą działalność można przekazać **1% PODATKU**

JAK TO ZROBIĆ? — oto szczegółowa instrukcja:

Należy obliczyć kwotę, którą możemy przekazać i wypełnić odpowiednią rubrykę w zeznaniu podatkowym.

Najpierw należy obliczyć swój podatek należny Urzędowi Skarbowemu, a następnie odliczyć 1% od tego podatku. Przy wypełnianiu odpowiedniego dla siebie formularza PIT (PIT-36, PIT-36L, PIT-37 lub PIT-38) w ostatnich rubrykach zeznania podatkowego wpisujemy nazwę: „Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika” i numer KRS: „0000092796”. Wpisujemy także kwotę, którą chcemy przekazać dla Towarzystwa. Kwota ta nie może przekroczyć 1% podatku należnego, wynikającego z zeznania podatkowego, po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek groszy w dół.

Pieniądze przeleje Urząd Skarbowy w terminie do 3 miesięcy.

Z wyliczonej kwoty potrącone zostaną koszty przelewu.

Podatnik nie może podzielić swojego **1%** między kilka organizacji.

1% można przekazać tylko w zeznaniach podatkowych złożonych w terminie.

UWAGA! Dla wszystkich z Państwa, którzy w zeznaniu ujawnią się jako darczyńcy prenumerata roczna **gratis****.



* Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika istnieje od 1875 roku i jest jednym z najstarszych towarzystw naukowych w Polsce. PTP im. Kopernika jest organizacją typu „non profit”, tzn. członkowie Towarzystwa pełnią swe funkcje honorowo a działalność nasza opiera się na dotacjach i darowiznach, które niestety z roku na rok coraz trudniej uzyskać. Posiadany obecnie status organizacji pożytku publicznego umożliwia otrzymywanie przez Towarzystwo 1% podatku.

Głównym celem Towarzystwa jest popularyzacja osiągnięć nauk przyrodniczych, między innymi poprzez organizowanie odczytów naukowych, konferencji, wydawanie czasopism. W obrębie Towarzystwa działa Komitet Główny Olimpiady Biologicznej organizujący co roku konkurs olimpiady biologicznej w liceach ogólnokształcących na terenie całego kraju.

** w pozycji Informacje Uzupełniające zeznania rocznego należy podać swoje dane oraz zaznaczyć kwadrat potwierdzający przekazanie ich OPP. Gratisową prenumeratą premiowane będą wpłaty równe lub wyższe jej rocznej wysokości, tj. 36 PLN.



Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika, Zarząd Główny: 31-118 Kraków, ul. Podwale 1/2
NIP 521-01-22-918 REGON 000810437 NR KRS 0000092796

Tel.: 12 422 29 24 (siedziba), 12 663 26 42 (Prezes), fax 12 634 49 51,
Prezes: prof. dr hab. Elżbieta Pyza (elzbieta.grzegorz.wojtczak@uj.edu.pl)
Sekretarz: mgr Grzegorz Wojtczak (grzegorz.wojtczak@uj.edu.pl)



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 1–3 (2601–2603)

TYDZIEŃ MÓZGU

Program konferencji „Tydzień Mózgu” w Krakowie	3
Elżbieta Pyza, Słowo wstępne	4
Karolina Rokosz, Ewelina Knapska, Zaraźliwe emocje	5
Joanna Mika, Glej – wróg czy przyjaciel?	8
Jerzy Vetulani, Lecznicze zastosowania marihuany	15
Ewa Liszewska, Jacek Jaworski, Czy można zrobić mózg ze skóry?	24
Rafał Rygula, Neurobiologia optymizmu	30
Katarzyna Łukasiuk, Joanna Bednarczyk, Czy można zapobiec rozwojowi padaczki nabytej?	36
Jan Rodriguez Parkitna, Przemysław Cieślak, Kamila Łopata, Magdalena Zygmunt, Neuronalne mechanizmy motywacji	40

ARTYKUŁY

Aneta Latacz, Neurogeneza w dorosłym mózgu	45
Gerard Podedworny, Priony – poznaj podstępne i zabójcze białka	53
Adam Łomnicki, Czy darwinowska teoria ewolucji jest dogmatem współczesnej biologii czy złą elit?	56
Magdalena Mularczyk, Diabelskie włosy	61
Anna J. Jasińska, Cayo Santiago – wyspa rezusów	65

WSZECHŚWIAT PRZED 100 LATY

Jerzy Vetulani, Wszechświat przed 100 laty	69
--	----

WSPOMNIENIA Z PODRÓŻY

Maria Olszowska, Mazury zza szyb samochodu	75
Maria Olszowska, Listopadowe Góry Świętokrzyskie	79

RECENZJE KSIĄŻEK

Kilariski Wincenty: Anatomia ryb , (Robert Gwiazda)	83
--	----

Okladka: Plakat promujący „Tydzień Mózgu 2014” autorstwa Wojciecha Kolka.

Wojciech Kolk jest absolwentem Wydziału Grafiki Akademii Sztuk Pięknych w Krakowie, którą ukończył dyplomem w Pracowni Plakatu prof. Piotra Kuncie w 2002 r. Projektuje plakaty, systemy identyfikacji wizualnej firm, realizuje również animacje oraz czołówki filmowe. Uczestnik międzynarodowego projektu „Radar”, koordynowanego w ramach funduszy Komisji Europejskiej Kultura 2000 przez Międzynarodowy Uniwersytet Wenecki. Stale bierze udział w festiwalach, wystawach i konkursach plakatu w Warszawie, Krakowie, Brnie, Hangzhou, Meksyku... Jego prace można znaleźć w galeriach w Polsce oraz za granicą.

Informujemy, że istnieje możliwość zakupienia bieżących i archiwalnych numerów *Wszechświata* bezpośrednio w Redakcji lub poprzez dokonanie wpłaty przelewem na nasze konto, z zaznaczeniem, jakich numerów dotyczyła wpłata.

Cena zeszytu począwszy od nr 1–3 2012 r. wynosi 12 zł. Cena zeszytu z roku 2011 i z dwóch poprzednich lat wynosi 9 zł, zeszytów z lat 2000–2008 – 2 zł, pozostałych – 1 zł, w miarę posiadanych zapasów.

Redakcja nie dysponuje zeszytem nr 7–9, tom 104, zawierającym płytę CD z głosami ptaków.

Proponujemy również dokonanie prenumeraty Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*, poprzez wpłatę 48 zł rocznie. W sprawach prenumeraty prosimy o kontakt z P. Aleksandrem Koralem, e-mail: biuro@ptpk.org

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31-118 Kraków, ul. Podwale 1
Kredyt Bank I Oddział Kraków
nr konta 811500 11421220 60339745 0000

Ten numer *Wszechświata* powstał dzięki finansowej pomocy:

- Akademii Górniczo-Hutniczej
- Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego
- Polskiej Akademii Umiejętności
- Open Society Foundations



Global Drug Policy program

Rada Redakcyjna
Przewodniczący: Irena Nalepa
Z-cy Przewodniczącej: Ryszard Tadeusiewicz, Jerzy Vetulani
Sekretarz Rady: Stanisław Knutelski
Członkowie: Wincenty Kilarski, Michał Kozakiewicz, Elżbieta Pyza, Marek Sanak, January Weiner, Bronisław W. Wołoszyn

Komitety redakcyjne
Redaktor Naczelny: Maria Śmiałowska
Z-ca Redaktora Naczelnego: Barbara Płytycz
Sekretarz Redakcji: Alicja Firlejczyk
Członek Redakcji: Barbara Morawska-Nowak

Adres Redakcji
Redakcja Pisma Przyrodniczego *Wszechświat*
31-118 Kraków, ul. Podwale 1 m. 2, tel. 661 482 408
**e-mail: wszechswiat.smialo@onet.pl,
www.wszechswiat.ptpk.org**

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

Projekt i skład
Artur Brożonowicz, www.frontart.pl

Druk
Drukarnia Printgraph, tel. 14 663 07 50, www.printgraph.pl

Nakład 1000 egz.



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

WYDAWANE PRZY WSPÓŁUDZIALE: AKADEMII GÓRNICZO-HUTNICZEJ,
MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO, POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 115
ROK 132

STYCZEŃ – LUTY – MARZEC 2014

ZESZYT 1–3
2601–2603

PROGRAM KONFERENCJI
„TYDZIEŃ MÓZGU 2014” W KRAKOWIE
POD HASŁEM „NEUROBIOLOGIA I MEDYCyna –
WYKORZYSTANIE WYNIKÓW BADAŃ
PODSTAWOWYCH W MEDYCYNIE”
10–16 MARCA 2014



10.03.2014

Dr hab. Ewelina Knapska (Instytut Biologii
Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie) –
– „Czy możemy zarazić się strachem?”

11.03.2014

Dr hab. n. med. Joanna Mika (Zakład Farmakologii
Bólu, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) –
– „Glej – wróg czy przyjaciel?”

12.03.2014

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani (Instytut Farmakologii
PAN w Krakowie) – „Medyczne zastosowanie
marihuany”

13.03.2014

Prof. dr hab. Jacek Jaworski (Międzynarodowy
Instytut Biologii Komórkowej i Molekularnej
w Warszawie) – „Czy można zrobić mózg
ze skóry?”

14.03.2014

Dr Rafa Ryguła (Pracownia Neurobiologii Emocji
i Procesów Poznawczych, Zakład Badań Nowych
Leków, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) –
– „Neurobiologia optymizmu”

15.03.2014

Dr hab. Katarzyna Łukasiuk (Instytut Biologii
Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
w Warszawie) – „Jak zapobiec rozwojowi padaczki
pourazowej”

16.03.2014

Dr hab. Jan Rodriguez-Parkitna
(Instytut Farmakologii PAN w Krakowie) –
– „Neuronalne mechanizmy motywacji”

Miejsce i czas wykładów: Auditorium Maximum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
ul. Krupnicza 33, godz. 17.00

Organizatorzy: Polskie Towarzystwo Przyrodników
im. Kopernika, Zakład Biologii i Obrazowania
Komórki UJ, Instytut Farmakologii PAN
w Krakowie

Sponsorzy: Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa
Wyższego

Komitety Organizacyjne: Prof. dr hab. Elżbieta Pyza
(UJ, PTP im. Kopernika), prof. dr hab. Irena Nalepa
(Instytut Farmakologii PAN), prof. dr hab. Jerzy
Vetulani (Instytut Farmakologii PAN).

Drodzy Czytelnicy *Wszechświata* i Uczestnicy Konferencji „Tydzień Mózgu 2014” w Krakowie

Tematem przewodnim tegorocznej konferencji „Tydzień Mózgu 2014” w Krakowie jest zastosowanie wyników badań neurobiologicznych w medycynie, czyli: „Neurobiologia i medycyna”. Neurobiologia jest rozległą dziedziną nauki zajmującą się wszystkimi aspektami badań biologicznych dotyczących układu nerwowego. Zajmuje się zarówno budową i funkcjonowaniem układu nerwowego, komórkami nerwowymi u zwierząt i człowieka, czy procesami sterowanymi przez mózg i inne elementy układu nerwowego. Obecnie coraz powszechniej stosuje się termin neuronauka (ang. *neuroscience*). Neuronauka ma jeszcze szersze znaczenie, obejmując wiele różnych dziedzin mających na celu poznanie funkcjonowania układu nerwowego. Pomimo intensywnych w ostatnich latach badań w obszarze neuronauki i znacznych osiągnięć, przyczyny wielu chorób rozwojowych i degeneracyjnych układu nerwowego są ciągle niewystarczająco poznane. Co więcej, brakuje skutecznych leków i ciągle choroby neurodegeneracyjne są nieuleczalne, chociaż potrafimy łagodzić objawy i wielu przypadkach opóźniać rozwój choroby. Prowadzone badania nie są jednak bezowocne i te osiągnięcia zostaną przedstawione w czasie trwania wykładów „Tygodnia mózgu” w Krakowie oraz w artykułach opublikowanych w bieżącym zeszycie *Wszechświata*.

Nasza wiedza o procesach zachodzących w komórkach nerwowych czy w całym układzie nerwowym, opiera się na wynikach badań przeprowadzanych na zwierzętach, zarówno na bezkręgowcach takich jak robaki, owady (gł. *Drosophila melanogaster*, zwana muszką owocową), ślimaki, jak i na kręgowcach, głównie na myszach i szczurach. Chociaż badania podstawowych procesów w komórkach nerwowych mogą być prowadzone w hodowlach komórek i tkanek poza organizmem (*in vitro*), to zrozumienie funkcjonowania całego układu nerwowego, zwłaszcza wyższych funkcji nerwowych jest niemożliwe bez wykorzystania modeli zwierzęcych. U zwierząt badane są nie tylko takie procesy jak uczenie się, zapamiętywanie, ale również zachowania emocjonalne, które wydawałoby się są typowe dla człowieka, jak motywacja, altruizm, empatia. W warunkach doświadczalnych można te procesy prześledzić u zwierząt i przeanalizować zaburzenia tych procesów, które u ludzi prowadzą do zmian w zachowaniu i chorób psychicznych. Modele zwierzęce służą również do poznania przyczyn rozwoju padaczki, guzów mózgu, choroby Parkinsona, Alzheimer’a i wielu innych. W niektórych tych chorobach, np. w chorobie Parkinsona i innych

chorobach neurodegeneracyjnych, obserwuje się szybkie obumieranie neuronów, czego następstwem jest zanik funkcji mózgu, za które te neurony są odpowiedzialne. W chorobie Parkinsona obumierają neurony dopaminergiczne istoty czarnej śródmózgowia, odpowiedzialnej za kontrolę ruchów. Pierwsze próby potwierdziły, że skuteczną terapią jest wszczepienie embrionalnych neuronów dopaminergicznych, ale pozyskiwanie tych neuronów budzi duże obawy i problemy etyczne. Dlatego też ostatnie osiągnięcia neurobiologów w przeprogramowywaniu komórek skóry pacjentów w dowolne neurony, w tym również w neurony dopaminergiczne, są nadzieją na leczenie choroby Parkinsona i innych chorób neurodegeneracyjnych. Przeprogramowywanie komórek jest niezwykle ważnym osiągnięciem ostatnich lat, chociaż ciągle jeszcze nie wiadomo, dlaczego u niektórych z pacjentów, nowe przeszczepione komórki również szybko obumierają, względnie wymykają się spod kontroli sąsiadujących komórek i zaczynają dzielić się, co prowadzi do powstania guza.

Pomimo naszej dość dużej wiedzy na temat neuronów, ciągle mało wiemy o tym, jak kontrolowana jest komunikacja pomiędzy neuronami i homeostaza mózgu. Niewątpliwie ważną rolę odgrywa tu drugi typ komórek układu nerwowego – komórki glikowe, które odpowiedzialne są za utrzymanie homeostazy mózgu. Komórki te prawdopodobnie odbierają też sygnały z zegara biologicznego, który generuje dobową rytmikę aktywności mózgu.

Tydzień wiedzy o mózgu jest okazją do przedstawienia najnowszych osiągnięć neuronauki i otwartej dyskusji na ten temat. Neuronauka stała się tak obszerną dziedziną nauki, że konferencja „Tydzień mózgu” organizowana przez Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika od 1998 roku, co roku odbywa się pod innym hasłem. Oprócz wykładów, tematyka każdego „Tygodnia mózgu” gości też na łamach wydawanego w marcu zeszytu *Wszechświata*.

Serdecznie zapraszam do uczestniczenia w wykładach oraz zapoznania się z artykułami na temat neurobiologii i medycyny, opublikowanymi w bieżącym wydaniu *Wszechświata*.

Prof. dr hab. Elżbieta Pyza
Prezes Zarządu Głównego
Polskiego Towarzystwa Przyrodników
im. Kopernika – głównego organizatora
„Tygodnia Mózgu” w Krakowie

ZARAŻLIWE EMOCJE

Karolina Rokosz, Ewelina Knapska (Warszawa)



Biblijny dobry Samarytanin ocalił nieznanego i zadbał o niego, nie licząc na nagrodę. Dzięki temu, że wielu ludzi postępuje podobnie, nasz świat wydaje się w miarę znośnym miejscem do życia. Zjawisko empatii, definiowane jako zdolność do doświadczenia i rozumienia uczuć i myśli innych, często rozumiemy jako współczucie lub pomoc innym. Wiele osób uważa nawet, że jest to podstawa moralnego sposobu postępowania, charakterystyczna wyłącznie dla gatunku ludzkiego. Jednak, jeśli zastanowimy się nad mechanizmem powstawania empatii, okaże się, że jej ewolucyjnych korzeni możemy dopatrzeć się u organizmów znacznie prostszych niż człowiek (Decety i Lamm, 2006).

Empatia – zjawisko nie tylko ludzkie

U ludzi empatia jest złożonym zjawiskiem społecznym, w którym psychologowie wyróżniają komponenty nie tylko emocjonalne, ale i poznawcze. Ale i w świecie zwierząt możemy zaobserwować pewne przejawy empatii, przynajmniej na poziomie emocjonalnym. Można znaleźć szereg przykładów oddziaływania emocji jednego osobnika na zachowanie innych. Na przykład, w klasycznym już eksperymencie wykonanym w 1964 roku przez Massermana i współpracowników małpy nauczono, że w zamian za pociąganie łańcuchów będą otrzymywać pokarm. Zwierzęta bardzo szybko pojęły, że jeden z łańcuchów dostarcza dwa razy więcej pokarmu od innych. Wtedy naukowcy zmienili zasady. Kiedy jedna małpa pociągnęła za łańcuch związany z większą nagrodą, inna otrzymywała bolesny impuls elektryczny. Po tej zmianie większość zwierząt zrezygnowała z pociągania za łańcuch przynoszący największe zyski i zadowoliła się mniejszą nagrodą, która nie wiązała się z krzywdą innych zwierząt. Co ciekawe, część małp w ogóle przestała pociągać za łańcuchy, najprawdopodobniej ze strachu przed sprawieniem bólu swoim pobratymcom. Innym przykładem, pokazującym, że również myszy potrafią odczytywać przejawy bólu swoich kompanów, są wyniki doświadczeń Langforda i współpracowników wykonane w 2006 roku. W doświadczeniach tych hodowano myszy w klatkach parami. Następnie myszom – albo jednej z pary, albo obu – podawano zastrzyk z substancji wywołującej ból brzucha. Zaobserwowano, że intensywność zachowań związanych z reakcją na ból była zawsze

większa, jeśli ból dotyczył obu myszy. Ponadto myszy, które obserwowały cierpiącą towarzyszkę, były szczególnie wyczulone na nieprzyjemne bodźce. Wyniki te sugerują, że obserwowanie reakcji na ból innego zwierzęcia zmienia próg bólu u obserwatora.

Po co zwierzętom empatia?

Wiele gatunków zwierząt, podobnie jak człowiek, żyje w grupach społecznych. Przebywanie w gromadzie innych osobników tego samego gatunku daje szereg korzyści, między innymi, pozwala czerpać informacje o otaczającym świecie nie tylko przez bezpośrednią z nim konfrontację, ale również przez obserwację zachowania innych zwierząt. Niejednokrotnie zdobywanie informacji, w szczególności o grożącym niebezpieczeństwie, od pobratymców jest znacznie mniej ryzykowne niż bezpośredni kontakt z zagrożeniem. Na przykład ptak lub gryzoń, który dostrzeże drapieżnika lub zostanie przez niego zaatakowany, wydaje okrzyki ostrzegające inne osobniki przed niebezpieczeństwem. Życie społeczne pociąga za sobą również konieczność odczytywania i interpretowania emocji innych osobników w celu zmniejszenia konfliktów wewnątrz grupy. Bardzo przekonującym przykładem takiego odczytywania emocji jest zjawisko „zarażania” emocjonalnego opisane przez Hatfielda i współpracowników w 1994 roku. Było ono wielokrotnie obserwowane, na przykład, gdy w dużym zgromadzeniu ludzi ktoś podał informację (fałszywą) o zagrożeniu, co wywoływało atak paniki. Podobne zjawisko udzielających się emocji (tym razem pozytywnych) można obserwować u kibiców podczas imprez sportowych czy u widzów turlającej się ze śmiechu podczas oglądania zabawnego filmu czy przedstawienia. Przypuszcza się, że wyżej wymienione czynniki doprowadziły do powstania wyspecjalizowanych mechanizmów mózgowych pozwalających na percepcję i interpretację emocji przekazywanych społecznie.

Badania nad mechanizmami mózgowymi odpowiedzialnymi za emocje przekazywane społecznie

Zdolność do przejmowania stanów emocjonalnych innego osobnika, czyli zjawisko zarażania emocjonalnego, wydaje się jednym z najprostszych przejawów empatii. Neuroobrazowanie ludzkiego mózgu dostarczyło

informacji o szeregu struktur mózgowych aktywowanych podczas zachowań empatycznych. Jednak badania te są korelacyjne ze swej natury, mają ograniczoną rozdzielczość, a metody kontroli zachowania badanych są ze względu na podmiot badań dość ograniczone.

Jako mechanizm wyjaśniający zjawisko społecznego przekazywania emocji proponowano **neurony lustrzane** – komórki nerwowe aktywowane zarówno w przypadku wykonywania jakiejś czynności, jak i w trakcie obserwowania innych podczas jej wykonywania. Naukowcy z grupy kierowanej przez Giacomo Rizzolattiego zidentyfikowali w 2004 roku specyficzne neurony w korze mózgowej odpowiedzialne za odzwierciedlanie ruchu dłoni u ludzi i naczelnych. Ta elegancka hipoteza zaowocowała szeregiem badań prowadzonych u różnych gatunków zwierząt. Jednak dotąd nikt nie udowodnił, że neurony lustrzane (obecne w korze mózgowej) są rzeczywiście odpowiedzialne za współodczuwanie bólu lub emocje przekazywane społecznie. Prawdopodobnie mechanizm współodczuwania jest znacznie bardziej złożony: w odbieranie bodźców, ich przetwarzanie i reagowanie na nie zaangażowane są skomplikowane obwody neuronalne obejmujące wiele struktur mózgowych – od tych ewolucyjnie najmłodszych (jak kora mózgowa) po najpierwotniejsze.

Taką starą ewolucyjnie strukturą mózgu odpowiedzialną za emocje jest **ciało migdałowe**. Jest to część mózgu, która odpowiada, między innymi za wywołaną zagrożeniem reakcję „walcz lub uciekaj”. Reakcja ta powstaje w ułamkach sekund i jest mechanizmem chroniącym życie i zwiększającym prawdopodobieństwo przetrwania zwierzęcia. Dziś naukowcy rozszerzają pojęcie reakcji walki lub ucieczki o „zamieranie” (ang. *freeze*) i omdlewanie (ang. *faint*) w sytuacji zagrożenia. Ciało migdałowe przetwarza wszystkie sygnały pochodzące ze zmysłów, wykrywając bodźce, które mogą powodować niebezpieczeństwo. W obliczu takiej sytuacji pobudzony przez ciało migdałowe współczulny układ nerwowy stymuluje uwalnianie noradrenaliny do mózgu i adrenaliny do całego organizmu. Wyrzut tych substancji powoduje, między innymi, wzrost napięcia mięśni, ciśnienia krwi i przyspieszenie akcji serca. W konsekwencji metabolizm wzrasta (zwiększa się efektywność organizmu), źrenice rozszerzają się (polepsza się widzenie), procesy trawienne zwalniają, a cała energia koncentruje się wokół walki lub ucieczki. Pobudzenie ciała migdałowego może być wywołane zarówno bezpośrednim zagrożeniem, jak i środkami pośrednimi. Do niedawna badano przede wszystkim podłoże mózgowe reakcji na zagrożenie bezpośrednie. Ponieważ badanie złożonych obwodów

neuronalnych z wystarczającą rozdzielczością i możliwością specyficznych manipulacji nie jest możliwe u ludzi czy naczelnych, badania takie prowadzi się przede wszystkim na gryzoniach, głównie szczurach i myszach.

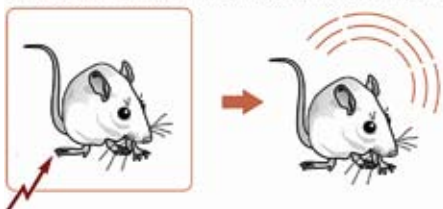
Powszechnie wykorzystywanym modelem doświadczalnym **zagrożenia bezpośredniego** jest warunkowanie reakcji strachu. W modelu tym zwierzę przenoszone jest do klatki eksperymentalnej, gdzie po kilku minutach rażone jest w łapy krótkim nieprzyjemnym impulsem elektrycznym. Skojarzenie wyglądu nowego miejsca z nieprzyjemnym bodźcem wywołuje reakcję strachu nawet wtedy, gdy kolejnym pobytom w klatce doświadczalnej nie towarzyszy już nieprzyjemny bodziec. W małej klatce doświadczalnej, z której mysz czy szczur nie może uciec, wyuczona reakcja strachu polega na całkowitym zniechęceniu (ang. *freezing*) i wzmożonej wokalizacji w paśmie ultradźwięków o częstotliwości 22 kHz. Badania tego typu udowodniły, że zwierzę pozbawione ciała migdałowego nie przejawia reakcji strachu. Przyniosły także wiele informacji o funkcji poszczególnych części (jąder) tej struktury w uczeniu się i ekspresji wyuczonego strachu.

Wykorzystujące gryzonie laboratoryjne modele strachu przekazywanego społecznie, które pojawiły się w ostatnich latach, umożliwiają badanie mózgowych mechanizmów empatii z rozdzielczością do pojedynczych komórek. Pozwala to na prowadzenie prac badawczych, których celem jest wyjaśnienie mózgowych mechanizmów takich zjawisk. Jakiej struktury mózgu czy obwody neuronalne są zaangażowane w odbiór informacji o zagrożeniu? Jak mózg radzi sobie z szybkim jej przetworzeniem na efektywne zachowania zwiększające szansę przetrwania? Czego dotyczy przekazywana informacja? Czy jest ona niespecyficznym alarmem, wywołującym u odbiorcy jedynie uogólnione pobudzenie emocjonalne, czy też rodzajem zakodowanego sygnału, ściśle określającego cechy grożącego niebezpieczeństwa? Modele strachu przekazywanego społecznie pozwalają na szukanie odpowiedzi na postawione wyżej pytania.

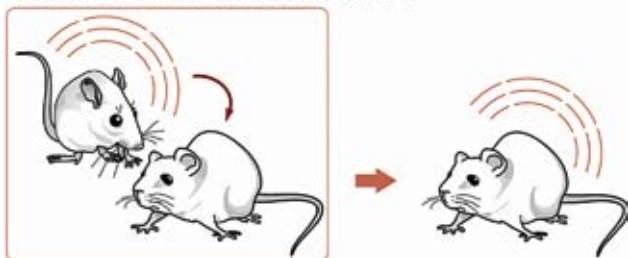
Przed kilkoma laty w Instytucie Nenckiego opracowaliśmy model doświadczalny pozwalający na badanie efektów społecznie przekazanego strachu, czyli pośredniej informacji o zagrożeniu. Model ten przypomina nieco polegające na prezentacji nacechowanych emocjonalnie twarzy procedury stosowane w badaniach społecznych reakcji emocjonalnych u ludzi. Badana jest w nim odpowiedź na emocje już uwarunkowanego osobnika. Szczury hodowane są w parach, a w czasie doświadczenia jeden z osobników, którego można

nazwać demonstratorem lub nadawcą informacji, poddawany jest warunkowaniu reakcji strachu, czyli silnej stymulacji emocjonalnej. Następnie powraca do klatki domowej, w której dochodzi do interakcji społecznej z partnerem, którego można nazwać obserwatorem bądź odbiorcą informacji. W grupie kontrolnej demonstratorzy przebywają w klatce doświadczalnej, ale nie są poddawani warunkowaniu strachu. Odkryliśmy, że **strach przekazywany społecznie** powoduje szereg zmian zarówno w zachowaniu, jak i aktywacji mózgu obserwatorów.

BEZPOŚREDNIA STYMULACJA EMOCJONALNA



POŚREDNIA STYMULACJA EMOCJONALNA



Ryc. 1. Bezpośrednia i pośrednia stymulacja emocjonalna. Bezpośrednia stymulacja emocjonalna ma miejsce, na przykład, w trakcie warunkowania reakcji strachu, kiedy zwierzę poddane jest bezpośredniemu działaniu nieprzyjemnego, zagrażającego bodźca, takiego jak rażenie w łapy krótkim impulsem elektrycznym. Z pośrednią stymulacją emocjonalną mamy do czynienia w modelu społecznie przekazywanego strachu, w którym badane zwierzę konfrontowane jest z partnerem uprzednio poddanym bezpośredniej stymulacji emocjonalnej.

Podczas interakcji obu szczurów obserwowaliśmy ich zachowanie. Okazało się, że kontakt z pobudzonym emocjonalnie szczurem powodował silne wzbudzenie ruchowe u obserwatorów, jak również wyzwalał szereg zachowań eksploracyjnych, takich jak obwąchiwanie partnera, czyszczenie jego sierści czy stójki (zachowania mające na celu zdobycie informacji). Ponadto zmierzaliśmy poziom pobudzenia emocjonalnego szczurów-odbiorców. Wykorzystaliśmy w tym celu reakcję wzdrygnięcia. Jest to odruch obronny, obserwowany również u ludzi, wywołany przez gwałtowny i intensywny bodziec, na przykład słuchowy. W odpowiedzi na taki bodziec mięśnie gwałtownie kurczą się, w wyniku czego zwierzę wzdryga się (lekko podskakuje). Siła wzdrygnięcia zmienia się zależnie od stopnia pobudzenia emocjonalnego zwierzęcia. Obserwacje i pomiary reakcji odbiorców wykazały, że towarzystwo zdenerwowanego towarzysza powoduje silne pobudzenie emocjonalne odbiorcy.

Zbadaliśmy także uczenie się i pamięć szczurów-odbiorców. Badania te pokazały, że odebranie pobudzenia emocjonalnego od towarzysza sprzyja uczeniu się reakcji związanych ze strachem – szczury te szybciej uczyły się i lepiej pamiętały zarówno w teście aktywnego unikania (gdzie zwierzęta uczą się uciekać od bodźca sygnalizującego niebezpieczeństwo, a następnie unikać tego bodźca), jak i podczas warunkowania strachu. Wyniki te sugerują, że pobudzenie emocjonalne odebrane od partnera pomaga zwierzętom przystosować się do wymagań środowiska prawdopodobnie zwiększając ich szanse na przeżycie.

Kolejnym krokiem w poznawaniu mechanizmów badanego zjawiska było sprawdzenie, co dzieje się z ciałem migdałowatym szczurów-odbiorców przetwarzających informacje o zagrożeniu. W tym celu posłużyliśmy się technikami pozwalającymi określić poziom ekspresji białka c-Fos, które jest znacznikiem aktywowanych neuronów. W prawie wszystkich częściach ciała migdałowatego, nazywanych jądrami, zaobserwowano podobną, wysoką aktywność komórek nerwowych zarówno u nadawców, jak i u odbiorców przekazu emocjonalnego. Pośrednia stymulacja emocjonalna okazała się zatem równie skuteczna jak bezpośrednia, choć przecież obserwator nie przeżył stresu przeniesienia do nowego miejsca, nie mówiąc już o ekspozycji na nieprzyjemne bodźce.

Zdumiewający był natomiast obraz **aktywacji neuronów jądra środkowego ciała migdałowatego**: była ona mianowicie wyższa u szczurów-obserwatorów niż u demonstratorów. Oznacza to, że to pośrednia, a nie bezpośrednia stymulacja emocjonalna miała najsilniejszy wpływ na jądro środkowe. Pomimo licznych badań funkcja tej części ciała migdałowatego jest wciąż mało poznana. Przez wiele lat skupiano się na określeniu jego roli w procesach warunkowania strachu. Stwierdzono, że jądro środkowe stanowi „bramę wyjściową” z ciała migdałowatego, przez którą informacja o zagrożeniu jest przekazywana do innych struktur mózgu odpowiedzialnych za regulację wszelkich autonomicznych, wydzielniczych i behawioralnych składowych warunkowej reakcji strachu. Z ostatnich badań wynika jednak, że w kontrolowaniu różnorodnych mechanizmów tej reakcji największe znaczenie mają włókna nerwowe przebiegające niejako tranzytem przez jądro środkowe, a nie komórki nerwowe budujące tę strukturę. Interpretację uzyskanych wyników komplikuje również ogromna złożoność jądra środkowego – składa się ono z różnych typów komórek nerwowych, połączonych w obwody neuronalne mogące odgrywać różne role w kontroli zachowania. Wcześniejsze prace sugerują jednak zaangażowanie tej struktury w procesy związane

z uwagą i pobudzeniem, a badania nad ekspresją białka c-Fos pokazują aktywację neuronów w tej strukturze w sytuacjach, w których zwierzę motywowane jest pozytywnie (na przykład dąży do zdobycia pokarmu) lub, w mniejszym stopniu, gdy poznaje nowe środowisko.

W modelu opisywanym powyżej szczury-obszernicy nie byli bezpośrednio konfrontowani z niebezpieczeństwem. Żeby porównać aktywację ciała migdałowatego w sytuacji kontaktu z pobudzonym emocjonalnie partnerem (model społecznego przekazywania strachu) i bezpośredniej obserwacji partnera poddawanego warunkowaniu strachu, opracowaliśmy model, w którym demonstrator i obserwator znajdują się w jednej klatce rozdzielonej podziurkowaną, cienką, przezroczystą przegrodą. Obserwowaliśmy silną reakcję zamierania (charakterystyczną dla wysokiego poziomu strachu) oraz podwyższony poziom ekspresji białka c-Fos w jądrze bocznym, ale nie w jądrze środkowym obserwatorów. Wyniki te pokazują, że w przypadku konfrontacji z sytuacją, w której obserwator ma – inaczej niż w modelach społecznego przekazywania strachu – możliwość bezpośredniej obserwacji warunkowania partnera, w przeciwieństwie do modelu społecznego przekazywania strachu, pojawiają się pasywne reakcje obronne (reakcja zamierania), a jądro środkowe nie jest aktywowane. Podobne wyniki behawioralne i dotyczące roli jądra bocznego ciała migdałowatego otrzymali w 2010 roku Jeon i współpracownicy.

Podsumowując wyniki wielu badań nad ekspresją białka c-Fos w jądrze środkowym ciała migdałowatego

przeprowadzonych w naszym oraz innych laboratoriach, można stwierdzić, że wyraźny wzrost aktywacji tej struktury następuje w przypadku zachowań motywowanych pozytywnie oraz emocji przekazywanych społecznie. Pobudzenie jądra środkowego może też, choć w mniejszym stopniu, powodować ekspozycja na nowe środowisko. Można zatem postawić hipotezę, że podczas bezpośredniego zagrożenia aktywność jądra środkowego zostaje zahamowana. Obecnie trwają prace mające na celu wyjaśnienie funkcjonalnego znaczenia obwodów neuronalnych aktywowanych w jądrze środkowym ciała migdałowatego przez strach przekazywany społecznie.

Badania nad mózgowym podłożem społecznego przekazywania emocji pozwalają nam lepiej zrozumieć mechanizmy rządzące tym zjawiskiem. Proste formy empatii, takie jak zarażanie emocjonalne, stanowią prawdopodobnie ewolucyjne podłoże bardziej złożonych zachowań empatycznych obserwowanych u ludzi, a poznanie mechanizmów je kontrolujących może pomóc zrozumieć ludzkie, zaawansowane przejawy empatii. Zaburzenia empatii u ludzi prowadzą do ciężkiego upośledzenia funkcjonowania w grupie społecznej. Stąd rosnące zainteresowanie mechanizmami rządzącymi przetwarzaniem emocji społecznych przez mózg. Ponieważ zaburzenia reakcji empatycznych towarzyszą wielu chorobom psychicznym, na przykład można je zaobserwować u osób o cechach autystycznych, schizofreników, czy psychopatów, badania podobne do tu opisanych mogą przyczynić się do wyjaśnienia podłoża zaburzeń emocjonalnych obserwowanych w tych chorobach.

Karolina Rokosz, Ewelina Knapska. Laboratorium Neurobiologii Emocji, Zakład Neurofizjologii, Instytut Biologii Doświadczalnej PAN im. M. Nenckiego w Warszawie. E-mail: k.rokosz@nencki.gov.pl.



GLEJ - WRÓG CZY PRZYJACIEL?

Joanna Mika (Kraków)

Pozornie wydaje się bardzo logiczne, że neurony są najważniejszym elementem składowym układu nerwowego, ponieważ to właśnie one przewodzą impulsy elektryczne i przetwarzają informacje napływające do mózgu, należy jednak pamiętać, że w tkance nerwowej znajduje się wiele innych typów komórek, z których każda ma do spełnienia ważne funkcje. Te komórki pozostają ze sobą w złożonych relacjach funkcjonalnych i strukturalnych, stąd też wielu autorów uważa, że rozdzielanie układu nerwowego na dwie tkanki jest nieuzasadnione i w związku z tym przyjmują istnienie w układzie nerwowym

tylko jednej tkanki nerwowej, którą tworzą zarówno komórki nerwowe, jak i glejowe. Układ nerwowy zapewnia stały kontakt organizmu ze środowiskiem zewnętrznym oraz integrację narządów wewnętrznych. Uczestniczy w rejestrowaniu, przekazywaniu i analizie napływających informacji z zakończeń czuciowych oraz bierze udział w realizacji prawidłowych reakcji adaptacyjnych na zmieniające się warunki świata zewnętrznego i środowiska wewnętrznego. O ile rola neuronów jest stosunkowo dobrze poznana, to rola gleju wciąż wymaga intensywnych badań.

Historia

Historia badań komórek glejowych sięga XIX wieku, kiedy to w 1836 roku Gabriel Valentin przedstawił hipotezę, że w mózgu znajdują się komórki aktywne (pobudliwe) oraz nieaktywne (niepobudliwe), a w 1851 roku Heinrich Müller uzyskał pierwsze obrazy komórek glejowych podczas badania siatkówki oka. Równolegle swoje badania prowadził Otto Deiters, który w roku 1860 przedstawił szczegółowy opis komórki nerwowej oraz opisał istnienie w mózgu komórek nieposiadających aksonów. W 1858 roku Rudolf Virchow nadał nazwę „glej” tkance wypełniającej przestrzeń pomiędzy komórkami nerwowymi. Źródłem etymologicznym nazwy stało się greckie słowo „glia” oznaczające „klej”. W swoich dalszych badaniach Rudolf Virchow zidentyfikował komórki astrocytarne przy pomocy metody opracowanej przez Camillo Golgiego. Również Carl Ludwig Schleich już w 1890 roku dostrzegł ważną rolę komórek glejowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Uważał, że komórki glejowe i neurony są równorzędnymi partnerami i stanowią aktywne elementy komórkowe mózgu. W 1893 roku Michael von Lenhossek wprowadził do histologii termin astrocyt. W latach 1852–1934 Santiago Ramón y Cajal wyróżnił trzy podstawowe rodzaje komórek glejowych: o kształcie gwieździstym, o postaci włóknistej z licznymi wypustkami oraz o formie protoplazmatycznej. W 1906 Santiago Ramón y Cajal wraz z Camillo Golgim zostali nagrodzeni Nagrodą Nobla za pionierskie prace dotyczące struktury tkanki nerwowej, jednakże tworząc teorię działania układu nerwowego pominęli oni rolę gleju. Dopiero brat Santiago, Pedro Ramón y Cajal docenił rolę gleju i wysunął hipotezę, że te komórki tworzą rodzaj izolatora neuronów, który zapobiega niepożądanemu rozprzestrzenianiu się impulsów neuronalnych. Mimo tego, że już w roku 1880 Franz Nissl i Franz Robertson opisali drobne komórki glejowe podobne do makrofagów, to dopiero w roku 1920 Pio del Rio Hortega po raz pierwszy nazwał te komórki mikroglejem. Następny „krok milowy” w badaniach nad mikroglejem należał również do Hortegi, który badał i opisywał rolę odkrytego mikrogleju w patologii ośrodkowego układu nerwowego. Efektem jego pracy było również wprowadzenie do nomenklatury pojęcia oligodendrocyt w roku 1921.

Ponieważ do połowy XX wieku brak było odpowiednich narzędzi badawczych, dlatego rolę komórek glejowych do niedawna sprowadzano do funkcji określonych przez badaczy XIX wieku, czyli funkcji tkanki podporowej dla neuronów (Rudolf Virchow, Santiago Ramón y Cajal, Carl Weigert), tkanki

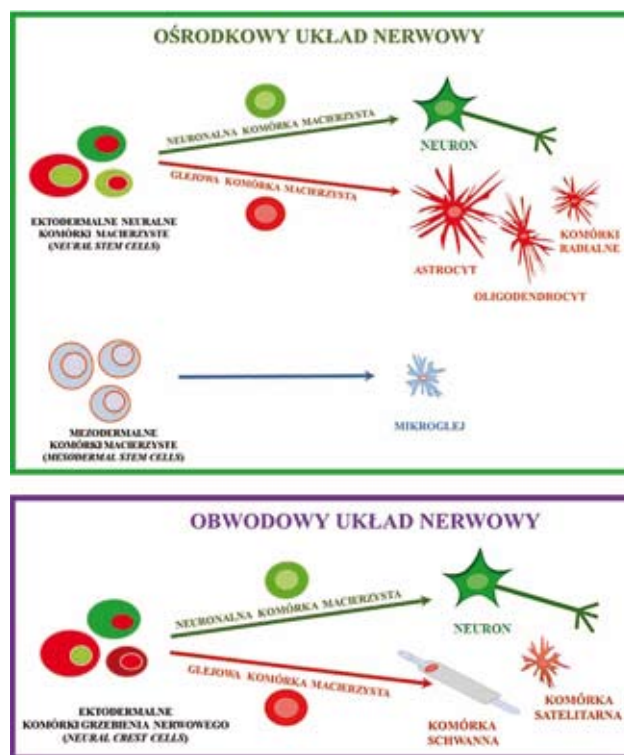
odżywczej, przekazującej substancje odżywcze z naczyń krwionośnych do neuronów (Camillo Golgi), tkanki izolacyjnej zapobiegającej niepożądanemu rozprzestrzenianiu się impulsów neuronalnych (Pedro Cajal) oraz tkanki oczyszczającej, której komórki dezaktywują i eliminują substancje „zużyte” w procesie komunikowania się neuronów (Camillo Golgi).

Na przełomie wieku zaczęły pojawiać się coraz to nowe techniki i technologie. Wielu badaczy zaczęło się z nimi zapoznawać, wykorzystując je w swoich projektach. Tak rozpoczęła się nowa era w badaniu fizjologii gleju, a w szczególności astrocytów, którą zapoczątkowały odkrycia lat 60. XX wieku, kiedy to Steven Kuffler, John Nicolls i Richard Orkand wykazali sprzężenie elektryczne pomiędzy astrocytami. W 1969 roku Milton Brightman i Tom Reese zidentyfikowali struktury, które dziś znamy jako złącza szczelinowe. Mimo to jeszcze przez następnych 20 lat postrzegano komórki glejowe jako bierne składowe sieci komórkowych, pełniące funkcje odżywcze, podporowe i izolujące. Opracowanie technik elektrofizjologicznych takich jak patch-clamp i zastosowanie znaczników fluorescencyjnych umożliwiających śledzenie zmian stężeń jonów wapnia, umożliwiły nowy typ badań i spowodowały radykalną zmianę naszego postrzegania gleju. Astrocyt przestał być komórką „niemą”. Rozpoczęto badania nad jego rolą zarówno w fizjologii jak i w patologii. Jednak dopiero od lat 90. XX wieku zmienia się postrzeganie roli komórek glejowych, glej przestał być już zwykłym „klejem”, a zaczęto przypisywać mu coraz to nowe funkcje. Obecnie wiadomo, że glej w znacznym stopniu odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie i plastyczność mózgu. Komórki gleju są obecnie postrzegane jako regulatory funkcjonowania synaps, kontrolujące przepływ danych między neuronami i oddziałujące na przetwarzanie informacji, a także na procesy uczenia. Wiadomo już, że warunkiem prawidłowego działania sieci neuronalnych są komórki glejowe, a zaburzenia ich czynności prowadzą do dysfunkcji, a nawet śmierci neuronów. Odkrycie neuroprzekąźnictwa pozasynaptycznego i wykazanie, że klasycznemu złączu synaptycznemu często towarzyszą wypustki glejowe, które mogą odbierać sygnały przysynaptyczne i pozasynaptyczne, zwiększyło rozumienie udziału astrocytów w integrowaniu sygnałów i odpowiedzi neuronu na działanie neuroprzekąźników i neuromodulatorów. Okazało się, że astrocyty pełnią w mózgu wiele funkcji – metabolizują neuroprzekąźniki, usuwają toksyny, są źródłem energii dla neuronów i ogólnie rzecz biorąc – dbają o utrzymanie homeostazy układu nerwowego. Niewątpliwie przełomowym wydarzeniem było

odkrycie w 1984 roku przez Harolda Kimelberga i Helmuta Kettenmanna receptorów dla kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) oraz glutaminianu na oligodendrocytach i astrocytach. W 1990 roku Ann Cornell-Bell oraz Steve Finkbeiner wykazali, że astrocyty są pobudliwe i odpowiadają na stymulację wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} . Wkrótce po tym w 1991 roku Charles i współautorzy dowiedli, że stymulacja mechaniczna astrocytów w hodowli generuje powstawanie fali wapniowej, zjawiska polegającego na wzroście poziomu jonów wapnia w kolejnych komórkach należących do sieci połączonych ze sobą astrocytów. Jednakże dopiero badania wskazujące, że astrocyty mogą brać czynny udział w modulacji transmisji synaptycznej wzbudziły niezwykły wzrost zainteresowania tymi komórkami. Astrocyt przestał być tylko biernym regulatorem środowiska, a stał się istotnym graczem modulującym najistotniejsze procesy w ośrodkowym układzie nerwowym. Analiza ekspresji receptorów w astrocytach wykazała, że mogą one produkować właściwie wszystkie znane receptory oraz wykazują ekspresję licznych kanałów błonowych, a więc są wyposażone we właściwe narzędzia do wykrywania aktywności sąsiadujących neuronów. W latach 90. XX wieku i późniejszych wykazano, że przekąźnictwo pozasynaptyczne odgrywa zasadniczą rolę w utrzymującej się tonicznej regulacji aktywności neuronalnej i że jest m.in. podstawowym elementem oddziaływań neuroendokrynnych i neuroimmunologicznych. Badania ostatnich lat – również nasze – podkreślają jednak, że to najmniejsze komórki glejowe czyli mikroglej są „kluczowymi graczami” w utrzymywaniu homeostazy. Wiadomo, że po uszkodzeniu tkanki nerwowej mikroglej ulega aktywacji i uruchamianych jest wiele procesów mających na celu z jednej strony ochronę przed czynnikami uszkodzającymi, a z drugiej naprawę powstałych zniszczeń tkanki. Mikroglej nie tylko stoi na straży komórek nerwowych, ale także odgrywa ważną rolę w pełnieniu przez nie podstawowych funkcji i jest niezmiernie istotny w wielu chorobach o podłożu zarówno neurodegeneracyjnym jak i autoimmunologicznym. Te drobne komórki glejowe pełnią bardzo różnorodne funkcje i są od niedawna przedmiotem bardzo intensywnych badań.

Podział i rola poszczególnych komórek glejowych

Obecnie wśród komórek glejowych ośrodkowego układu nerwowego wyróżniamy wywodzące się z ektodermy (podobnie jak neurony) astrocyty, oligodendrocyty, komórki ependymy, komórki Bergmanna i Müllera oraz wywodzące się z mezodermy komórki mikrogleju (Ryc. 1).



Ryc. 1. Komórki glejowe dzielimy na wywodzące się z ektodermy (podobnie jak neurony) astrocyty, oligodendrocyty, komórki radialne, komórki Schwanna i satelitarne oraz wywodzące się z mezodermy komórki mikrogleju.

Największymi komórkami glejowymi są astrocyty (8–12 μm). Mają one liczne wypustki wchodzące w kontakt z ciałami komórkowymi i wypustkami neuronów, z naczyniami krwionośnymi kapilarnymi oraz pomiędzy sobą. Oligodendrocyty (glej skąpowypustkowy, 6–8 μm), mają nieliczne wypustki, które owijając się wokół aksonów tworzą osłonki mielinowe, towarzyszą też ciałom komórkowym neuronów (oligodendrocyty satelitarne). Komórki ependymy (glej wyściółkowy) w formie jednowarstwowego nabłonka wyścielają komory mózgu i kanał centralny rdzenia kręgowego. Komórki Müllera to rodzaj komórek glejowych występujący w siatkówce kręgowców, a komórki Bergmanna w mózdzku. Komórki mikrogleju są najmniejsze, mają nieliczne wypustki z kolcowatymi odgałęzieniami, mogą się poruszać, zmieniać kształt i fagocytować. W obwodowym układzie nerwowym glej występuje w postaci neurolemocytów (zwanymi także komórkami Schwanna) oraz komórek satelitarnych, które otaczają obecne w zwojach komórki nerwowe (Ryc. 1).

Astrocyty

Najwcześniejsze badania na temat zaangażowania gleju w podstawowe funkcje układu nerwowego dotyczyły przede wszystkim astrocytów. Wiadomo, że te komórki tworzą sieć, a poprzez złącza szczelinowe

zachodzi wzajemna wymiana jonów i niskocząsteczkowych substancji aktywnych. Jest to proces bardzo dynamiczny, pozostający pod kontrolą neuroprzekazników i cytokin. Astrocyty charakteryzują się dużą odpornością na czynniki stresowe i zapalne, co czyni z nich doskonałych obrońców dla słabych i wrażliwych neuronów. Wydzielają substancje wzrostowe, takie jak nerwowy czynnik wzrostu (NGF), mózgowy czynnik wzrostu (BGF) czy zasadowy fibroblastyczny czynnik wzrostu (bFGF), które odgrywają istotną rolę w procesach naprawczych i wzrostowych neuronów. Astrocyty mają kanały jonowe otwierane m.in. za pośrednictwem glutaminianu, a pobudzenie tych kanałów wywołuje m.in. napływ Ca^{2+} do astrocytów i generowanie sygnału wapniowego w obrębie sieci tych komórek. Wiadomo, że astrocyty odgrywają bardzo ważną rolę zarówno w rozwoju, fizjologii jak i w patologii ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki wielu badań wskazują na to, że zaburzenia funkcji astrocytów odgrywają rolę w patogenezie wielu chorób neurologicznych i psychicznych. W mózgach pacjentów cierpiących zarówno na depresję jednobiegunową jak i dwubiegunową, a także u osób ze schizofrenią oraz u samobójców obserwowano zmiany patologiczne i zanik astrocytów w korze. O uszkodzeniach astrocytów w depresji świadczy też wzrost zawartości białka S100B w surowicy pacjentów depresyjnych i maniakalnych, w porównaniu do ludzi zdrowych i wzrost ten koreluje pozytywnie z nasileniem objawów depresji, a także jest hamowany przez leki przeciwdepresyjne. Zaburzenie mechanizmów utrzymujących równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną prowadzi do kumulacji toksycznych dla komórek nerwowych ilości wolnych rodników tlenowych (ROS), co poważnie zaburza ich prawidłowe funkcjonowanie, a nawet prowadzi do ich śmierci. Z tego względu komórki wykształciły wiele mechanizmów zabezpieczających przed szkodliwym działaniem ROS przez neutralizację bądź usuwanie ich z komórki i jej bliskiego otoczenia. Ponieważ komórki nerwowe cechuje bardzo ograniczony mechanizm samoobrony, główną linię obrony stanowią sąsiadujące z nimi astrocyty. Astrocyty wydzielają oraz magazynują związki o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak glutation czy askorbinian. Wiele toksycznych bodźców aktywuje astrocyty powodując zwiększoną proliferację i silną hipertrofię ciała komórki, jądra i wypustek. Aktywowane komórki produkują neuropeptydy, czynniki wzrostowe, cytokiny o różnorodnych właściwościach. Wiele czynników wydzielanych przez astrocyty ma działanie neuroprotektcyjne, na przykład po niedokrwieniu mózgu produkują czynnik wzrostu nerwów (NGF), czynnik

neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik neurotroficzny pochodzenia glejowego (GDNF), czynnik wzrostu fibroblastów 2 (FGF2), erytropoetynę, inhibitor aktywatora plazminogenu oraz szereg innych białek. Odpowiedź astrogleju może być korzystna w uszkodzeniach układu nerwowego, jednakże rozległa glejoza może przynosić szkodę. Należy bowiem pamiętać, że astrocyty są również źródłem cytokin prozapalnych: IL-1beta, IL-6 oraz cytokin cytotoksycznych: FasL, TGF β , TNF α . Wydaje się, że zarówno nadmierna aktywacja astrocytów, jak i glejoza powodują opóźnianie lub nawet uniemożliwiają regenerację.

Po raz pierwszy w roku 1991 Garrison i współpracownicy zaobserwowali wzrost aktywacji astrocytów w ośrodkowym układzie nerwowym po uszkodzeniu nerwów obwodowych. Autorzy wykazali, że w trakcie rozwoju neuropatii astrocyty ulegają strukturalnym i funkcjonalnym modyfikacjom. Te komórki przełączają się ze swego spoczynkowego fenotypu w fenotyp aktywny, w wyniku czego dochodzi do systematycznego uwalniania przez nie cytokin (m. in. TNF α i IL-1beta), tlenku azotu, prostaglandyn, aminokwasów pobudzających i ATP, które obniżają poziom aktywacji lub bezpośrednio pobudzają neurony. Aktywacja rdzeniowych astrocytów została również zaobserwowana w modelach bólu wywołanego zapaleniem indukowanym iniekcją m. in. formaliny lub zymozanu. Grupa Coyle w roku 1998 wykazała, że nawet po trzech miesiącach od obwodowego uszkodzenia nerwu kulszowego wciąż obserwowane są aktywne astrocyty na poziomie rdzenia kręgowego i dlatego autorzy wyrażają pogląd, że te komórki odpowiadają za utrzymywanie się nadwrażliwości nocycceptywnej. Wnioski te są sprzeczne z badaniami przeprowadzonymi przez Deumens i współpracowników w 2009 roku, w których autorzy wykazali, że liczba zaktywowanych astrocytów po trzech miesiącach od urazu, jest odwrotnie skorelowana z nadwrażliwością nocycceptywną. Może być to powodowane zmianą fenotypu „pronocycceptywnego” zaktywowanych w przebiegu bólu przewlekłego astrocytów na „antynocycceptywny”. Choć brak na to wystarczających dowodów, to jednakże protekcyjna rola astrocytów może być związana z kontrolowaniem poziomu glutaminianu w synapsie. Z perspektywy terapeutycznej istnieją ograniczenia w dostępności czynników farmakologicznych działających na aktywację astrocytów, a główny inhibitor gleju, fluorocytrynian zmniejsza (jeśli w ogóle) ból neuropatyczny tylko w niewielkim stopniu, co sugeruje dualistyczną rolę tych komórek.

Oligodendrocyty i komórki Schwanna

Szybkość i skuteczność przewodzenia impulsów nerwowych w obrębie układu nerwowego opiera się na obecności osłonki mielinowej, struktury wytwarzanej przez specjalistyczne komórki glejowe, których wypustki tworzą spiralę błonową wokół aksonów wielu neuronów. W ośrodkowym układzie nerwowym osłonka mielinowa jest utworzona poprzez nawijanie się na akson wypustek cytoplazmatycznych komórek oligodendrocytów. Komórki te zawdzięczają swoją nazwę mniej licznym niż w przypadku astrocytów wypustkom oraz mniejszym rozmiarom, stąd nazwa glej skąpowypustkowy. Komórki te występują zarówno w szarej jak i białej istocie mózgowia, a jeden oligodendrocyt może wytworzyć osłonkę na kilku wypustkach neuronów. W obwodowym układzie nerwowym podobną funkcję pełnią komórki neurogleju wywodzące się z grzebienia nerwowego, czyli neurolemocyty, zwane także komórkami Schwanna lub lemocytami. Jednak w tym przypadku jeden lemocyt wytwarza osłonkę mielinową tylko na jednej wypustce nerwowej. Mielina, błona lipidowa otaczająca aksony komórek nerwowych, jest niezbędna dla szybkiego i efektywnego przewodnictwa sygnałów nerwowych. Wytwarzanie osłonki mielinowej owijającej akson doprowadza do bezpośredniego połączenia procesu dojrzewania oligodendrocytu i samego aksonu. W przypadku uszkodzenia włókien nerwowych to właśnie komórki Schwanna są pobudzone i biorą istotny udział w procesach regeneracji nerwów. Dochodzi do przywrócenia ich zdolności proliferacyjnych, jak i migracji oraz wydzielania licznych czynników przyczyniających się do regeneracji nerwów. Dlatego też w pierwszych 24 godzinach od powstałego uszkodzenia, jeszcze przed napływem makrofagów z krwi, komórki Schwanna kontrolują prowadzącą do demielinizacji degradację podstawowego białka budującego mielinę. Znaczenie osłonki mielinowej dla funkcjonowania układu nerwowego staje się jasne, kiedy przyjrzymy się skutkom utraty jej integralności w przebiegu takich chorób jak stwardnienie rozsiane lub dziedziczne leukodystrofie.

Komórki satelitarne

Komórki satelitarne to komórki glejowe zlokalizowane w obwodowym układzie nerwowym, gdzie osłaniają ciała neuronów zgromadzone w zwojach nerwowych. Wspomagają one również transdukcję sygnału oraz nocycepcję poprzez utrzymanie zarówno metabolicznej, jak i jonowej homeostazy. W modelach bólu neuropatycznego oraz zapaleniach

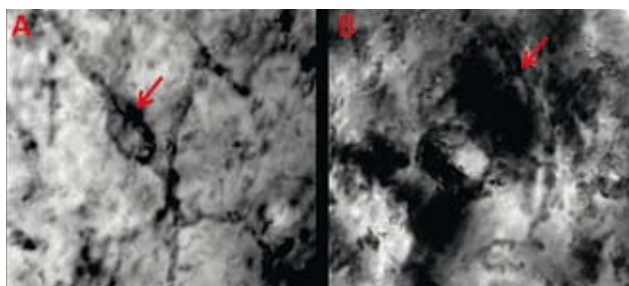
obwodowych dochodzi do aktywacji oraz proliferacji komórek satelitarnych, czego skutkiem jest wzrost poziomu ekspresji filamentów pośrednich, kwaśnego białka włókienkowego (GFAP) i uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF α i IL-1 β . Dane literaturowe donoszą, że czynniki uwalniane przez komórki satelitarne w zwojach korzeni grzbietowych odpowiadają za stymulację ośrodkowych zakończeń nerwowych w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego, co odgrywa znaczącą rolę w procesach nocycepcji. Ból pojawiający się w wielu chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym i autoimmunologicznym może być spowodowany zmianami w ilości potasu i glutaminy, za których buforowanie odpowiedzialne są komórki satelitarne.

Mikroglej

Komórki mikrogleju wywodzą się z monocytów i są makrofagami ośrodkowego układu nerwowego. Ważnym zadaniem tych drobnych komórek glejowych jest obrona organizmu przed patogenami. Reagują one na stres, uszkodzenie i wszelkie zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym oraz biorą udział w usuwaniu transformowanych nowotworowo komórek własnych. Aktywacja mikrogleju skutkuje zmianą cech morfologicznych komórek (z wysoce rozgałęzionego stanu do ostatecznej postaci fagocytyzującego makrofaga), proliferacją, zmianą ekspresji receptorów oraz zmianą ich funkcji (migracja do miejsca uszkodzenia, fagocytoza, uwalnianie mediatorów prozapalnych). Sygnał zapoczątkowujący aktywację mikrogleju nie jest jasno określony i wymaga dalszych wnikliwych badań. Wydaje się, że głównym bodźcem może być depolaryzacja neuronów następująca w wyniku ich uszkodzenia. Natomiast inne badania wskazują na istotny udział w aktywacji mikrogleju cząsteczek sygnałowych pochodzenia neuronalnego, takich jak: cytokiny prozapalne, czynniki wzrostu, białka dopełniacza, wolne rodniki, neurotoksyny, tlenek azotu, prostaglandyny, ATP oraz aminokwasy pobudzające. Komórki mikrogleju zapewniają utrzymanie homeostazy, nadzorują przeżywalność neuronów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz pełnią rolę komórek immunologicznie kompetentnych. Aktywowane komórki mikroglejowe są ponadto zdolne do wydzielania wielu czynników wzrostowych i zapalnych. Warto podkreślić, że zaktywowany mikroglej wydzielają różnorodne substancje, takie jak: cytokiny, czynniki wzrostu, enzymy, białka dopełniacza, neurotoksyny, wolne rodniki, tlenek azotu, które mogą na drodze autokrynną pobudzać te komórki na zasadzie sprzężenia zwrotnego oraz aktywować astrocyty i neurony,

które stają się źródłem kolejnych cytokin o potencjalnie neurotoksycznym działaniu. Uszkodzenie bądź stymulacja immunologiczna powoduje szybką aktywację komórek mikrogleju. Wiele badań zgodnie podkreśla, że niekontrolowana aktywacja mikrogleju może prowadzić wtórnie do niszczenia komórek nerwowych oraz do uszkodzenia bariery krew-mózg, warunkującej integralność ośrodkowego układu nerwowego, co w konsekwencji może być przyczyną rozległej degeneracji struktury mózgu oraz poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu całego organizmu.

Akumulację komórek mikrogleju zaobserwowano w wielu stanach patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym, takich jak: choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, neuropatia, niedokrwienie mózgu, a także w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych. W chorobie Alzheimera występowanie złożeń β amyloidu korelowało z nagromadzeniem się wokół nich komórek mikrogleju/makrofagów. Znaczna liczba komórek rozpoznawanych jako aktywowany mikroglej pochodzi najprawdopodobniej z napływających do mózgu komórek pochodzących ze szpiku kostnego. Wiadomo obecnie również, że mikroglej bardzo dynamicznie moduluje funkcje neuronalne w bólu neuropatycznym, który występuje w cukrzycy, udarze, stwardnieniu rozsianym, fibromialgii oraz po urazach rdzenia kręgowego i nerwów obwodowych.



Ryc. 2. A – Komórka mikrogleju w stanie spoczynku, natomiast B – w stanie pobudzenia na poziomie rdzenia kręgowego po uszkodzeniu nerwów obwodowych (zdjęcie z badań własnych).

W przypadku rozwoju neurodegeneracji na poziomie rdzenia kręgowego to właśnie komórki mikrogleju są aktywowane jako pierwsze z komórek glikowych i pozostają aktywne przez kilka tygodni. Dzieje się tak na przykład, co wykazały badania mojego zespołu, po uszkodzeniu nerwów obwodowych (Ryc. 2). Mikroglej ulega szczególnie silnym zmianom morfologicznym i proliferacji, pojawiają się nowe markery powierzchniowe, następuje migracja do miejsca uszkodzenia, fagocytoza oraz produkcja i uwalnianie licznych substancji prozapalnych. Zaktywowane komórki mikrogleju zaczynają produkować również wiele związków prozapalnych takich

jak cytokiny: IL-1 β , TNF α , IL-6, chemokiny (fraktalkina, białko zapalne makrofagów – 1 α i β) i związki cytotoksyczne (indukowalna syntaza tlenu azotu – iNOS, wolne rodniki tlenowe i azotowe). Ponadto dochodzi do indukcji ekspresji wielu receptorów powierzchniowych, które przyspieszają odpowiedź immunologiczną. Wśród nich są receptory dla układu dopełniacza (CR1, CR3, CR4), cytokin (tumor necrosis factor receptor I, II - TNFRI, TNFRII) oraz chemokin (CX3CR1). Wiadomo już, że dużą rolę w nocycepcji odgrywa produkcja prozapalnych cytokin takich jak TNF α , IL-1 β , IL-6, które są mediatorami procesów bólowych takich jak alodynia i hiperalgezia. Kombinacja dostarczonych przez komórki mikrogleju mediatorów przyczynia się do powstania prozapalnego środowiska w pierwszej bólowej synapsie w rdzeniu kręgowym, co następnie rozprzestrzenia się do odległych części, czego skutkiem jest rozwój hipersensytyzacji oraz długo utrzymujący się ból.

Liczne badania przedstawiają mikroglej jako potencjalnie niebezpieczne komórki efektorowe układu immunologicznego, jednakże pojawiające się publikacje wskazują zarówno na neuroprotektoryjne jak i neurotoksyczne działanie pobudzonego mikrogleju. Taką możliwość wyjaśniają ostatnie badania, które jednoznacznie wskazują, że aktywacja mikrogleju jest procesem bardzo złożonym. Może dojść do aktywacji, w wyniku której rozpocznie się kierunek zmian o potencjale neurotoksycznym M1 czyli „klasyczna aktywacja” lub o potencjale neuroprotektoryjnym M2 czyli „aktywacja alternatywna”. Głównym celem obecnie prowadzonych badań nad mikroglejem jest poszukiwanie czynników wpływających na przełączanie fenotypu mikrogleju w zależności od stanu aktywacji – z M1 na M2 lub z M2 na M1, co według obecnej wiedzy mogłoby umożliwić regulację wielu mechanizmów i procesów patologicznych toczących się w organizmach żywych. Dalsze badania być może pozwolą uściślić sposoby aktywacji i modulacji różnorodnych funkcji tych komórek oraz uzupełnią obecne dane dotyczące mikrogleju. Badania histopatologiczne mikrogleju z mózgow ludzkich od zdrowych starszych ludzi, jak również od tych z chorobą Alzheimera, dostarczyły dowodów, że same komórki mikrogleju również podlegają zmianom degeneracyjnym. Pojawiają się nieprawidłowości morfologiczne obejmujące utratę rozgałęzień, bulwiaste obrzęki i fragmentacje procesów cytoplazmatycznych. Wysłunięto hipotezę, że dysfunkcja mikrogleju przyczynia się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych z powodu utraty istotnej neuroprotektoryjnej roli tych komórek.

Podsumowując, mikroglej pełni ważną rolę w utrzymywaniu homeostazy w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływa na prawidłowy jego rozwój i różnicowanie, wydziela czynniki neuroprotektcyjne, moduluje plastyczność neuronalną. W stanach patologicznych o różnej etiologii aktywny mikroglej przechodzi w fazę M1 i w sposób niekontrolowany produkuje cytokiny prozapalne i toksyczne oraz liczne mediatory stanu zapalnego, które indukują śmierć kolejnych komórek, w tym neuronalnych, pogłębiając uszkodzenie w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednakże całkowita eliminacja mikrogleju ma działanie niekorzystne, gdyż pewne jego funkcje są niezbędne dla procesów protekcyjnych i naprawczych.

Farmakologiczne zahamowanie aktywacji gleju

Farmakologiczne zahamowanie aktywacji gleju zostało ostatnio zaproponowane jako nowy sposób kontrolowania zmian neurodegeneracyjnych. Podawanie substancji neutralizujących wolne rodniki takich jak: witamina E, melatonina, estrogeny, polifenole, ma właściwości neuroprotektcyjne. W licznych badaniach wykazano, że blokowanie wydzielania lub działania prozapalnych czynników takich jak IL-1beta i TNFalfa, za pomocą przeciwciał neutralizujących cytokiny lub rozpuszczalnych receptorów cytokin, powoduje zmniejszenie rozmiarów uszkodzenia tkanki nerwowej. Badania ostatnich lat wykazały, że inhibitory gleju takie jak propentofilina, pentoksyfilina, fluorocytrynian i minocyklina hamują wydzielanie licznych cytokin poprzez zmniejszanie aktywacji mikrogleju i w ten sposób hamują rozwój chorób neurodegeneracyjnych (Alzheimera, Parkinsona) oraz bólu neuropatycznego. Zarówno propentofilina jak i pentoksyfilina, hamując wydzielanie z komórek mikrogleju i komórek immunologicznych licznych cytokin takich jak TNFalfa, IL-1beta, IL-6 i IL-8, powodują osłabienie rozwoju bólu, co potwierdzają liczne badania przeprowadzone zarówno w modelach zwierzęcych jak i w klinice. Inną, obiecującą substancją jest minocyklina, silny inhibitor aktywacji i proliferacji mikrogleju oraz inhibitor metaloproteinaz. Dane kliniczne wykazują, że minocyklina dobrze przechodzi przez barierę krew-mózg oraz wykazuje właściwości neuroprotektcyjne w chorobach neurodegeneracyjnych związanych z aktywacją mikrogleju. Minocyklina hamując zaktywowane komórki mikrogleju, redukuje poziom prozapalnych czynników takich jak IL-1beta, IL-6, TNFalfa, iNOS, cyklooksygenazy-2 (COX-2). Badania eksperymentalne ostatnich lat – również wykonywane w zespole prowadzonym przeze mnie – wykazały, że zarówno obwodowe jak

i nardzeniowe podania minocykliny obniżają rozwój takich symptomów bólu neuropatycznego jak alodynia i hiperalgezia.

W wielu chorobach o podłożu neurodegeneracyjnym rozwija się ból. Dokładny mechanizm tego procesu nie jest poznany, ale liczne badania wskazują, że jedną z przyczyn może być niekontrolowana aktywacja komórek glejowych następująca w wyniku rozwijania się patologii, co prowadzi do zmian aktywności endogennych systemów. Zmiany te prowadzą do redukcji przeciwbólowych właściwości morfiny oraz do spadku liczby presynaptycznych receptorów opioidowych. Kilka lat temu pojawiła się hipoteza, że zahamowanie aktywacji gleju może poprawić efektywność leków przeciwbólowych. Nasze badania prowadzone na myszach i szczurach w modelu bólu neuropatycznego, udowodniły większy udział komórek mikrogleju niż astrogleju w rozwoju tolerancji morfinowej w bólu neuropatycznym. Badania biochemiczne potwierdziły, że minocyklina i pentoksyfilina (inhibitor cytokin) opóźniają rozwój tolerancji morfinowej, obniżając stopień aktywacji mikrogleju na poziomie rdzenia kręgowego. Badania kliniczne – także nasze – potwierdziły, że pentoksyfilina również łagodzi ból pooperacyjny u pacjentów oraz podnosi efektywność morfiny. Badania prowadzone na zwierzętach przez grupę Ledeboer w 2006 roku sugerowały, że ibudilast, hamując aktywację komórek mikrogleju podnosi efektywność morfiny w bólu neuropatycznym. Potwierdzają to badania przedkliniczne prowadzone w Australii, z których wynika, że ibudilast może być stosowany doustnie, ponieważ przechodzi przez barierę krew-mózg, ponadto jest dobrze tolerowany, redukuje aktywację gleju, obniża symptomy bólu neuropatycznego i nasila analgezję morfinową. Dotychczasowe liczne badania sugerują, że zahamowanie aktywacji mikrogleju może istotnie wpłynąć na wzrost efektywności leków przeciwbólowych stosowanych w klinice. Wiele danych wskazuje, że farmakologiczne blokowanie aktywacji mikrogleju zmienia poziom ekspresji prozapalnych czynników, a co za tym idzie, charakter odpowiedzi komórek glejowych w obszarze uszkodzenia. Lepsze poznanie funkcji i mechanizmów molekularnych aktywacji mikrogleju, może umożliwić skuteczne przełączanie jego funkcji w zależności od pożądanego efektu. Patologie, które przebiegają na ogół z szybkim namnażaniem się komórek mikrogleju oraz hipertrofią astrocytów, bardzo zmieniają środowisko neuronu i upośledzają prawidłowy przekaz sygnałów oraz tworzą barierę przestrzenną utrudniającą regenerację aksonów.

Wnioski

Odpowiedź na pytanie czy glej jest naszym wrogiem czy przyjacielem jest bardzo trudne przy obecnym stanie wiedzy. Dostępne na ten temat badania składają jednak do wysunięcia hipotezy, że jego aktywacja utrzymana w rozsądnych granicach jest korzystna dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, czyli że glej to nasz przyjaciel. Niewątpliwie jednak zmiany degeneracyjne gleju, jak i jego niekontrolowana aktywacja przyczyniają się do rozwoju rozmaitych patologii w ośrodkowym i obwodowym

układzie nerwowym z powodu utraty neuroprotektoryjnych funkcji tych komórek, co podkreśla ich niezmiennie istotną rolę w utrzymaniu homeostazy. Badając współdziałanie neuronów i komórek glejowych, neurofarmakolodzy mają nadzieję na zbliżenie się do pełnego rozumienia działania układu nerwowego w normie i patologii, a co za tym idzie skuteczniejszą farmakoterapię wielu chorób w przyszłości.

*Praca powstała w ramach grantu
2011/03/B/NZ4/00042*

Dr hab. n. med. Joanna Mika. Zakład Farmakologii Bólu, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk.
E-mail: joamika@if-pan.krakow.pl

LECZNICZE ZASTOSOWANIA MARIHUANY

Jerzy Vetulani (Kraków)



Preparaty z konopi, takie jak marihuana, haszysz i daga, były używane w medycynie od tysiącleci. Od połowy XIX wieku, kiedy postępy chemii umożliwiły badania nad aktywnymi biologicznie składnikami wielu roślin, przebadano również konopie.



Ryc. 1. Raphael Mechoulam. Odkrywca THC, aktywnego psychotropowo składnika konopii.

Jednakże izolacja terpenoidów, do których należą alkaloidy konopi, okazała się trudna. Chociaż aktywny biologicznie wyciąg z konopi uzyskał już w 1840 roku niemiecki chemik S. Schlesinger, opisując go w *Repertorium für die Pharmazie*, a osiem lat później we Francji E. Decourtive w pracy *Note sur le haschisch* otrzymał z ekstraktu alkoholowego liści konopi żywicowaty produkt, który nazwał „cannabin”, to aktywny psychotropowo składnik konopi,

(-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokanabinol THC, został wyizolowany w czystej postaci dopiero 124 lata później, przez grupę uczonych z Hebrajskiego Uniwersytetu w Jerozolimie, kierowaną przez Raphaela Mechoulama i Yechiela Gaoniego. Konopie były używane w celach medycznych od czasów neolitycznych, a jak wskazują ślady archeologiczne, na pewno zna-



Ryc. 2. Liście konopii.

ne były w starożytnych Chinach, Indiach, Mezopotamii i wybrzeżach Morza Śródziemnego i Czarnego. Z okresu V–II w. p.n.e. pochodzą naczynia do palenia konopi znalezione w kurhanach władców scytyjskich w Pazyryku, w górach Altaju. Konopie były później używane intensywnie zwłaszcza w kręgu kultury islamskiej, w której obowiązywał zakaz użycia alkoholu. Używanie konopi, najczęściej w formie palonego i wdychanego zioła, rozpowszechniło się dlatego, że poza działaniem leczniczym wpływało też pozytywnie na nastrój, zazwyczaj powodując wesołość, oraz w atrakcyjny zazwyczaj sposób zmieniało percepcję świata. Stąd w XIX wieku haszysz, na równi z alkoholem, budził żywe zainteresowanie, szczególnie wśród francuskich romantyków. Theophile Gautier

w *Le club des Hachischins* opisał spotkania stosujących narkotyki artystów w Hotel Pimodan w Dzielnicy Łacińskiej. Jeden z najwybitniejszych klubowiczów, Charles Baudelaire, pisał w *Les paradis artificiels* (1860) o haszyszu i winie jako środkach rozszerzania osobowości i szczegółowo opisał wpływ haszyszu na zachowania intelektualne. „Haszysz nasila giętkość słowa, a szczególnie wyzwala łatwość tworzenia kalamburów”. Inna sprawa, jak wiele z nich śmieszy i cieszy osoby nieznajdujące się pod jego wpływem.



Ryc. 3. Wysuszone liście konopii – marihuana.

Nie bardzo wiadomo dlaczego konopie wzbudziły pod koniec XIX wieku wielką do siebie niechęć w anglosaskiej, protestanckiej kulturze Zachodu. Natomiast fala niechęci, fobii i oficjalnej wrogości zaczęła narastać w USA w wyniku napływu znacznej liczby uciekinierów z ogarniętego długotrwałą rewolucją (1910–1917) Meksyku. Uciekinierzy używali i rozpowszechniali marihuany, stosowaną przez nich w celach rekreacyjnych, i niechęć do użytkowników tej substancji przeszła na nią samą. Odgrzebano wówczas legendy pochodzące jeszcze z okresu krucjat,



Ryc. 4. Starożytny sposób używania marihuany.

mówiące że fanatyczni wojownicy muzułmańscy, którzy pod wodzą Starca z Gór, Rashid Ad-din Assinana skrytobójczo mordowali krzyżowców w czasie trzeciej wyprawy krzyżowej, palili haszysz przed akcjami bojowymi (według innych przekazów jako nagrodę po wykonaniu zadania). Przesadzone, niesprawdzone i wręcz kłamliwe oficjalne informacje i filmy propagandowe, takie jak *Refeer Madness* z 1936 roku, o niebezpieczeństwie, jakie niesie stosowanie produktów konopi spowodowało, że produkty konopi (oczywiście nie wszystkie – liny konopne, dzięki którym Fenicjanie, a potem żeglarze europejscy podbili świat w dalszym ciągu są używane, między innymi do wieszania użytkowników i dealerów haszyszu) zostały w początkach XX wieku zabronione w całym zachodnim świecie nie tylko jako substancje rekre-



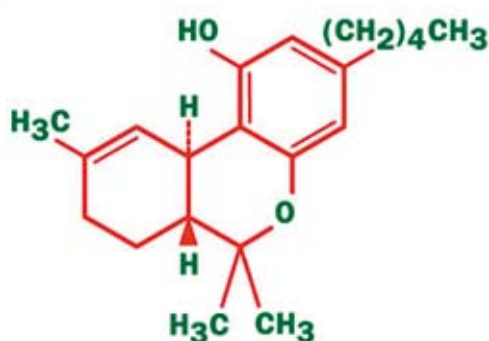
Ryc. 5. Plakat propagandowego filmu przeciw stosowaniu marihuany. *Refeer Madness* Reż. Louis J. Gasnier 1936. Plakat z roku 1972, kiedy film został „odkryty na nowo” i wyświetlany jako film satyryczny.

acyjne, ale również jako leki. W ten sposób medycyna została pozbawiona wielu cennych narzędzi. Ten lęk przed produktami marihuany jako lekami jest tym dziwniejszy, że znacznie silniej działające, uzależniające i powodujące zgony w wyniku przedawkowania (marihuana nigdy tego nie powoduje) morfina i inne opioidy, a także barbiturany (jakże chętnie używane do samobójstw) czy benzodiazepiny są cenionymi, chociaż oczywiście bardziej lub mniej kontrolowanymi, lekami dopuszczonymi do obiegu.

Dopiero ostatnio marihuana oraz różni naturalni i syntetyczni agoniści i antagoniści receptorów kanabinoidowych oraz pokrewne im związki chemiczne, często o nierozpoznanym do końca mechanizmie działania, zaczęto rozważać jako potencjalne terapie, ale ich użycie pozostaje bardzo ograniczone.

Tymczasem mimo tego, że marihuana ma umiarkowane działanie uzależniające (znacznie mniejsze

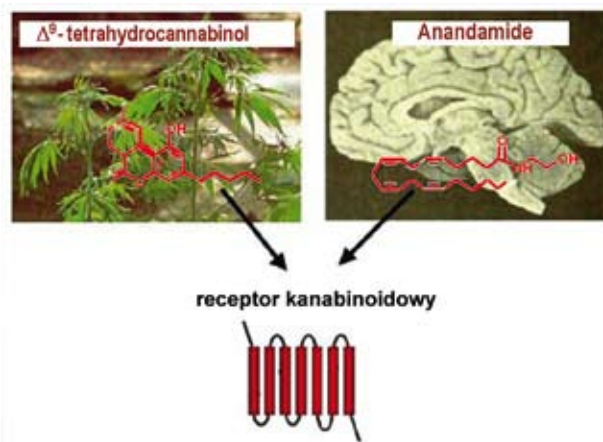
od alkoholu czy nikotyny), wartość terapeutyczna kanabinoidów nie pozwala na pozostawienie ich na uboczu. Liczne choroby, takie jak anoreksja, nudności, ból, zapalenia, stwardnienie rozsiane, choroby neurodegeneracyjne, takie jak płasawica Huntingtona, choroba Parkinsona, zespół Tourette’a czy otępienie alzheimerowskie, padaczka, jaskra, osteoporoza, schizofrenia, choroby sercowo-naczyniowe, rak, otyłość, czy choroby związane z zespołem metabolicznym albo zaczyna się leczyć, albo mogą potencjalnie być leczone przy użyciu agonistów lub antagonistów kanabinoidowych. Patrząc na bardzo niską toksyczność tych związków i ich ogólnie łagodne efekty uboczne lekceważenie ich, lub zaprzeczanie ich potencjałowi terapeutycznemu jest absurdem, niewątpliwie o podłożu ideologicznym.



Ryc. 6. Psychotropowa substancja w marihuanie – (-)-trans- Δ^9 -tetrahydrokanabinol. Dopiero ostatnio marihuana oraz różni naturalni i syntetyczni agoniści i antagoniści receptorów kanabinoidowych oraz pokrewne im związki chemiczne, często o nierozpoznanym do końca mechanizmie działania, zaczęto rozważać jako potencjalne terapeutyki, ale ich użycie pozostaje bardzo ograniczone.

Tę ideologię, lęk przed kanabinoidami, widać wyraźnie w naszym kraju. W USA, Wielkiej Brytanii i innych krajach do leczenia umiarkowanej i ciężkiej spastyczności występującej i sprawiającej wielkie cierpienia chorym na stwardnienie rozsiane dopuszczono preparat Sativex, będący aerozolem zawierającym miareczkowany wyciąg z konopi indyjskich. W Polsce dopuszczono go od grudnia 2012, wyłącznie na tzw. różowe recepty, przeznaczone do zapisywania najbardziej uzależniających substancji. Na dodatek lek jest bardzo drogi i jeszcze lekarze dowiadując się, że jest to ekstrakt konopi z reguły odmawiają zapisywania. Efekt – oczywiście hurtowniom leku nie opłaca się trzymać – preparaty konopi szybko się przedawniają. Skutek – lek niby może być dostępny, ale praktycznie nie jest. Chorzy zresztą i tak będą kupować marihuanę na czarnym rynku, gdzie jest tania i dostępna, chociaż ryzykują używanie produktu zafałszowanego (często silnie uzależniającą metamfetaminą, bo dealer chce „złować” klienta, który od czystej

marihuany raczej się nie uzależni) oraz wejście w konflikt z prawem. A jeżeli używa się marihuany jako leku, to recydywa jest wpisana w terapię.



Ryc. 7. Tetrahydrokanabinol działa na znajdujące się w mózgu i w organach obwodowych receptory kanabinoidowe CB1 i CB2, których naturalnymi ligandami są endokanabinoidy, takie jak anandamid. Układ endokanabinoidowy jest ważnym układem regulującym wiele funkcji ustroju, a jego działanie jest zmieniane przez użycie marihuany.

Uzależniające działanie marihuany

Zanim omówimy lecznicze zastosowania marihuany spróbujmy obiektywnie przedstawić, co wiemy o uzależniającym działaniu substancji i jej wpływie na uzależnienie od innych substancji. Zwłaszcza starsze źródła donoszą, że marihuana może powodować nieznaczne uzależnienie u człowieka, ryzyko rozwinięcia takiego uzależnienia nie przekracza jednak 9%. Uzależnienie rozwija się tylko u osób o szczególnej osobowości, i łatwo z niego wyjść przy zachowaniu abstynencji, wspomaganej terapią kognitywno-behawioralną. Abstynencja nie powoduje wyraźnego zespołu odstawienia i badacze zgadzają się, że konsekwencje psychologiczne nadmiernego stosowania marihuany są przemijające. W modelach zwierzęcych niekiedy obserwowano, że THC może wywierać działanie wskazujące na potencjał uzależniający (preferencje do miejsca, w którym zwierzę otrzymuje marihuanę albo samodzielnie ją sobie podaje), ale często nie można wykazać jej zachowania nagradzającego. Badania nad różnymi szczepami szczurów wykazały, że u większości z nich marihuana nie powoduje zwiększenia uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym przegrody (co jest wspólną cechą wszystkich substancji, a także zachowań uzależniających), ale u niektórych, na przykład u szczurów szczepu Fisher – powoduje taki silny efekt. Ewidentnie widać więc, że pomiędzy zwierzętami i pomiędzy ludźmi istnieją wielkie różnice indywidualne w podatności na rozwinięcie uzależnienia od kanabinoidów.

Marihuana a inne substancje uzależniające

Uważa się, że marihuana może stanowić „wrota do świata narkotyków”. Rzeczywiście obserwuje się, że receptory kanabinoidowe mogą być zaangażowane w uzależnieniach od różnych substancji, ale przede wszystkim są to wyniki wskazujące, że związki blokujące receptory kanabinoidowe CB1 (głównie badano rimonabant) hamują uzależnienia od alkoholu, kokainy i nikotyny, a brak receptorów kanabinoidowych („myszy nokautowane”) powoduje znaczne zmniejszenie nagradzającego działania morfiny i powoduje wyraźne zmniejszenie objawów abstynencji. Jednakże dowody w przeciwną stronę: nasilenie działania substancji uzależniających przez marihuanę dotyczą jedynie podniesienia poziomu kokainy w surowicy oraz zwiększenie odczuwania przyjemności po pobraniu kokainy. Z całości badań nie wynika, aby osoba używająca kanabinoidów miała szczególnie zwiększony pociąg do stosowania innych substancji uzależniających (w Polsce to raczej szlak stosowania substancji rekreacyjnych biegnie od alkoholu do marihuany). Natomiast istnieje wyraźny moment psychologiczny: w krajach, gdzie marihuana jest równie nielegalna jak opioidy czy stymulanty – sięgnięcie po marihuanę jest przekroczeniem pewnego progu, po którym psychologiczne opory przeciw stosowaniu innych substancji zakazanych znacznie maleją.

Niekorzystne efekty marihuany poza możliwym uzależnieniem

Stosowanie marihuany powoduje pewne niepożądane efekty związane głównie z zaburzeniami funkcji uważnościowych i poznawczych, oraz pewnymi efektami behawioralnymi. Warto jednak zauważyć, że wyniki badań są na ogół niespójne i wydaje się, że konkluzje są związane z przekonaniem autorów o szkodliwości lub nieszkodliwości substancji, co często w nieświadomy (miejmy nadzieję) sposób wpływa na interpretację wyników i decyzję, które z nich należy pominąć jako wątpliwe.

Istnieją prace donoszące, że długotrwałe masywne używanie konopi zaczynające się w adolescencji może powodować zaburzenia pamięci, ale badania te prowadzono jedynie na populacji pacjentów zgłaszających się z tymi problemami, stąd trudno ocenić, czy efekty te zdarzają się często, czy jedynie sporadycznie. Opisywano też deficyty uwagi i obniżenie nastroju. Jednakże w innych badaniach, zwłaszcza późniejszych, badania nad pamięcią roboczą i wybiórczą uwagą nie wykazały żadnych różnic między użytkownikami marihuany a grupą kontrolną. Nie

wykazano też wpływu używania marihuany na wzorce aktywności mózgu w czasie wykonywania zadań poznawczych. U dzieci, których matki paliły marihuanę w czasie ciąży dwie grupy badaczy stwierdziły niewielkie zmiany behawioralne, określane jako „subtelne”. Co ciekawe, analogiczne zmiany obserwowano u dzieci matek pijących w czasie ciąży alkohol i palących papierosy. Wydaje mi się, że obserwowane niewielkie różnice pomiędzy dziećmi tych matek a dziećmi kobiet unikających jakiegokolwiek narażenia płodu w okresie ciąży wiąże się raczej z osobowością matek, a nie kontaktem płodu z substancją. Dzieci matek lekkomyślnych i troskliwych, bo matki są inne.

Sporo uwagi poświęcono problemowi schizofrenii, którą ma wywoływać palenie marihuany. Faktycznie marihuana powoduje u zdrowych osób szeroki wachlarz przemijających zaburzeń zachowań i deficytów poznawczych, mogących przypominać objawy psychoz endogennych. Opisywano również wyzwolenie schizofrenii przez marihuanę. Wydaje się jednak, że marihuana nie wywołuje schizofrenii (co zresztą byłoby niezgodne z naszą koncepcją jej etiopatogenezy), gdyż częstotliwość występowania schizofrenii na całym świecie jest praktycznie niezmienna, oscylując w okolicach 1%, a dramatycznemu wzrostowi użycia marihuany w wielu regionach świata (na przykład w Polsce, gdzie w latach PRL była praktycznie nieznaną) nie towarzyszyło żadne zwiększenie występowania schizofrenii.

Może najczęściej w kontekście szkodliwości marihuany mówi się o wywoływaniu przez nią zespołu amotywacyjnego. Zespół ten, przejawiający się wieloma zmianami osobowościowymi, emocjonalnymi i poznawczymi, takimi jak brak aktywności, skupienie uwagi na sobie, apatia, stopień afektu, niezdolność do skupienia uwagi i zaburzenia pamięci oczywiście ma katastrofalny wpływ na postępy w nauce. Opisano go w latach 60. ubiegłego wieku u osób dorosłych, używających marihuanę od dawna i w znacznych ilościach. W roku 1987 opisano go u młodzieży i młodych dorosłych, stwierdzając, że może być ryzykowny, ale jest odwracalny. Jednakże bardziej współczesne prace podważają dawniejsze ustalenia, a najnowsze badania prowadzone wśród internautów, sugerują, że mimo powszechnego przekonania marihuana nie zaburza motywacji.

Jak widać z przytoczonych danych, szkodliwe efekty marihuany wydają się niewielkie. Uzależnia się od niej tylko niewielu użytkowników i zerwanie z nałogiem jest stosunkowo bezbolesne i bez kłopotliwych objawów abstynencji. Zaburzenia poznawcze i percepcyjne występują, ale są przemijające (są jednak na tyle

silne, że po użyciu marihuany nie można prowadzić samochodu ani operować ciężkim sprzętem czy też oddawać się ryzykownym sportom, a pamiętać trzeba, że w odróżnieniu od alkoholu, THC wydziela się z organizmu powoli), występowanie zespołu amotywacyjnego nie jest bardzo częste i również przechodzi, a nawet używanie marihuany przez kobiety w ciąży nie niesie szczególnego zagrożenia dla płodu. Jeżeli jednak z jakichś powodów nie lubimy marihuany, możemy wymienić wiele prac, często zresztą kontestowanych, podających przyczyny, dla których nie powinna być używana. Z przeglądu piśmiennictwa wydaje się wyłaniać stara prawda: „Znajdzie kija, kto go szuka”. Ale szkodliwości marihuany nie powinny ani usprawiedliwiać zamykania jej użytkowników w więzieniu, ani uniemożliwiać wykorzystywania jej cennych własności terapeutycznych dla ulżenia losowi osób chorych.

Terapeutyczne zastosowania marihuany

Najstarsze źródła pisane o medycznym zastosowaniu konopi pochodzą z Chin z XXVII wieku p.n.e. Konopie znane były tam oczywiście wcześniej, prawdopodobnie od roku 4000 p.n.e., jako roślina do produkcji lin, płótna, włókien i oleju jadalnego, ale dopiero wtedy lekarze zaczęli polecać herbatę z liści konopi jako lek na podagrę i malarię. Z początkiem II w. p.n.e. Hua Tao pisał o zastosowaniu marihuany jako leku znieczulającego. W innych obszarach świata starożytnego lecznicze znaczenie konopi odkryto niewiele później. Starożytni Egipcjanie używali konopi przy schorzeniach stóp i oczu, a także jako środka na hemoroidy. W starożytności zazwyczaj trudno było rozdzielić magiczne i medyczne zastosowania konopi, ale przecież magia i medycyna były ze sobą ściśle związane. W hinduskich tekstach Atharwa Veda z XX w. p.n.e. konopie są wspomniane jako święte rośliny zwalczające siły zła, wśród nich te, które powodują kłopoty zdrowotne i duchowe. W ayurwedyjskim tekście z III w. p.n.e. Sushruta Sanhita wspomina o konopiach jako leku przeciw bólowi, bezsenności, bólom głowy, oraz jako środka do znieczulenia operacyjnego. Prawdopodobnie z Indii znajomość leczniczego działania konopi przejęli starożytni Grecy. Pierwszy grecki zapis na temat konopi pochodzi od Herodota, (V w. p.n.e.), który notuje, że Scytowie (starożytni nomadzi z Persji) używali łaźni parowych z marihuaną. Inni lekarze greccy polecali marihuanę jako lek przeciw tasiemcom i krwawieniom z nosa, przeciwwrzeczny i kojący ból uszu. Zalecano ją także jako lek „wysuszający nasienie” dla młodzieży męskiej, prawdopodobnie celem zahamowania polucji nocnych.

W Średniowieczu ideologia wmieszała się w medyczne zastosowania marihuany, a dotyczyło to krajów muzułmańskich, w których islamscy uczeni zaczęli debatować, czy marihuany (o której nie ma mowy w Koranie) nie należałoby traktować tak jak religijnie zakazanego alkoholu. W zadziwiająco rozsądny sposób, którego mogliby pozazdrościć chrześcijańscy współcześni moralizatorzy, zgodzono się, że dopuszczalne jest stosowanie marihuany terapeutycznie, natomiast zakazany jest haszysz (znacznie bogatszy w THC produkt, będący żywicą z konopi), używany w celu uzyskania stanu euforii.

Jest rzeczą interesującą, że zachodni Europejczycy do końca XVIII w. nie wpadli na medyczne i rekreacyjne stosowanie konopi, mimo ich stosowania jako rośliny przemysłowej.

Wprowadzenie medycznej marihuany do Europy zawdzięczamy działalności irlandzkiego doktora Williama O'Shaughnessy, który pracując dla British East India Company zapoznał się z nią w czasie swej praktyki lekarskiej w Indiach. W 1830 roku O'Shaughnessy przeprowadził doświadczenia z marihuaną najpierw na zwierzętach, a następnie wypróbował jej działanie na pacjentach, stwierdzając, że skutecznie leczy ona spastyczność mięśni, ból, wymioty i biegunki. Badania w tym kierunku podjęli inni lekarze i w roku 1863 w USA odbyła się pierwsza konferencja na temat zastosowań leczniczych marihuany. Od tego czasu marihuanę zaczęto sprowadzać w wielkich ilościach, a następnie kultywować w USA i wyciąg z konopi wszedł do brytyjskiej i amerykańskiej farmakopei. Powstało też wiele różnego rodzaju preparatów medycznych. Popularność konopi jako środka przeciwbólowego zaczęła spadać po odkryciu i wprowadzeniu na rynek aspiryny, i od tej pory rekreacyjne zastosowanie marihuany zaczęło przeważać nad medycznym.

Powstanie Urzędu do Spraw Żywności i Leków (FDA) w USA w 1906 roku zakończyło okres istnienia tzw. leków patentowanych zawierających preparaty konopi, a użycie tych preparatów zostało dozwolone tylko w celu prowadzenia aprobowanych przez FDA badań naukowych. W niedługim czasie marihuana została też zdelegalizowana w Kanadzie i Zjednoczonym Królestwie, a potem w krajach europejskich. W ciągu lat 20. i 30. narastała obsesyjna kampania przeciw marihuanie.

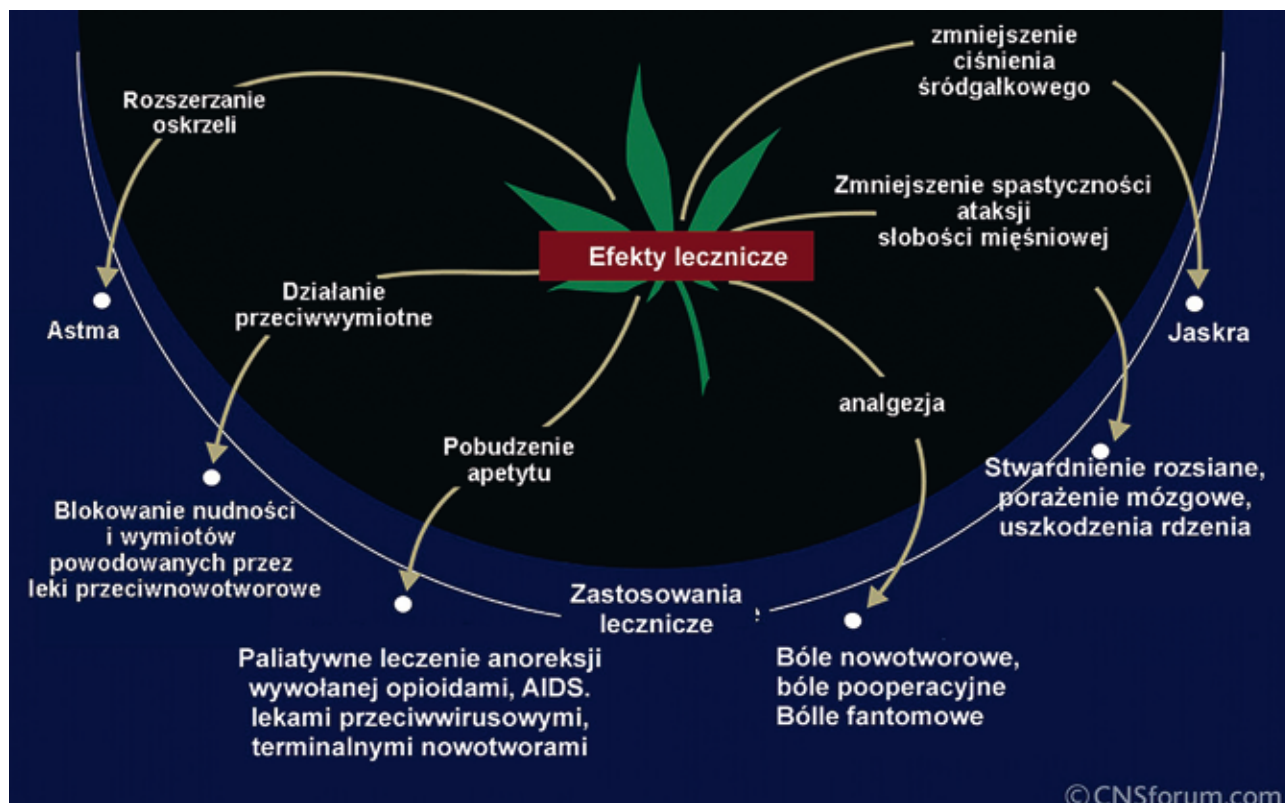
Mimo tego wszystkiego świat medyczny wciąż pamiętał o leczniczych właściwościach marihuany, a od roku 1980 badania skupiły się na możliwości zastosowania preparatów konopi przede wszystkim w chorobach powodujących wyniszczenie organizmu (jak AIDS czy anoreksja) oraz prowadzących do

spastyczności. Stopniowo prace te rozwijały się coraz bardziej, surowość stosowania prawa przeciwko używaniu marihuany łagodniała, i obecnie legalne użytkowanie marihuany do celów medycznych jest akceptowane we wszystkich kulturalnych krajach Zachodu.

Marihuana pobudza naturalny układ endokannabinoidowy, aktywując receptory kanabinoidowe CB1 (głównie zlokalizowane w mózgu, ale też w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, wątrobie i innych narządach) i CB2 (dużo w układzie immunologicznym). W ten sposób może ona korygować zaburzenia związane z niedostateczną aktywacją funkcji endokannabinoidowych. Pewne zaburzenia mogą być jednak powodowane przez nadmierne pobudzenie układu endokannabinoidowego. Nasza wiedza o receptorach kanabinoidowych i mechanizmach transmisji sygnału endokannabinoidowego i jego naturalnych ligandach umożliwiła nam zsyntetyzowanie ich antagonistów, działających leczniczo w wypadku patologicznej aktywacji układu endokannabinoidowego.

kanabinoidy. Poza THC w znacznych ilościach występuje kanabidiol, pozbawiony działania na receptory CB1 i niepowodujący objawów określanych jako psychozoidalne, ale biologicznie aktywny, pod pewnymi względami działający podobnie lub nasilający działanie THC, pod innymi działając przeciwnie. Stąd też badania nad działaniem THC mogą dać wyniki odmienne od badań nad działaniem marihuany. Jednakże w większości badań laboratoryjnych stosuje się właśnie THC (jako środek oryginalny lub syntetyczny), coraz częściej stosuje się też związki syntetyczne, będące podobnie jak THC agonistami receptorów CB1 i CB2, ale także związki antagonistyczne, na podstawie działania których wnioskuje się o możliwych efektach marihuany.

Marihuana, a także czysty THC, posiadają wiele własności farmakologicznych, które mogą znaleźć zastosowanie medyczne. Chodzi tu przede wszystkim o działanie przeciwbólowe, rozluźniające mięśnie (miorelaksacyjne), rozszerzające oskrzela, zmniejszające ślinienie, pobudzające apetyt, indukujące sen,



Ryc. 8. Działania lecznicze marihuany.

Obecne zastosowania medyczne marihuany

Omawiając działanie marihuany na podstawie przeglądu literatury trzeba stale mieć na uwadze, co właściwie dana praca omawia. Marihuana, haszysz czy ekstrakty ziela i kwiatów konopi zawierają bardzo wiele substancji, ogólnie określanych jako

obniżające ciśnienie śródgałkowe, niszczące wolne rodniki (przeciwutleniaczowe), zwiększające przeżywalność neuronów (neuroprotektoryjne) itp. Dzięki temu marihuana i inne preparaty z konopi, a także pokrewne substancje syntetyczne, znalazły zastosowanie w wielu schorzeniach, a co ważniejsze, coraz więcej wiemy o mechanizmach ich działania.

Zaburzenia związane z pobieraniem pokarmu: otyłość, anoreksja i nudności

Od wieków zauważono, że marihuana zwiększa apetyt i pobieranie pokarmu. Badania wykazały, że receptor CB1 jest zaangażowany w ośrodkową kontrolę apetytu, metabolizm obwodowy oraz regulację wagi ciała.

We współczesnym świecie zachodnim nie wyniszczenie, ale otyłość jest jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych, rozprzestrzeniającą się błyskawicznie także na Dalekim Wschodzie, zwłaszcza w Chinach. Stąd idea, że blokada receptora CB1 może spowodować spadek łaknienia i hamować otyłość. Faktycznie antagonistą receptora CB1, rimonabant, okazał się bardzo skutecznym lekiem w otyłości. Zaprobowany w Europie, nie został dopuszczony do obrotu w USA, gdyż uznano, że może nasilać niepokój i myśli samobójcze. Pod wpływem tych opinii wycofano jego rekomendację w Europie w 2008 roku.

W pewnych chorobach, takich jak AIDS i zaawansowana choroba nowotworowa, problemem jest brak łaknienia, prowadzący do wyniszczenia. Oczwistym rozwiązaniem może być stosowanie marihuany. Poprawność polityczna skłoniła jednak do syntezy chemicznej aktywnego izomeru THC, nazwania go dronabinol, i sprzedawania go pod nazwą Marinol. Taki produkt, identyczny z naturalnym izomerem THC, oczywiście znacznie droższy od marihuany, jest dostępny w aptekach, a Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje przeniesienie go do klasy IV, czyli leków sprzedawanych na recepty bez specjalnych ograniczeń. Paradoksalnie jednak konopie w dalszym ciągu podlegają surowym restrykcjom.

Tak Marinol, jak oczywiście marihuana, są stosowane z dobrymi wynikami przy wymiotach i nudnościach u pacjentów cierpiących na AIDS oraz poddawanych chemoterapii w trakcie leczenia nowotworów. Warto wspomnieć, że stosowany na ogół w wymiotach spowodowanych chemoterapią nowotworów antagonistą receptorów serotoninowych 5HT3, ondansetron, jest nieskuteczny w pewnych typach wymiotów, a znacznie droższy od marihuany.

Ból

Opisywane od tysiącleci działanie przeciwbólowe konopi jest związane z hamowaniem transmisji neuronalnej w drogach bólowych przez THC. Ogólnie rzecz biorąc, marihuana jest znacznie mniej skuteczna w znoszeniu bólu niż opioidy, takie jak morfina. Wyniki doświadczeń z efektem analgetycznym marihuany nie zawsze się powtarzają, ale istnieje wiele

doniesień o jej korzystnym działaniu w takich schorzeniach jak zapalenie jelit, wyrwanie korzenia zwoju ramieniowego oraz w przypadkach umiarkowanego bólu neuropatycznego. Zaproponowano też używanie marihuany w pewnych szczególnie opornych na leczenie bólach, jak neuralgii nerwu trójdzielnego. Mniej więcej co trzeci pacjent z bólem (nienowotworowym) sam stosuje marihuanę i uważa, że mu pomaga, a badania wykazują, że często subiektywne odczucia wskazują na silniejsze działanie przeciwbólowe niż wykrywać to można stosując obiektywne metody pomiaru. Ponieważ cierpienie związane z bólem jest oczywiście odczuciem subiektywnym, uważam że odczucia są bardziej miarodajne niż dane „obiektywne”, nieuwzględniające nastawienia psychicznego pacjenta, które może być pozytywnie modulowane przez marihuanę. Również korzystnym wydaje się stosowanie marihuany w bólach w terminalnych stadiach choroby nowotworowej, zwłaszcza kiedy w wyniku wytwarzającej się tolerancji słabnie efekt morfiny. Skuteczność przeciwbólowa marihuany jest związana głównie z działaniem THC, ale obecność niepsychotropowych składników zawartych w ziele konopi nasila jego działanie przeciwbólowe.

AIDS, stwardnienie rozsiane, neuroprotekcja, stany zapalne

Marihuana jest szczególnie korzystna przy leczeniu objawów towarzyszących AIDS, gdyż poza wspomnianym zwiększaniem apetytu i hamowaniem nudności znosi ból mięśniowy, nerwowy i parestezje, a także zapobiega depresji.

Wreszcie, o czym powiemy dalej, terapia marihuany jest uważana za szczególnie skuteczną przy bólach związanych ze spastycznością, zwłaszcza występujących w przebiegu stwardnienia rozsianego. Coraz więcej gromadzi się dowodów na korzystne działanie kanabinoidów w stwardnieniu rozsianym, chorobie w której powstaniu ważną rolę odgrywają procesy zapalne, autoimmunizacyjne, demielinizacja (zanik osłonek mielinowych) i uszkodzenia aksonów. Najwięcej danych mówi o znoszeniu przez marihuanę bólów towarzyszących stwardnieniu rozsianemu, ale nie jest to jej jedyny korzystny efekt w tym schorzeniu. Z badań na szczurach wiemy, że THC hamuje reakcje zapalne w układzie nerwowym. Badania nad doświadczalnym stwardnieniem rozsianym na modelach zwierzęcych wskazują, że w przebiegu choroby zmniejsza się gęstość receptorów kanabinoidowych, a stąd podanie marihuany powinno zapobiegać deficytom w neurotransmisji w układzie endokanabinoidowym.

Spastyczność występuje nie tylko w stwardnieniu rozsianym, ale pojawia się również w wielu innych schorzeniach, na przykład przy udarach mózgu, porażeniu mózgowym, oraz uszkodzeniach rdzenia kręgowego. Z doświadczeń na zwierzętach wiadomo, że spastyczność jest związana z zaburzeniami funkcji receptora CB1, a bardzo liczne doświadczenia kliniczne wskazują, że kanabinoidy dostarczane we wszelkiej postaci, również palonej marihuany, wywierają bardzo pozytywne efekty, zmniejszając przykurcze, sztywność i ból i poprawiając aktywną i pasywną motorykę chorych. Należy jednak wspomnieć, że nie we wszystkich wypadkach uzyskuje się korzystne efekty, czasem na przykład może dochodzić do zmniejszenia drżeń, ale nasilenia kłopotów z utrzymaniem postawy. Wynik zależy w dużej mierze od dawki i sposobu podania preparatu, niekiedy np. palenie marihuany daje efekt, a doustne pobieranie analogicznej dawki oleju z konopi nie wywiera żadnego działania. Często też efekty lecznicze występują dopiero po dłuższym podawaniu marihuany.

Korzystne efekty marihuany mogą się łączyć z jej działaniem ochronnym na neurony. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie THC hamuje powstawanie i przyspiesza regenerację neuronów uszkodzonych swoistymi czynnikami chemicznymi, na przykład 6-hydroksydopaminą.

THC i inne kanabinoidy są również korzystne w leczeniu patologii związanych z przewlekłymi zapaleniami, do których należy miażdżyca. W doświadczeniach na myszach THC hamował miażdżycę doświadczalną. Również niepsychoaktywny składnik konopi, kanabidiol, ma silne działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające i poprawia funkcje wyściółki naczyń wieńcowych.

Choroby Parkinsona, Huntingtona, Tourette'a, Alzheimer, stwardnienie zanikowe boczne

Ochronny efekt THC przeciw degeneracji neuronów dopaminowych przez 6-hydroksydopaminę sugeruje, że marihuana może mieć znaczenie terapeutyczne w chorobie Parkinsona. Co więcej, badania wykazały, że THC może zmniejszać dyskinezy, wywoływane u cierpiących na chorobę Parkinsona przewlekłym podawaniem L-dopa.

Podobnie jak w wielu innych przypadkach, wyniki ze stosowaniem kanabinoidów w chorobie Parkinsona nie zawsze są powtarzalne i często nie opisywano żadnej poprawy w przebiegu choroby Parkinsona u osób stosujących preparaty kanabinoidowe. Znow jednak obserwuje się rozbieżność między obiektywnymi wynikami badań, a wrażeniami pacjentów:

w badaniach ankietowych, na które odpowiedziało 339 pacjentów zarejestrowanych w praskim centrum zaburzeń ruchu okazało się, że 25% z nich używało marihuany, a prawie połowa z nich doniosła o poprawie ich stanu.

Płasawica Huntingtona, obecnie nieuleczalna, dziedziczna, postępująca choroba neurodegeneracyjna, będąca konsekwencją degeneracji pewnych neuronów GABAergicznym w prążkowie i degeneracją jądra ogoniastego, jest związana z zanikiem receptorów kanabinoidowych w wielu strukturach jąder podstawy i istocie czarnej, a to sugeruje, że agoniści receptora CB1 mogliby być skuteczni przynajmniej w leczeniu objawowym. Jak na razie brak jednak danych klinicznych o działaniu marihuany w płasawicy, a próby stosowania niepsychozomimetycznego kanabidiolu nie dały efektów leczniczych.

Anegdotyczne doniesienia, że marihuana może poprawiać stan pacjentów cierpiących na chorobę Tourette'a, znalazły potwierdzenia kliniczne, przynajmniej jeżeli chodzi o zmniejszenie liczby i nasilenia charakterystycznych dla tej choroby tików

Zaproponowano także rolę układu endokannabinoidowego w chorobie Alzheimer. THC podnosi poziom acetylocholiny w mózgu, gdyż blokuje kompetywnie acetylocholinesterazę i zapobiega tworzeniu się złożeń beta-amyloidu, głównego markera choroby Alzheimer. Pod tym ostatnim względem THC jest skuteczniejszy od innych leków stosowanych w chorobie Alzheimer. THC poprawia także zaburzenia behawioralne występujące w chorobie Alzheimer i nocne krążenie, a działanie to utrzymuje się również w przerwach w stosowaniu leków.

Stwardnienie zanikowe boczne jest kolejną, nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, związaną z selektywną utratą neuronów motorycznych w rdzeniu kręgowym, pniu mózgu i korze ruchowej. Takie efekty marihuany, jak działanie przeciwbólowe, miorelaksacyjne, rozszerzające oskrzela, zmniejszające ślinienie, pobudzanie apetytu i indukcja snu są korzystne w tym schorzeniu. Dodatkowo korzystne jest działanie przeciwutleniające i neuroprotektoryjne, zwiększające przeżywalność komórek. Zachęcające wyniki uzyskana w modelach zwierzęcych, a u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym stwierdzono umiarkowane działanie korzystne, polegające na zmniejszeniu anoreksji, depresji, bólu, spastyczności i ślinienia się.

Działanie przeciwdrgawkowe

Studia nad przeciwdrgawkowym działaniem kanabinoidów zaczęły się od badań na zwierzętach,

w których stwierdzono hamowanie drgawek przez kanabidiol, a działanie takie, zwłaszcza nasilenie działania przeciwdrgawkowego klasycznych leków przeciwpileptycznych, potwierdzono w klinice. Jak dotychczas brak danych dotyczących wpływu okazjonalnego lub stałego używania marihuany na drgawki, a wyniki badań u cierpiących na padaczkę są nieliczne i sprzeczne.

Choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, zespół stresu pourazowego, depresja, lęki, bezsenność

Pacjenci dwubiegunowi często używają marihuany, z reguły twierdząc, że czynią to dla złagodzenia zarówno objawów manii, jak i depresji. Trzeba jednak zauważyć, że brak kontrolowanych badań nad wpływem marihuany na nasilenie psychozy, a w piśmiennictwie zdecydowanie przeważa pogląd, że używanie marihuany może przyspieszyć wystąpienie pierwszych objawów choroby dwubiegunowej.

Bardzo kontrowersyjny jest wpływ marihuany na schizofrenię. Nie ulega wątpliwości, że zdrowi wolontariusze zażywający duże ilości marihuany mogą wykazywać zaburzenia wewnętrznej regulacji procesów postrzegania analogiczne do obserwowanych w fazie wytwórczej psychozy schizofrenicznej. Badania wykazujące, że poziom endokannabinoidów wzrasta w pierwszym epizodzie schizofrenii, a THC hamuje transmisję w układzie endokannabinoidowym, może sugerować, że THC blokuje obronne reakcje układu kanabinoidowego. Wydaje się, że używanie marihuany może przyspieszyć tworzenie się zmian prowadzących do pełnoobjawowej schizofrenii, która u użytkowników konopi pojawia się w młodszym wieku. Jednakże halucynacje po marihuanie wydają się mniej agresywne i pozwalające na większe zachowanie wglądu. Chorzy na schizofrenię używający marihuany wykazywali mniej objawów apatii i amotywacji niż chorzy jej nieużywający. Antagoniści receptora CB1 nie wpływali na schizofrenię, natomiast opisano antypsychotyczny efekt kanabidiolu, proponując go nawet jako lek w schizofrenii.

W świetle tych wyników wydaje się, że preparaty czystego THC, takie jak marinol, mogą być szkodliwsze niż naturalna marihuana lub pełny ekstrakt z konopi, zawierający zarówno THC jak kanabidiol.

Zespół stresu pourazowego to poważne konsekwencje psychologiczne wystawienia na stresujące, bardzo traumatyczne przeżycia. Uważa się, że kanabinoidy są korzystne w takich przypadkach. Wskazywały na to badania na zwierzętach, sugerujące, że system endokannabinoidowy ułatwia wygaszanie nieprzyjemnych wspomnień, ale działanie bezpośrednio

na receptory CB1 nie było szczególnie skuteczne. W badaniach na weteranach wojennych okazuje się jednak, że ci, którzy zgłaszali się z takimi problemami zazwyczaj używali marihuany, a to sugeruje, że pobudzenie systemu endokannabinoidowego poprawia uczenie emocjonalne. Sądzi się więc, że marihuana może być użyteczna jako lek wspomagający psychoterapię zespołu stresu pourazowego i innych zaburzeń lękowych.

Wpływ marihuany na sen był badany już od lat 70. Efekt może nie być jednoznaczny, gdyż THC ma działanie uspakajające, a kanabidiol – pobudzający. W większości uważa się jednak, że palenie marihuany ułatwia zasypianie.

Astma, jaskra

Astma jest chorobą przewlekłą układu oddechowego, w której w czasie ataku dochodzi do utrudnionego wydychania powietrza z płuc, gdyż drogi oddechowe wówczas ulegają skurczeniu, powstają w nich stany zapalne, a ich wyściółka wydziela nadmierną ilość śluzu. Inhalacje z dymu z ziela konopi były stosowane w medycynie od dawna, a w badaniach na zwierzętach wykazano, że skurcz oskrzeli i towarzyszące mu nadmierne napełnienie płuc są szybko likwidowane przez marihuanę. U ludzi opisano również bronchodylacyjne działanie marihuany, jej wdychanie lub branie doustne zwiększa przełotowość dróg oddechowych, a codzienne stosowanie marihuany nie powoduje wytworzenia się tolerancji. THC w aerozolu działa nieco wolniej niż agonista receptora beta-adrenergicznego, salbutamol, ale jest równie skuteczny, a ilości potrzebnego THC są tak niskie, że nie wykrywa się go we krwi w 15 minut po użyciu.

Jaskra jest chorobą powodowaną przez podniesienie ciśnienia śródgałkowego, co utrudnia krążenie siatkówkowe i powoduje niedotlenienie i degenerację neuronów siatkówki. Wydaje się, że receptory CB1 w ciele rzęskowym grają istotną rolę w regulacji ciśnienia śródgałkowego. Wiele syntetycznych kanabinoidów powoduje obniżenie tego ciśnienia i jest rozważanych jako potencjalne leki przeciw jaskrze. Chociaż wiele preparatów kanabinoidowych proponuje się jako leki w postaci kropli (część z nich powoduje jednak efekty uboczne), najpewniejszym zabiegiem obniżającym ciśnienie śródgałkowe jest palenie marihuany. Odkryto to już w 1971 roku a wiele późniejszych badań to potwierdziło. Efekt obniżenia ciśnienia śródgałkowego trwa znacznie dłużej niż euforia spowodowana marihuaną. Warto dodać, że przypadek jaskry był pierwszym, w którym amerykański Sąd Najwyższy Dystryktu Kolumbia przyznał

prawo do legalnego użycia marihuany. Chory na jaskrę Robert C. Randall został w 1976 roku uniewinniony z zarzutu hodowania na balkonie marihuany, której używał aby leczyć jaskrę. Sędzia James A. Washington, ogłaszając wyrok stwierdził, że zło, którego Randall chciał uniknąć, ślepotą, jest większym złem niż hodowanie marihuany.

Rak

W latach 70. stwierdzono, że kanabinoidy hamują rozmnażanie komórek nowotworowych. Badania wykazały, że działają one na różne linie komórkowe i na różne sposoby. Wiedza na temat przeciwnowotworowego działania marihuany powiększa się szybko. Kanabinoidy hamują angiogenezę (tworzenie naczyń krwionośnych) i inwazję nowotworów. Aktywne są różne kanabinoidy syntetyczne, niezależnie od posiadanych własności psychotropowych. Badania wykazały na przykład, że komórki ludzkiego czerniaka (przeszczepione na myszy) noszą receptory CB1 i CB2, których pobudzenie hamuje wzrost, proliferację, angiogenezę i przerzuty, oraz nasila śmierć apoptotyczną. Aktywując receptory CB2, THC hamuje proliferację ludzkiego raka sutka. Lista nowotworów, których rozwój hamuje THC stale się wydłuża, i można mieć nadzieję, że badania na tym polu zaowocują powstaniem nowych, skutecznych metod leczenia raka.

Podsumowując wydaje się, że potencjał leczniczy marihuany, zawartych w niej kanabinoidów

i syntetycznych leków o podobnej budowie, jest olbrzymi. Równie olbrzymi, chociaż nieuzasadniony, jest społeczny lęk i opór przed szerszym sięgnięciem do tego naturalnego źródła potencjalnie wspaniałych a niedrogich leków. We współczesnej medycynie stosuje się wiele leków o znacznie większym potencjale uzależniającym i znacznie większej toksyczności, żeby wspomnieć opioidy, takie jak morfinę czy kodeinę, kokainę (obecnie tylko do znieczulenia miejscowego w okulistyce i laryngologii), benzodiazepiny (jak relanium czy Xanax), barbiturany, ketaminę, amfetaminy, antagonistów dopaminowych itp., a społeczeństwo akceptuje używanie w celach rekreacyjnych alkoholu i nikotyny, powodujących pośrednio i bezpośrednio śmierć setek tysięcy ludzi na świecie. W tym stanie rzeczy utrzymywanie nielegalnego statusu preparatów z konopi wydaje się wyjątkowym absurdem.

Istnieje wciąż wiele ludzi przekonanych o tym, że używanie konopi jest złem, za które należy surowo karać. Sądzę, że za trzydzieści lat będziemy na nich patrzyli z takim samym politowaniem, jak dzisiaj patrzymy na tych, którzy 30 lat temu wsadzali do więzień ludzi trzymających w domu dolary i funty, święcie wierząc, że posiadanie tzw. dewiz jest złem płynącym ze zgniłych krajów kapitalistycznych. Przed tą zgnilizną moralną uchronić nas mogło tylko przetrzymywanie paszportów w komendach wojewódzkich Milicji Obywatelskiej i wydawanie ich *po uważaniu* jedynie osobom zasługującym na wiarę. Miejmy nadzieję, że społeczne opory przed marihuaną upadną tak samo, jak lęk przed imperialistami, i że podobnie upadek tego lęku wyjdzie nam tylko na dobre.

Prof. dr hab. Jerzy Vetulani, neuropsychofarmakolog, członek PAU, PAN i EDAB, jest profesorem MWSZ im. Józefa Dietla i Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: nfvetula@cyfronet.pl.

CZY MOŻNA ZROBIĆ MÓZG ZE SKÓRY?

Ewa Liszewska, Jacek Jaworski (Warszawa)



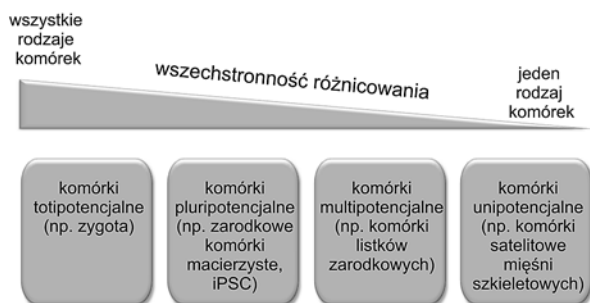
Czy można zrobić mózg ze skóry? To pytanie brzmi jak zadane przez kilkuletnie dziecko, które jest ciekawe wszystkiego i jeszcze nie zna ograniczeń otaczającego go świata. Z kolei dorosły od razu zapytałby po co? A jeśli znalazłby wystarczająco dobry powód, to na pewno chciałby wiedzieć, jak mielibyśmy to zrobić. W niniejszym artykule postaramy się odpowiedzieć na te pytania, a przy okazji przedstawić błyskawiczny postęp, jaki dokonał się w badaniach nad komórkami macierzystymi oraz medycyną

regeneracyjną układu nerwowego w ostatnich latach. Dynamiczny rozwój tych dziedzin był możliwy dzięki uzyskaniu tzw. indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych (iPSC, ang. *induced pluripotent stem cells*). Opracowanie technologii „produkcji” iPSC, czyli tzw. reprogramowanie komórek zostało wyróżnione w roku 2012 Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny. Warto podkreślić, iż była to nagroda przyznana błyskawicznie, gdyż zaledwie 6 lat po publikacji pierwszych wyników o iPSC przez

Prof. Shinyi Yamanakę na łamach czasopisma *Cell*. Ponieważ zrozumienie podstaw reprogramowania komórek jest kluczowe dla odpowiedzi na postawione powyżej pytania, niniejszy tekst rozpoczynamy od omówienia tego zjawiska.

Profesor Yamanaka, komórki iPSC i „neurony ze skóry”

Co musielibyśmy zrobić z komórkami skóry, aby uzyskać z nich komórki budujące inne narządy np. mózg? Zarówno fibroblasty, jak i neurony są komórkami zróżnicowanymi, czyli już ostatecznie wyspecjalizowanymi i zmiana jednych w drugie wydaje się przeczyć naszej podstawowej wiedzy biologicznej. Jednak w organizmach zwierząt istnieje grupa komórek o różnym stopniu zdolności do różnicowania w inne rodzaje komórek. Należą do nich tzw. komórki toti-, pluri-, multi- oraz unipotentne (Ryc. 1). Różnią się one od siebie poziomem wszechstronności różnicowania. Komórki pluripotencjalne (np. komórki węzła zarodkowego blastocysty, embrionalne komórki macierzyste czy komórki iPSC), których dotyczy

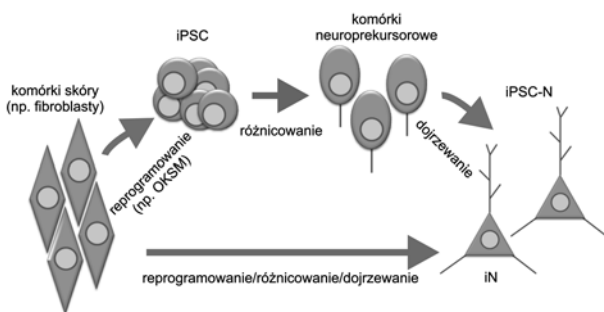


Ryc. 1. W organizmach żywych istnieją komórki macierzyste zdolne do zmiany w inny rodzaj komórek. Wśród komórek zarówno rozwijającego się jak i dojrzałego organizmu wstępują komórki o różnej zdolności zmiany w inne typy komórek (wszechstronność różnicowania). Najbardziej „uzdolnione komórki” występują we wczesnych etapach rozwoju zarodka i mogą wytworzyć zarówno wszystkie rodzaje komórek budujących organizm, jak i tkanki pozazarodkowe.

poniższy artykuł mogą wytworzyć wszystkie rodzaje komórek budujących organizm, m.in. – neurony i komórki gładkie. Czytelników zainteresowanych bardziej dogłębnym opisem różnic pomiędzy wymienionymi powyżej komórkami zachęcamy do lektury artykułu przeglądowego Prof. Jacka Kubiaka i Prof. Marii Ciemerych opublikowanego w 2013 roku na łamach specjalnego numeru *Postępów Biochemii* poświęconego komórkom macierzystym, bioinżynierii i regeneracji (tom 59, nr 2). Warto w tym miejscu wspomnieć, iż już od wielu lat trwają badania nad optymalizacją różnicowania komórek pluripotencjalnych, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, do neuronów i gleju, podstawowych elementów tkanki nerwowej. W ostatnim okresie coraz odważniej i na szerszą

skalę wykorzystuje się je w medycynie regeneracyjnej układu nerwowego, np. w terapii uszkodzonego rdzenia kręgowego. A zatem, nawiązując do pytania postawionego w tytule, gdyby udało się zmienić fibroblasty w komórki pluripotencjalne byłoby możliwe uzyskanie z nich neuronów. Pytanie o odwracalność procesu różnicowania nurtuje badaczy już od prawie 80 lat. Pierwszy eksperyment, tzw. „fantastisch Experiment” zasugerował w latach 30 embriolog i laureat Nagrody Nobla Hans Spemann. Zaproponowane przez niego doświadczenie miało polegać na przeszczepieniu jądra komórkowego zróżnicowanej komórki somatycznej do pozbawionego własnego materiału genetycznego oocyta. Gdyby powstały w ten sposób zarodek zaczął się rozwijać dowodziłoby to, iż materiał genetyczny zawarty w zróżnicowanych komórkach nie traci bezpowrotnie zdolności do sterowania rozwoju różnych rodzajów komórek i może zostać przeprogramowany przez cytoplazmę komórki totipotencjalnej. Pierwsze doświadczenia dowodzące słuszności tej hipotezy przeprowadził wiele lat później John Gurdon, za co w roku 2012 otrzymał Nagrodę Nobla wspólnie z Shinyi Yamanaką. Podejście to, zwane transferem jądrowym, pozwoliło także Wilmutowi i Campbellowi na uzyskanie w roku 1997 pierwszego klonu ssaka – sławnej owieczki Dolly. Jednak wspomniane doświadczenia nie dostarczyły bezpośredniego dowodu na istnienie możliwości przeprogramowywania komórek zróżnicowanych do komórek pluripotencjalnych. Trzeba było na niego czekać dużo dłużej, gdyż wymagało to zdobycia dogłębnej wiedzy na temat molekularnych mechanizmów utrzymania pluripotencji i różnicowania komórek. W efekcie wieloletnich badań stało się oczywiste, iż w trakcie różnicowania komórek somatycznych zachodzą równocześnie dwa ważne procesy: wyciszenie genów pluripotencji i aktywacja produkcji białek tkankowo specyficznych. Jednocześnie zidentyfikowano białka, które były konieczne dla utrzymania pluripotencji zarodkowych komórek macierzystych. Wiedzę tę wykorzystał zespół Yamanaki – wprowadzając do mysich fibroblastów 24 spośród nich. Były to wyłącznie czynniki transkrypcyjne, czyli białka odpowiedzialne za regulację ekspresji genów. W tym eksperymencie były one charakterystyczne dla komórek macierzystych. W efekcie zespół Yamanaki, jako pierwszy na świecie, uzyskał z komórek zróżnicowanych – komórki o charakterystyce zarodkowych komórek macierzystych. Dalsze badania pozwoliły zredukować liczbę koniecznych białek do czterech (Oct4, Klf4, Sox2 i c-Myc, w skrócie OKSM) oraz wykazać, iż podobnie można przeprogramować ludzkie fibroblasty. Uzyskane metodą Yamanaki komórki nazwano

indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi (Ryc. 2, 3). Badania innych zespołów pokazały, iż do uzyskiwania komórek iPSC można w podobny sposób wykorzystywać inne rodzaje komórek np., keratynocyty czy limfocyty. Ważną cechą iPSC, niezależnie od pochodzenia, jest ich zdolność do różnicowania do komórek charakterystycznych dla wszystkich trzech listków zarodkowych, w tym do komórek neuralnych, takich jak neurony oraz komórki glejowe (Ryc. 2, 3). Badania ostatnich kilku lat, bazujące na wieloletnim doświadczeniu badaczy w hodowli i różnicowaniu komórek neuroprekursorowych w warunkach *in vitro*, udowodniły także, iż uzyskane z iPSC neuroprekursory można ukierunkować w rozwoju tak, aby powstały z nich neurony (iPSC-N) o pożądanej charakterystyce neurochemicznej np. glutamatergiczne, GABA-ergiczne, dopaminergiczne, czy też serotonergiczne (Ryc. 3). Warto na koniec zaznaczyć, iż iPSC-N mogą rozwijać się nie tylko w szalkach hodowlanych, ale także po wszczepieniu uzyskanych z iPSC neuroprekursorów w układzie nerwowym ssaków (Ryc. 3).



Ryc. 2. Ludzkie neurony można uzyskać z łatwo dostępnych komórek skóry metodą przeprogramowywania. Metoda przeprogramowywania komórek opracowana przez laureata Nagrody Nobla Shinyi Yamanakę umożliwiła produkcję ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych, a z nich neuroprekursorów i neuronów (iPSC-N). Dalsze prace badaczy umożliwiły także uzyskiwanie neuronów (iN) bezpośrednio z fibroblastów z pominięciem iPSC (tzw. transdyferencjacja). Bardziej szczegółowe objaśnienia w tekście.

Obserwacja poczyniona przez zespół Yamanaki, że komórki można reprogramować poprzez genetyczną zmianę repertuaru znajdujących się w nich czynników transkrypcyjnych pozwoliła także na opracowanie alternatywnej metody produkcji neuronów z fibroblastów. Werning i współpracownicy (Uniwersytet Stanforda, USA) wykazali, iż wprowadzenie do fibroblastów koktajlu czynników transkrypcyjnych istotnych dla rozwoju neuronów (*Brn2*, *Ascl1* i *Myt1l*, określanych wspólnie skrótem BAM) prowadzi do ich bezpośredniej zmiany w neurony (tzw. indukowane neurony, iN), bez konieczności uzyskiwania iPSC. Jest to proces przeprogramowania bezpośredniego, zwany także transdyferencjacją (Ryc. 2). Co ciekawe,

manipulując odpowiednio zestawem wprowadzanych do fibroblastów czynników transkrypcyjnych i małych RNA (tzw. mikroRNA) można było uzyskiwać iN o pożądanej charakterystyce np. neurony dopaminergiczne lub neurony motoryczne. Więcej szczegółowych informacji na temat procesu transdyferencji czytelnicy mogą znaleźć w naszym artykule przeglądowym we wspomnianym powyżej numerze *Postępów Biochemii*.

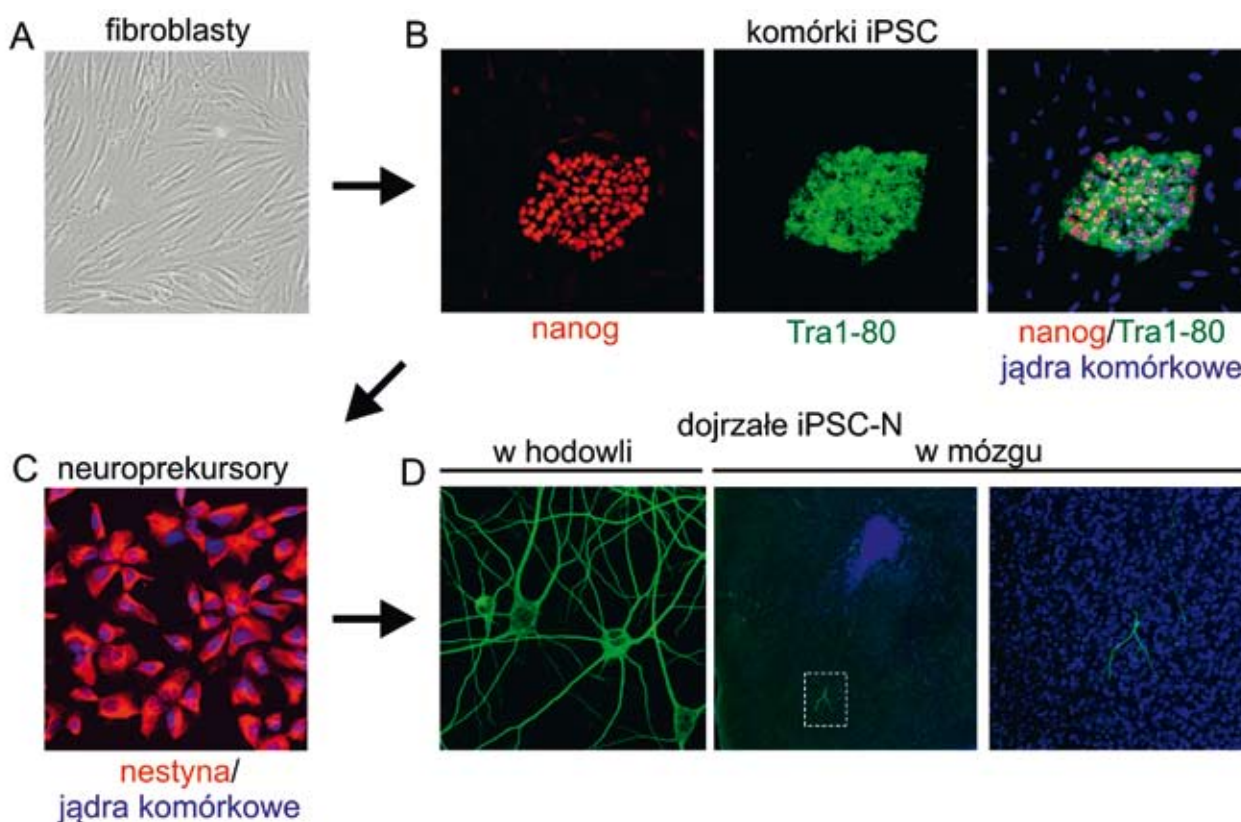
Po co nam neurony ze skóry?

A zatem odpowiedź na jedno z postawionych powyżej pytań – czy da się uzyskać neurony z fibroblastów lub innych zróżnicowanych komórek – brzmi: tak, jest to możliwe. W tej części artykułu chcielibyśmy odpowiedzieć na drugie z postawionych na samym początku pytań, czyli, po co w ogóle to robić. Aby zrozumieć powody sankcjonujące ogromne nakłady finansowe, jak i wysiłek badaczy wkładany w ostatnich kilku latach w ten właśnie kierunek badań, trzeba sobie uświadomić, iż wcześniej ludzkie komórki neuroprekursorowe oraz ludzkie neurony były praktycznie niedostępne. Ograniczało to znacznie postęp badań podstawowych nad schorzeniami układu nerwowego, ocenę toksyczności różnych substancji na ludzkie komórki nerwowe oraz rozwój medycyny regeneracyjnej. Pojawienie się technologii przeprogramowywania komórek zupełnie zmieniło tę sytuację. Komórki iPSC-N i iN mogą być wykorzystywane do wszystkich tych zastosowań, przy czym najczęściej służą do opracowywania, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, modeli komórkowych ludzkich patologii układu nerwowego. Tylko w ostatnich 3-ach latach, w czołowych czasopismach naukowych, takich jak *Nature*, *Science* i *Cell*, opublikowano ponad dwadzieścia prac opisujących opracowanie modeli komórkowych bardzo różnych ludzkich chorób układu nerwowego. Są wśród nich zarówno choroby neurodegeneracyjne, jak i neurodegeneracyjne, mono- i wielogenowe. Jednym z pierwszych przykładów choroby, do badania której użyto iPSC-N był rdzeniowy zanik mięśni wywołany przez mutację genu *SMN1*. Wykorzystując iPSC-N Ebert i współpracownicy z Uniwersytetu Wisconsin w Madison (USA) wykazali, iż uzyskane motoneurony wykazują zmiany morfologiczne i biochemiczne spójne z obrazem klinicznym (np. przedwczesna degeneracja). Z kolei pierwsze iN zostały uzyskane zostały z fibroblastów pacjentów z chorobą Alzheimerza przez grupę Asy Abeliovicha z Centrum Medycznego Uniwersytetu Columbia w USA. Do chwili obecnej opisano już uzyskanie kolejnych przeprogramowanych neuronów z fibroblastów pacjentów m.in., ze stwardnieniem zanikowym bocznym,

zespołem Retta, zespołem Downa, chorobą Parkinsona, chorobą Huntingtona, schizofrenią. Z kolei w naszej pracowni, we współpracy z prof. Sergiuszem Józwiakiem i prof. Katarzyną Kotulską z Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, prowadzone są badania nad uzyskaniem komórkowego modelu neuronów pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Jest to choroba genetyczna związana z mutacjami w genach *TSC1* i *TSC2*, objawiająca się u części pacjentów między innymi występowaniem lekoopornych napadów padaczkowych, autyzmem, opóźnieniem umysłowym oraz występowaniem łagodnych guzów mózgu. Mamy nadzieję, iż uzyskane przez nas ostatnio iPSC-N od pacjentów z mutacją w genie *TSC1* pozwolą lepiej zrozumieć podłoże molekularne

dla neuroprekursorów uzyskanych z iPSC pacjentów z chorobą Parkinsona spowodowaną mutacją w genie *LRRK2* (ang. *leucine-rich repeat kinase 2*) zespół prof. Belmonte (Centrum Medycyny Regeneracyjnej w Barcelonie oraz Instytut Salka w Kalifornii) wykazał zahamowanie ich zdolności do samoodnawiania, co następnie potwierdzono badając odpowiednie markery białkowe w tkance mózgu pobranej postmortem od zmarłych pacjentów. Na razie jednak nie wiadomo, jakie ma to znaczenie dla rozwoju choroby. Postuluje się jednak, iż może to mieć związek z problemami poznawczymi obserwowanymi u pacjentów z tą mutacją.

Jednak opracowanie modeli chorób na bazie iPSC-N i iN wzbudziło wielkie nadzieje także ze względów praktycznych, ponieważ stwarza to nową i unika-



Ryc. 3. Przykładowe mikrofotografie komórek na wszystkich etapach przeprogramowywania ludzkich fibroblastów do neuronów metodą Yamanaki. W Pracowni Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej Międzynarodowego Instytutu Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie już ponad dwa lata temu wdrożono protokół przeprogramowania fibroblastów do iPSC metodą Yamanaki w celu pozyskiwania iPSC-N do celów naukowych. Na mikrofotografiach przedstawiono komórki uzyskiwane w trakcie kolejnych etapów procedury. (A) ludzkie fibroblasty w hodowli; zdjęcie z mikroskopu kontrastowo-fazowego. (B) Zdjęcie kolonii komórek iPSC w hodowli, w których wykrywano znaczniki pluripotencji (Nanog i Tra1-80); wykonano przy pomocy mikroskopu konfokalnego. (C) Zdjęcie hodowanych komórek neuroprekursorowych uzyskanych z iPSC, w których wykrywano znacznik neuroprogenitorów (nestyna); wykonano przy pomocy mikroskopu konfokalnego. (D) Zdjęcia dojrzałych komórek nerwowych uzyskanych z iPSC w hodowli i po transplantacji do mózgu myszy.

larne tworzenia wadliwie zróżnicowanych komórek w mózgu chorych. Warto podkreślić, że modelowanie wybranych chorób przy użyciu iPSC-N i iN nie tylko pozwoliło na odtworzenie *in vitro* znanych aspektów schorzeń, ale także doprowadziło do zupełnie niespodziewanych odkryć, które mogą rzucić nowe światło na mechanizm badanych patologii. Na przykład

ową możliwość testowania potencjalnych leków w fazach przedklinicznych. Jest to ważne między innymi dlatego, że takie komórki odzwierciedlają bardzo złożone interakcje pomiędzy uszkodzonym genem i całym ludzkim genomem. Tego aspektu nie można odtworzyć w modelach zwierzęcych. Z drugiej strony badania oparte na łatwo dostępnych

komórkach pacjentów (np. fibroblastach czy komórkach krwi) nie uwzględniają złożoności komórek nerwowych i ich specyficznej funkcji, jaką jest np. przetwarzanie informacji czy generowanie potencjałów czynnościowych. W niniejszym podrozdziale skupimy się na omówieniu kilku przykładów testowania leków z użyciem iPSC-N.

W licznych pracach badawczych opublikowanych dotychczas z wykorzystaniem komórek iPSC-N czy iN pochodzących od pacjentów cierpiących na schorzenia układu nerwowego starano się sprawdzić skuteczność substancji farmakologicznych w odwracaniu komórkowego „fenotypu” choroby. Próby te można podzielić na dwie zasadnicze grupy. Do pierwszej zaliczamy testowanie substancji znanych, wcześniej sprawdzonych w modelach zwierzęcych, zarówno w hodowlach *in vitro*, jak i *in vivo*. Przykładem może być wykorzystanie inhibitorów γ -sekreazy w przypadku reprogramowanych neuronów uzyskanych od pacjentów z chorobą Alzheimera spowodowaną mutacjami w genach *PSEN1* i *PSEN2*. Do drugiej grupy zaliczylibyśmy te badania, w których badacze pokusili się o testowanie nowych substancji, które wytypowano na podstawie wyników badań wielkoskalowych (np. analiz transkryptomu iPSC-N pacjentów) lub niezwyfikowanych hipotez badawczych. Czytelników zainteresowanych bardziej szczegółowo tym fascynującym zagadnieniem namawiamy ponownie do lektury naszego artykułu przeglądowego we wspomnianym tomie *Postępów Biochemii*. Natomiast w niniejszym omówieniu skupimy się tylko na dwóch szczególnie ciekawych przykładach poszukiwania nowych leków w modelach komórek iPSC-N. W pierwszym przypadku Brennand i współpracownicy z Instytutu Salka w Kalifornii uzyskali komórki iPSC-N od pacjentów chorych na schizofrenię i wykazali istotne obniżenie liczby połączeń synaptycznych pomiędzy iPSC-N osób chorych w porównaniu z iPSC-N osób kontrolnych. Następnie autorzy przetestowali pięć standardowo stosowanych w klinice leków antypsychotycznych o różnym mechanizmie działania i wykazali, że spośród nich tylko loksapina w sposób istotny poprawiała „łączność” pomiędzy iPSC-N pacjentów. W drugim z wybranych przez nas przykładów Egawa i współpracownicy (Uniwersytet w Kioto) uzyskali szereg linii iPSC-N od pacjentów chorych na stwardnienie zanikowe boczne w związku z mutacją w genie kodującym białko TDP-43 (ang. *TAR DNA-binding protein 43*). Wielkoskalowa analiza ekspresji genów wykazała wzrost aktywności genów istotnych dla procesów transkrypcji lub składania eksonów. Dlatego też w dalszych badaniach skupiono się na sprawdzeniu efektywności 4 substancji

modulujących te procesy w obniżaniu wrażliwości komórek na stres wywołany podaniem arsenianu, która była znacząco podwyższona w iPSC-N pacjentów. Spośród tych substancji kwas 2-hydroxy-6-pentadecylobenzoowy (ang. *anacardic acid*), nie tylko ochraniał iPSC-N chorych przed śmiercią, ale także poprawiał ich morfologię. Pomimo tego, iż autorzy ostatecznie nie wyjaśnili, na czym dokładnie polegał efekt „terapeutyczny” wybranej substancji, opisywany przykład jest bardzo ważny. Pokazuje on, iż stosując najnowocześniejsze techniki badania ekspresji genów i zawartości białek w komórce można, dzięki wykorzystaniu iPSC-N, odkryć nowe substancje terapeutyczne, które w innym wypadku nie byłyby brane pod uwagę.

Czy wyhodujemy mózg ze skóry, czyli o ciekawości badaczy i obietnicach medycyny regeneracyjnej?

W ostatniej części niniejszego artykułu postaramy się w końcu odpowiedzieć na pytanie postawione w tytule oraz przedstawić perspektywy wykorzystania komórek iPSC-N i iN w medycynie regeneracyjnej. A zatem, czy można zrobić mózg ze skóry? Jak wiemy z opisanych powyżej badań, na pewno jesteśmy w stanie uzyskać z komórek skóry podstawowe elementy budujące mózg, np. neurony. Ale czy to jest wystarczające do odtworzenia tak skomplikowanego narządu, jakim jest mózg? Przy dzisiejszym stanie wiedzy i umiejętności badaczy odpowiedź na to pytanie jest jednoznaczna – nie. Jednak w zeszłym roku badacze z Instytutu Biotechnologii Molekularnej Austriackiej Akademii Nauk opublikowali wynik bardzo ciekawego eksperymentu. Postanowili sprawdzić co się stanie, jeśli uzyskane z iPSC neuroprekursory będą hodowane w odpowiednich warunkach *in vitro* w zawieszynie (zwykle hodzi się je na odpowiednio przygotowanych szalkach Petriego). Okazało się, że pozostawione same sobie neuroprekursory zaczęły wytwarzać struktury, które można by nazwać mini-mózgami (ich naukowa nazwa to organoidy korowe). Charakteryzowały się one występowaniem funkcjonalnych komórek neuralnych różnych typów, które samoczynnie były w stanie utworzyć struktury anatomiczne do złudzenia przypominające warstwową budowę kory mózgowej. Na obecnym etapie takie „mini-mózgi” można, podobnie jak komórki iPSC-N hodowane w szalkach, wykorzystywać do lepszego zrozumienia fizjologicznego rozwoju ludzkiego mózgu na poziomie komórkowym oraz mechanizmów chorób, którym towarzyszą zaburzenia prawidłowej budowy kory mózgowej. W omawianej pracy zespół Jurgena

Knoblich był w stanie uzyskać organoidy korowe z fibroblastów osób chorych na mikrocefalię.

Prace zespołu Knoblich są skrajnym przykładem ilustrującym plastyczność komórek neuroprekursorowych, m.in. tych uzyskanych z komórek iPSC. Jest to cecha, o której wiadomo już od kilkunastu lat i którą próbuje się wykorzystywać w eksperymentalnym podejściu do medycyny regeneracyjnej. Jednak dotychczas uzyskanie dużej liczby komórek macierzystych potrzebnych do naprawy uszkodzonej tkanki mózgowej było bardzo trudne i budziło szereg kontrowersji natury etycznej. Pojawienie się technologii reprogramowania oraz wykazanie, że uzyskane z iPSC neuronalne komórki macierzyste są w stanie wytworzyć funkcjonalne neurony po wszczepieniu do centralnego układu nerwowego (UN) gryzoni laboratoryjnych zmieniło diametralnie sytuację i wzbudziło ogromne nadzieje wśród badaczy na przełom w leczeniu uszkodzeń UN. W efekcie w ostatnich kilku latach prowadzono bardzo intensywne badania nad transplantacją komórek neuroprekursorowych uzyskanych z iPSC w zwierzęcych modelach uszkodzeń rdzenia kręgowego, udaru oraz wybranych chorób neurodegeneracyjnych. Szczególnie w dwóch pierwszych przypadkach grupy japońskich badaczy odniosły duże sukcesy. Grupa badaczy kierowanych przez prof. Okano wykazała, iż uzyskane z mysich iPSC neuroprogenitory po transplantacji do rdzenia kręgowego myszy różnicowały się zarówno do różnych rodzajów neuronów, jak i astrocytów oraz oligodendrocytów. Powstałe komórki nerwowe były funkcjonalne, tworzyły właściwe połączenia i wspomagały powrót właściwej motoryki u zwierząt z urazem rdzenia kręgowego. Następny ważny krok grupa profesora Okano zrobiła w 2011 roku potwierdzając możliwość wykorzystania progenitorów neuronalnych wyprowadzonych z ludzkich iPSC w terapii uszkodzenia rdzenia kręgowego w modelu mysim. Ostatnio ten sam zespół udowodnił, iż transplantacja ludzkich neuroprogenitorów pozwala na poprawę funkcjonalną po urazie rdzenia kręgowego marmozety. W 2013 roku równolegle w Japonii i w USA dokonano pierwszych udanych przeszczepów neuroprekursorów uzyskanych z komórek iPSC do mózgów małych naczelnych (w tym z zaindukowaną farmakologicznie chorobą Parkinsona). Opisane badania mają na celu jak najszybsze wprowadzenie do praktyki klinicznej przeszczepów opartych o komórki iPSC. Pierwsze próby w przypadku

terapii uszkodzeń rdzenia kręgowego są spodziewane w Japonii w nadchodzącym roku. Planowane są także próby regeneracji komórek siatkówki. Należy jednak pamiętać, iż wciąż nie do końca rozwiązane pozostają problemy produkcji iPSC w sposób bezpieczny, tj. eliminujący ryzyko nowotworzenia oraz znalezienia sposobów zwiększających szansę przetrwania „zdrowych” komórek w patologicznie zmienionym środowisku tkanki docelowej. Warto wspomnieć, że równolegle trwają prace nad wykorzystaniem zjawiska transdiferencjacji w medycynie regeneracyjnej. Pomimo, iż są one mniej zaawansowane udało się już uzyskać, manipulując środowiskiem zewnątrzkomórkowym i programem genetycznym komórek glejowych (astrocytów), ich bezpośrednie przeprogramowanie do neuronów w mózgu *in vivo*. Można zatem wyobrazić sobie sytuację, w której zamiast transplantacji stosowana będzie transdiferencjacja jako metoda szybsza i niewymagająca żmudnego procesu pozyskiwania komórek iPSC i neuroprekursorów z łatwo dostępnych komórek pacjenta.

Podsumowanie

Pomimo tego, iż odpowiedź na pytanie postawione w tytule jest i pewnie jeszcze przez długi czas będzie negatywna warto podkreślić, iż nagrodzona Nagrodą Nobla technologia przeprogramowywania, która umożliwiła, między innymi, pozyskanie neuronów z łatwo dostępnych komórek pacjentów, przyniosła już szereg korzyści naukowych. Co więcej, metodologia ta zaczyna mieć coraz większe znaczenie praktyczne w nowoczesnej farmacji i medycynie eksperymentalnej. A zatem, chociaż nie można zrobić mózgu ze skóry, to produkcja iPSC-N jest już możliwa i jako dziedzina nauki i medycyny rozwija się bardzo dynamicznie.

Podziękowania: Badania prowadzone przez autorów niniejszej pracy przeglądowej są finansowane z grantu ERA-NET NEURON/06/2011 „AMRePACELL” (współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju) (JJ) oraz w ramach programu HOMING PLUS (HOMING PLUS/2012-5/6) Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (EL).



NEUROBIOLOGIA OPTYMIZMU

Rafał Rygula (Kraków)

“We are all in the gutter, but some of us are looking at the stars” – Oscar Wilde, Lady Windermere’s Fan

„There is nothing either good or bad but thinking makes it so” – William Shakespeare, Hamlet

Zdolność do przewidywania jest jednym z najważniejszych dla przetrwania procesów poznawczych. Wnioskowanie na temat przyszłych zdarzeń ma krytyczne znaczenie w procesie podejmowania decyzji, pozwalając na podjęcie odpowiednich działań prowadzących do maksymalizacji profitów i minimalizacji szkód. Biorąc pod uwagę jak ważne są te przewidywania, można by się spodziewać, że ludzki mózg jest wyposażony w neuronalny mechanizm pozwalający na precyzyjne prognozowanie. Okazuje się jednak, że tak nie jest – ludzie mają tendencje do przeszacowywania prawdopodobieństwa zdarzenia się rzeczy pozytywnych i nagminnie niedoszacowują prawdopodobieństwa zdarzenia się rzeczy negatywnych. Na przykład nie doceniamy prawdopodobieństwa rozwoju, wypadku samochodowego czy zachorowania na raka, myśląc zarazem, że będziemy żyć wiecznie, łudząc się wygraną w totolotka oraz talentami naszych dzieci.

Optymizm (optymistyczna tendencyjność poznawcza, patrz również tabela 1), bo o nim tu mowa – można najprościej zdefiniować jako różnicę pomiędzy

oczekiwaniem a rzeczywistością. Jeśli oczekiwania są większe niż rzeczywistość – mówimy o optymistycznej tendencyjności poznawczej, jeśli rzeczywistość jest lepsza niż oczekiwania – mówimy o pesymizmie. Natężenie optymizmu może zatem być mierzone empirycznie poprzez porównanie oczekiwań z rzeczywistością. W ten sposób między innymi wykazano, że studenci kończąc studia oczekują więcej ofert pracy i wyższej płacy niż rzeczywistość może im zapewnić, a ludzie jadąc na wakacje oczekują o wiele większej przyjemności związanej z tym wyjazdem niż faktycznie doświadczona. Optymistyczna tendencyjność poznawcza jest uważana również za główną przyczynę nagminnego niedoszacowania kosztów wielkich inwestycji. Według Oxford University Business School koszty budowy budynku opery w Sydney zostały niedoszacowane o 1400%, naddźwiękowego samolotu Concorde o 1100%, centralnego tunelu Bostonu „The Big Dig” o 275%, portu lotniczego w Denver o 200%, kopenhaskiego metra o 150%, tunelu pod kanałem La-Manche o 100%, obiektów sportowych budowanych na Mundial 2014 w Brazylii o 60%, o polskich autostradach nie wspominając. Interdyscyplinarne badania przy użyciu różnych metod wykazały, że większość ludzkiej populacji (ponad 80%) wykazuje nierealistyczny optymizm. Błąd optymizmu zdaje się być integralną częścią ludzkiej natury, bez względu na wiek, płeć, kolor skóry czy narodowość.

Tabela 1. Rodzaje optymizmu.

Aby lepiej zrozumieć zjawisko optymizmu, rozważmy różne jego rodzaje: **Optymizm dyspozycyjny** – zakłada zgeneralizowane oczekiwanie, że dobre (pożądane) zdarzenia będą w przyszłości częstsze niż złe (niepożądane). Jako stała cecha charakteru/osobowości niepodatna na zmiany, nazywany bywa również „dużym optymizmem”. **Optymizm nierealistyczny** – określa rozbieżność pomiędzy oczekiwaniami dyspozycyjnego optymizmu a faktycznym prawdopodobieństwem zajścia oczekiwanego zdarzenia. Odnosi się również do domniemanego braku przystawania pomiędzy nieuchronnością losu a oczekiwaniem doświadczenia w życiu więcej dobra niż zła. **Optymizm jako styl wnioskowania** – jest zdefiniowany jako specyficzna forma rozumowania dotyczącego przyczyn. Optymiści przypisują zdarzeniom pozytywnym trwałość (powtarzalność), wszechobecność („pozytywność” rozszerzy się na inne przyszłe zdarzenia) oraz wewnętrzność (zdarzenie było zależne ode mnie więc mogę sprawić by zdarzyło się ponownie). Złe zdarzenia, natomiast traktowane są jako nietrwałe, rzadkie oraz występujące z przyczyn zewnętrznych, niezależnych od podmiotu. **Optymizm porównawczy** – wprowadza względność w oczekiwaniach dotyczących przyszłości własnej i innych. **Optymizm sytuacyjny** – odnosi się do ogólnych oczekiwań dobrego wyniku w określonym kontekście. **Optymizm strategiczny** – jest specyficzną formą wyparcia świadomości ryzyka opartą na iluzji kontroli. **Optymizm realistyczny** – to skłonność do zachowania pozytywnego spojrzenia na rzeczywistość w ramach ograniczeń mierzalnych zjawisk znajdujących się w świecie fizycznym i społecznym. Realizm optymizmu odnosi się w tym przypadku do relacji pomiędzy dostępną wiedzą a zrozumieniem możliwości wyboru i wybranych działań.

Wreszcie **Optymistyczna tendencyjność poznawcza** – to subiektywne nadanie pozytywnej walencji obiektywnie neutralnym lub negatywnym faktom. To również przywiązywanie większej wagi do informacji pożądanych w danej sytuacji, oraz tych które pozostają w zgodzie z przyjętym założeniem.

Powszechność optymizmu rodzi wiele pytań. Po pierwsze, w jaki sposób optymizm utrzymuje się w konfrontacji z rzeczywistością. Po drugie, jakie mechanizmy neuronalne odpowiadają za optymizm. Po trzecie, czy optymizm, będący w końcu błędem poznawczym, ma znaczenie adaptacyjne i dlaczego? Po czwarte czy optymizm jest unikalny dla ludzi?

W jaki sposób optymizm utrzymuje się w konfrontacji z rzeczywistością?

Według standardowych teorii uczenia się ludzie powinni dostosowywać swoje oczekiwania do informacji z otoczenia. Dlaczego zatem nierealistyczny optymizm utrzymuje się nawet po trwającym całe życie doświadczeniu z rzeczywistością? Dlaczego, na przykład, kampanie informacyjne na temat szkodliwości palenia są tak zaskakująco nieskuteczne w zmianie optymistycznej samooceny podatności na raka płuc u palaczy? Dlaczego, chociaż ludzie są świadomi że odsetek rozwodów w naszym kręgu kulturowym sięga 50%, to w żaden sposób się tą wiedzą nie przejmują zawierając kolejne małżeństwa i określając ryzyko rozwodu jako „zaniedbywalne”? Dlaczego nawet profesjonalści wykazują zastraszająco optymistyczną tendencyjność poznawczą: analitycy finansowi oczekują nierealistycznie wysokich profitów a lekarze przeszacowują efektywność zastosowanych terapii?

Niedawne wyniki badań przeprowadzone w University College of London (UCL) pokazują, że dzieje się tak, gdyż ludzie sprawniej aktualizują swoje przekonania w oparciu o pozytywne informacje dotyczące przyszłości niż o informacje negatywne. We wspomnianych eksperymentach uczestnicy zostali poproszeni o oszacowanie prawdopodobieństwa doświadczenia w życiu różnych niemiłych sytuacji, takich jak zostanie ofiarą kieszonkowca czy zachorowania na chorobę Alzheimera. Następnie zostali poinformowani o prawdziwym, statystycznym, prawdopodobieństwie wystąpienia tych zdarzeń i ponownie poproszeni o oszacowanie prawdopodobieństwa ich wystąpienia. Okazało się, że osoby dla których prawdziwe informacje były gorsze niż oszacowane (np. gdy ktoś ocenił prawdopodobieństwo zachorowania na raka na 10%, a następnie dowiedział się że prawdopodobieństwo to wynosi aż 30%) nie przyjmowały tych informacji do wiadomości. Natomiast osoby, dla których prawdziwe informacje były lepsze niż własne szacunki (np. oceniły prawdopodobieństwo zachorowania na raka na 50%, a następnie dowiedziały się, że ryzyko to wynosi tylko 30%) natychmiast aktualizowały własne przekonania dostosowując

je do bardziej optymistycznej rzeczywistości. Selektywna aktualizacja przekonań na podstawie pozytywnych informacji generowała optymizm. Ta selektywność okazała się być związana ze zmianami aktywności w rejonie płata czołowego kory mózgowej, kodującego błędy przewidywania, co prowadziło do zwiększenia pozytywnych oczekiwań. Gdy optymiści zostali skonfrontowani z nieoczekiwanymi danymi statystycznymi dotyczącymi prawdopodobieństwa doświadczenia negatywnych zdarzeń, ich prawe dolne zakręty czołowe mózgu wykazały zmniejszone kodowanie i aktualizacje negatywnych informacji. Zwłaszcza u ludzi, którzy na skalach optymizmu plasowali się najwyżej, zaobserwowano słabszą korelację pomiędzy aktywnością tego rejonu a kodowaniem negatywnych informacji. Kiedy informacja była lepsza od oczekiwań, wspomniane regiony kory czołowej kodowały ją efektywnie i sprawnie, tak u optymistów jak i pesymistów. Innymi słowy – chociaż kodowanie pozytywnych informacji o przyszłości nie zmieniało się, to optymizm był wynikiem upośledzenia w kodowaniu i aktualizacji informacji niepożądanych. Co ciekawe efekt ten wydaje się być zniesiony lub wręcz odwrócony u ludzi cierpiących na depresję. Uważa się, że efektywna aktualizacja poglądów w odpowiedzi na negatywne informacje generuje pesymizm, który przyczynia się do charakterystycznego dla depresji obniżenia nastroju.

Jakie neuronalne mechanizmy odpowiadają za optymizm?

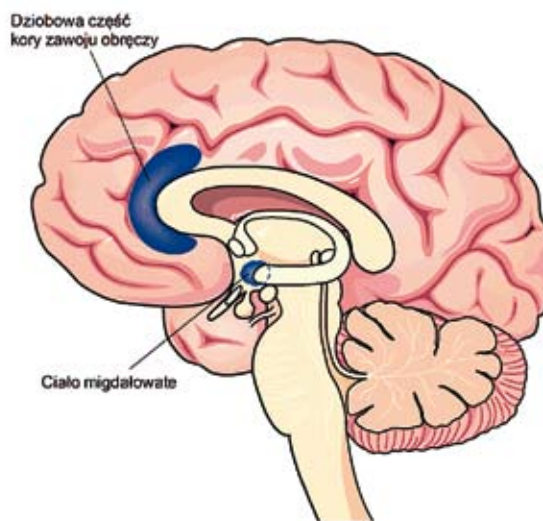
Pierwsze informacje na ten temat uzyskano przez przypadek. Po atakach na WTC 11 września 2001, prowadzono badania dotyczące wspomnień ataków terrorystycznych. Intrygującym był fakt, że pomimo iż wspomnienia dotyczące ataku były niezwykle plastyczne i pełne szczegółów, to zarazem roiły się od przekłamań i błędów. Ankieta przeprowadzona rok po atakach wykazała, że wspomnienia dotyczące tych tragicznych zdarzeń były tylko w 63% zgodne z tymi zadeklarowanym zaraz po atakach (we wrześniu 2001). Wspomnienia te były również niezwykle uogólnione i pozbawione szczegółów. Zaproponowano następujące wyjaśnienie tego zjawiska: wspomnienia są podatne na nieścisłości, częściowo dlatego, że obwód neuronalny odpowiedzialny za zapamiętywanie epizodów z przeszłości nie wyewoluował dla samej pamięci a raczej podstawowym jego zadaniem jest projektowanie przyszłości na podstawie wspomnień. System ten nie jest zaprogramowany aby wiernie odtwarzać zdarzenia z przeszłości ale raczej po to by elastycznie konstruować scenariusze

dotyczące przyszłości. W rezultacie pamięć podlega również procesom rekonstrukcji tak, że niektóre szczegóły zostają usunięte a inne dodane. Aby zwerifikować tę hipotezę dr Tali Sharot z UCL porównała aktywność mózgu ochotników, podczas gdy ci wyobrażali sobie różne zdarzenia z przyszłości i z przeszłości. Okazało się, że kiedy ludzie wyobrażali sobie przyszłość, nawet najbanalniejsze wydarzenia nabierały cech pozytywnych. Prozaiczne zdarzenia nabierały cudownych właściwości i zdawały się być jakby wyjęte z bajkowego serialu. Świat przyszłości, jak donosi dr Sharot, okazał się być najlepszym miejscem do życia.

Zdolność do wyobrażania sobie przyszłości opiera się częściowo na hipokampie, strukturze mózgu mającej zasadnicze znaczenie dla pamięci. Pacjenci z uszkodzeniami hipokampa nie są w stanie nie tylko przypomnieć sobie zdarzeń z przeszłości, ale mają również trudność ze szczegółowym wyobrażeniem sobie przyszłości. Wydają się być zatrzymani w czasie, w przeciwieństwie do ludzi zdrowych, którzy nieustannie podróżują pomiędzy przeszłością (rozmyślając o minionych wakacjach) a przyszłością (wyobrażając sobie jutrzejsze spotkanie służbowe). Jednak nie jest to podróż losowa. Jak się okazuje ludzkie myśli są skoncentrowane na rzeczach przyjemnych. Co prawda ludzie martwią się o swoich bliskich, obawiają się utraty pracy czy śmierci w wypadku samochodowym, jednak jak pokazują badania, większość spędza mniej czasu rozważając trudności i zagrożenia niż rzeczy przyjemne, a kontemplując porażki, skupiają się raczej na sposobach ich uniknięcia.

Badania, które Tali Sharot przeprowadziła we współpracy z Elizabeth Phelps z New York University sugerują, że optymistyczna tendencyjność myślenia o przyszłości jest wynikiem komunikacji kory czołowej z obszarami podkorowymi znajdującymi się głębiej w mózgu. Kora czołowa to stosunkowo duży obszar znajdujący się za czołem, który jest najnowszą, w sensie ewolucyjnym, częścią ludzkiego mózgu. Jest ona większa u ludzi niż u innych naczelnych i uważa się, że odpowiada za wiele wyższych funkcji poznawczych charakterystycznych dla człowieka. Przy użyciu technik obrazowania mózgu takich jak funkcjonalny magnetyczny rezonans (fMRI), badaczki rejestrowały aktywność mózgu ochotników, których zadaniem było wyobrażanie sobie różnych zdarzeń z przyszłości. Niektóre z tych zdarzeń były pożądane (udana randka czy też wielka wygrana na loterii), podczas gdy inne były niepożądane (utrata portfela, pracy czy koniec romantycznego związku). Okazało się, że wyobrażenia na temat zdarzeń pożądanych były o wiele bogatsze i żywsze niż te dotyczące

zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie obserwowano zwiększoną aktywność dwóch regionów mózgu: jądra ciała migdałowatego, małej struktury ulokowanej głęboko w mózgu, która jest odpowiedzialna za odbiór i przetwarzanie emocji oraz dziobowej części kory zawoju obręczy – rejonu kory czołowej odpowiedzialnej za przetwarzanie emocji i motywacje (Ryc. 1). Wykazano pozytywną korelację pomiędzy aktywnością tych struktur a wyobrażeniami pozytywnych zdarzeń w przyszłości. Wyniki te mają szczególne znaczenie, ponieważ dokładnie te same rejony mózgu – ciało migdałowate oraz dziobowa część kory zawoju obręczy, wykazują nieprawidłową aktywność u ludzi chorych na depresję. Podczas gdy oczekiwania dotyczące przyszłości u ludzi zdrowych są trochę większe niż rzeczywistość, to osoby z ciężką depresją oczekują czegoś wręcz przeciwnego. Ludzie cierpiący na łagodne formy depresji są stosunkowo najlepsi w przewidywaniach dotyczących przyszłości. Widzą oni świat takim jakim jest w rzeczywistości. Innymi słowy, możliwym jest, że w przypadku gdyby zabrakło neuronalnych mechanizmów generujących nierealistyczny optymizm większość z nas chorowałaby na depresję.



Ryc. 1. Dwa regiony mózgu powiązane bezpośrednio z optymizmem: dziobowa część kory zawoju obręczy oraz jądra ciała migdałowatego. Zaadaptowano z Sharot et al. 2007 Nature.

W serii innych eksperymentów Ray Dolan, Tamara Shiner i Tali Sharot polecieli, aby wolontariusze badani w skanerze fMRI wyobrażili sobie szereg schorzeń poczynawszy od zgagi poprzez złamania a na chorobie Alzheimera kończąc oraz ocenili ich dokuczliwość w przypadku, gdyby przydarzyły się im samym. W następnym etapie badania wolontariusze mieli odpowiedzieć na pytanie w rodzaju; gdyby to się musiało stać – co wolałby pan/pani: złamaną nogę czy rękę, zgagę czy astmę? A następnie mieli ocenić

ponownie dokuczliwość wszystkich schorzeń. Okazało się, że kilka minut po dokonanych wyborze, wybrane schorzenie okazywało się mniej dokuczliwe. Złamana noga na przykład mogła zostać początkowo oceniona jako niezwykle dokuczliwa, ale po wybraniu jej jako mniej dokuczliwej w porównaniu z innym schorzeniem okazywała się czymś wręcz pozytywnym: badani tłumaczyli np. że „ze złamaną nogą będą mogli wreszcie pooglądać telewizję cały dzień – bez wyrzutów sumienia“. W badaniach tych wykazano również, że schorzenia, których badani doświadczyli już w przeszłości oceniane były bardziej pozytywnie niż inne. Analiza aktywności mózgu w czasie eksperymentu wykazała, że podkreślanie pozytywnych aspektów negatywnych zdarzeń wymaga współpracy kory czołowej z ośrodkami podkorowymi wartościującymi emocje. Podczas oceny uciążliwości schorzenia jak np. złamanie nogi – aktywność kory zawoju obręczy modulowała sygnał w prążkowi – rejonie mózgu odpowiedzialnym za nadawanie wartości zdarzeniom – nadając mu pozytywne znaczenie.

Jak mówi T. Sharot – ludzki mózg został wyposażony w mechanizm neuronalny podobny do legendarnego kamienia filozoficznego pozwalającego zmieniać ołów w złoto. Mechanizm ten sprawia, że ludzie nadają zdarzeniom subiektywnie pozytywną wartość i że wierzą we własne decyzje. I nie dotyczy to jedynie wyborów pomiędzy złamaną ręką a nogą, ale także wyborów pomiędzy zdarzeniami pozytywnymi. W sytuacji, gdy mamy wybrać pomiędzy dwiema równie atrakcyjnymi ofertami pracy, podjęcie decyzji może być niezwykle trudne, jednak po dokonaniu wyboru wybrana oferta wydaje się być dużo bardziej atrakcyjna niż była początkowo. Według psychologa społecznego Leo Festingera ludzie dokonują ponownej oceny po podjęciu decyzji w celu redukcji napięcia, które jest wynikiem trudnego wyboru pomiędzy dwoma równie atrakcyjnymi opcjami.

W badaniu Tali Sharot, Raya Dolana i Benedetto De Martino poproszono ochotników by wyobrazili sobie urlop w różnych miejscach i ocenili jak szczęśliwi byłiby w każdym z tych miejsc. Następnie ochotnicy zostali poproszeni o wybór jednego z dwóch przedstawionych im kierunków podróży, które uprzednio ocenili jako równie atrakcyjne. Wybrałbyś Paryż czy Rio? Zakopane czy Hel? Kiedy w końcu poproszono ochotników o ponowną ocenę atrakcyjności wszystkich kierunków podróży, okazało się, że ocenili oni wyżej te kierunki, które wybrali w drugim etapie eksperymentu, a odrzucone – niżej niż poprzednio. Dane z obrazowania mózgu wykazały, że za tę zmianę odpowiadały zmiany aktywności w jądrze ogoniastym, skupisku komórek nerwowych mózgu

będących częścią prążkowie. Jądro to przetwarza informacje o nagrodach oraz sygnalizuje oczekiwanie na nie. Chociaż początkowo myśl o urlopie w Grecji i Tajlandii były sygnalizowane podobnym poziomem aktywności jądra ogoniastego, to po dokonaniu wyboru Grecji zaobserwowano spadek jego aktywności przy wyobrażeniach Tajlandii. Jak tłumaczą autorzy eksperymentu – to potwierdzenie naszych decyzji pomaga nam czerpać przyjemność z wyborów. Bez tego nasze życie wypełnione byłoby zgadywaniem – czy aby zrobiliśmy to co trzeba? Czy aby nie powinniśmy tego zmienić? Znaleźlibyśmy się więc w impasie braku decyzji i niemożności pójścia do przodu.

Czy wiemy coś na temat neurochemicznego podłoża optymizmu? Wiemy, że leki wspomagające funkcje układu dopaminergicznego takie jak L-DOPA (dihydroksy-L-fenylalanina) mają asymetryczny wpływ na wyniki uczenia się pacjentów chorych na chorobę Parkinsona. L-DOPA poprawia wyniki uczenia się, gdy pacjenci są nagradzani, osłabiając zarazem uczenie się na błędach. Tali Sharot wraz z współpracownikami z UCL postanowili sprawdzić, czy stymulacja układu dopaminergicznego będzie miała podobny wpływ na sposób w jaki ludzie aktualizują przekonania o prawdopodobieństwie wystąpienia różnych zdarzeń w przyszłości na podstawie pozytywnych i negatywnych informacji. Innymi słowy czy farmakologiczna stymulacja układu dopaminergicznego może wywołać optymizm. W tym celu ponownie poproszono ochotników o oszacowanie prawdopodobieństwa doświadczenia w życiu różnych nieprzyjemnych sytuacji, takich jak zostanie ofiarą kieszonkowca czy zachorowania na chorobę Alzheimera. W kolejnym etapie badania połowa grupy otrzymała L-DOPA, a druga połowa placebo, a następnie wszyscy uczestnicy badania zostali poinformowani o prawdziwym, statystycznym prawdopodobieństwie wystąpienia tych zdarzeń. Kiedy w końcu poproszono uczestników o ponowne oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia nieprzyjemnych zdarzeń, okazało się, że grupa, u której farmakologicznie zwiększono aktywność układu dopaminergicznego wykazywała optymizm wynikający z upośledzenia zdolności do aktualizacji własnych prognoz, kiedy otrzymane informacje statystyczne były gorsze od własnych przewidywań. Przyszłe badania pokażą czy walencja tendencyjności poznawczej może być celem dla nowych leków antydepresyjnych.

Czy optymizm ma znaczenie adaptacyjne?

Chociaż według klasycznych teorii ekonomii i psychologii bezbłędny sposób wnioskowania powinien

maksymalizować profity i minimalizować straty, to istnieje coraz więcej dowodów, że optymizm jest błędem poznawczym, który przynosi jeszcze większe korzyści. Jak wspomniano powyżej brak pozytywnych oczekiwań co do przyszłości został powiązany z łagodnymi formami depresji i lęku, co sugeruje witalną rolę optymizmu w utrzymaniu zdrowia psychicznego. Optymizm jest również korzystny dla zdrowia fizycznego. Optymiści są zdrowsi i żyją dłużej. Wyniki ankiety przeprowadzonej na 97 000 Amerykanów pokazały, że optymizm zmniejsza szanse przedwczesnej śmierci w wieku pomiędzy 50 a 65 lat aż o 14%, a szansa śmierci z powodu zawału jest mniejsza u optymistów aż o 30%. Optymizm został również powiązany z lepszymi rokowaniami co do długości życia u pacjentów oddziałów onkologicznych oraz chorych na AIDS. Istnieją co najmniej dwa sposoby w jaki optymizm może wpływać na zdrowie fizyczne. Po pierwsze oczekiwanie pozytywnych wyników redukuje stres i lęk, co jest korzystne, ponieważ chroniczny stres jest szkodliwy dla zdrowia, powodując nadmierną aktywację autonomicznego układu nerwowego oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Po drugie optymizm stymuluje działania prozdrowotne. Wykazano między innymi, że optymistyczni pacjenci są w większym stopniu skłonni odżywiać się zgodnie z zaleceniami dietetyków oraz uprawiać ćwiczenia fizyczne niż pesymiści. Optymistyczna perspektywa wyzdrowienia działała w tym przypadku motywująco. Optymizm jest również powiązany z sukcesami na niwie zawodowej. Wykazano, że optymiści pracują ciężiej i dłużej, i dzięki temu ich zarobki są wyższe. Optymiści mają lepsze wyniki w nauce, biznesie, sporcie i polityce. Z przedstawionego przez Johnsona i Fowlera w 2007 roku komputerowego modelu wynika, że przeszacowywanie szans sukcesu jest niezwykle korzystne w świecie niepewności i współzawodnictwa.

Czy pozytywne oczekiwania dotyczące przyszłości są w stanie kształtować wyniki ludzkich działań? Aby odpowiedzieć na to pytanie Dr Sara Bengtsson z Karolinska Institute zaprojektowała eksperyment, w którym manipulowała pozytywnymi i negatywnymi oczekiwaniami studentów, podczas gdy ich mózgi były skanowane a oni sami rozwiązywali skomplikowane zadania poznawcze. Aby wywołać oczekiwanie sukcesu badacze tuż przed testem, chwalili studentów takimi słowami jak: bystry, inteligentny, mądry. Aby wywołać oczekiwanie porażki wmawiano studentom przed testem, że są głupi i nie roszą żadnych nadziei. Okazało się, że chwaleni studenci mieli lepsze wyniki niż ci, którym wmawiano, że nie dadzą rady. Analiza wyników neuroobrazowania mózgu wykazała również

różne rodzaje aktywności w momencie popełnienia błędu w zależności od tego, czy badani byli chwaleni czy karceni. Kiedy pomyłka następowała po pochwaleniu, zwiększona aktywność wykazywała przednio-przyśrodkowa część kory czołowej (rejon zaangażowany w autorefleksję i skupienie uwagi), natomiast gdy pomyłka następowała po słowach: głupi lub ignorant takiej aktywności nie obserwowano. Oznacza to, że po usłyszeniu słów głupi lub ignorant studenci oczekiwali słabego wyniku, a ich mózgi nie okazywały oznak niespodzianki czy konfliktu w wyniku popełnienia błędu. W sytuacji braku optymistycznych oczekiwań co do wyniku działań brakuje sygnału stop – błąd, który jest niezbędny do prawidłowego procesu uczenia się. Oczekiwania lub ich brak stają się samospełniającymi się przepowiedniami zmieniając zachowanie tak, że w końcu zmienia się i rzeczywistość.

Uważa się, że bez nierealistycznego optymizmu ludzie nie byłoby w stanie nic zaplanować. Czy pracowaliby ciężko, oszczędzali, starali się żyć zdrowiej i czy mieliby w ogóle dzieci, mając zarazem świadomość nieuchronności nadejścia starości, chorób, śmierci i zapomnienia? Ajit Varki – biolog z Uniwersytetu w San Diego twierdzi, że sama świadomość ludzkiej śmiertelności doprowadziłaby ludzką ewolucję w ślepy zaułek. Rozpacz związana z nieuchronnością śmierci interferowałaby z codziennym funkcjonowaniem wstrzymując działania niezbędne do przeżycia. Jedynym sposobem by temu zapobiec była symultaniczna ewolucja nieracjonalnego optymizmu. Świadomość śmiertelności musiała zostać zrównoważona złudzeniami świetlanej przyszłości.

Czy optymizm jest unikalny dla ludzi?

Pionierskie badania przeprowadzone mniej niż dekadę temu wykazały istnienie tendencyjności poznawczej, a więc optymizmu/pesymizmu, także u zwierząt. W roku 2004 Emma Harding i jej współpracownicy z Uniwersytetu w Bristolu wykazali istnienie pesymistycznej tendencyjności poznawczej u szczurów poddanych procedurze chronicznego stresu. Od tego czasu okazało się że optymizm/pesymizm można badać nie tylko u ssaków takich jak myszy, szczury, owce czy psy, ale także u ptaków, a nawet u bezkręgowców. W roku 2010 na łamach szacownego brytyjskiego periodyku naukowego „*Current Biology*” pojawiło się doniesienie o pesymizmie wywołanym u pszczoł przez rozdrażnienie. Behawioralnym paradygmatem używanym do badania tendencyjności poznawczej zwierząt jest test interpretacji bodźca niejednoznacznego. W klasycznej już wersji

tego testu stosowanej przy badaniach na szczurach, zwierzęta zostają wytrenowane w klatkach do warunkowania instrumentalnego (*klatkach Skinnera*) w ten sposób, że po usłyszeniu dźwięku (A) powinny nacisnąć dźwignię (A') w celu otrzymania nagrody (słodki roztwór cukru), a po usłyszeniu dźwięku (B) powinny nacisnąć dźwignię (B') w celu uniknięcia kary (delikatny szok elektryczny). Walencja dźwięków jest kształtowana poprzez trening, który trwa do momentu kiedy zwierzęta osiągną kryterium bezbłędności, to znaczy maksymalizując ilość otrzymywanych nagród minimalizując zarazem liczbę otrzymanych kar. Warto wspomnieć, że opisany trening behawioralny jest wieloetapowy i długotrwały (minimum 2–3 miesiące).

W trakcie testu interpretacji bodźca niejednoznacznego zwierzętom prezentowany jest dźwięk o częstotliwości pośredniej (C) pomiędzy dźwiękami skojarzonymi uprzednio z nagrodą (A) i karą (B), czyli bodziec niejednoznaczny. Wybór dźwigni po usłyszeniu dźwięku niejednoznacznego stanowi wyznacznik walencji tendencyjności poznawczej. Zwierzęta, które interpretują bodziec niejednoznaczny optymistycznie, to znaczy jako przewidujący nadejście nagrody – naciskają dźwignię skojarzoną uprzednio z otrzymaniem nagrody (A') a te, które interpretują bodziec niejednoznaczny pesymistycznie, to znaczy jako przewidujący nadejście kary naciskają dźwignię skojarzoną uprzednio z uniknięciem kary (B').

Przy użyciu testu interpretacji bodźca niejednoznacznego wykazano między innymi, że pesymizm i optymizm są u szczurów, podobnie jak u ludzi, trwałymi cechami behawioralnymi (osobowości, charakteru). Uprzednio wytrenowane zwierzęta poddane zostały wielokrotnym testom interpretacji bodźca niejednoznacznego przeprowadzonym w odstępach tygodniowych. Na podstawie tego „testu optymizmu” można było zaklasyfikować zwierzęta do jednej z dwóch grup: jako permanentnych „optymistów” lub jako permanentnych „pesymistów”. Okazało się, że szczury, tak jak ludzie, bywają bardziej lub mniej optymistyczne, jednak zwierzęta zaklasyfikowane jako optymistyczne były zawsze bardziej optymistyczne niż te zaklasyfikowane jako pesymiści.

Odkrycie to pozwoliło na zaprojektowanie doświadczenia, w którym badano czy pesymizm jako trwała cecha behawioralna może być kognitywnym markerem depresji. Okazało się, że pesymistyczna tendencyjność poznawcza determinuje podatność zwierząt na wywołaną chronicznym stresem anhedonię, czyli niezdolność do odczuwania przyjemności, która jest jednym z osiowych objawów depresji u człowieka. Szczury pesymistyczne pod wpływem

stresu stawały się anhedoniczne szybciej niż szczury optymistyczne i stan ten utrzymywał się u nich dłużej, nawet po zakończeniu stresu. Doświadczenie to jest jednym z wyśmienitych przykładów zastosowania modelu zwierzęcego do badania procesów niemożliwych do badania u ludzi ze względów logistycznych.

W serii innych eksperymentów wykazano, że podobnie jak u ludzi, tendencyjność poznawcza zwierząt jest uzależniona od ich stanu afektywnego. Negatywne emocje związane np. z utratą statusu społecznego wywoływały u szczurów pesymizm, podczas gdy pozytywne emocje związane ze wzbogaceniem środowiska czy też specyficzną formą manualnej, somatosensorycznej stymulacji – zwanej „szczurzymi gilgotkami” wywoływały optymizm.

Niedawno pojawiły się pierwsze doniesienia na temat możliwości farmakologicznej manipulacji tendencyjnością poznawczą zwierząt. W serii eksperymentów z zastosowaniem testów interpretacji bodźca niejednoznacznego zbadano wpływ stymulacji trzech głównych układów monoaminergicznych w mózgu: serotoninergergicznego, dopaminergicznego i noradrenergicznego na walencję tendencyjności poznawczej. Podania różnych dawek citalopramu – leku będącego inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny (neuroprzekaźnika zaangażowanego w procesy awersyjne, impulsywność i depresje), powodowały wzrost i spadek optymizmu w zależności od użytej dawki. Stymulacja układu dopaminergicznego (zaangażowanego głównie w przetwarzanie i odczuwanie bodźców nagradzających) przez podania amfetaminy wywoływała u zwierząt optymizm, podczas gdy stymulacja układu noradrenergicznego poprzez podania selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny – neuroprzekaźnika zaangażowanego między innymi w reakcje na stres, wywoływała u zwierząt pesymizm. Wyniki te pokazują, że tendencyjność poznawcza, która odzwierciedla stan emocjonalny może zostać zmieniona poprzez farmakologiczną manipulację układów neurotransmisyjnych w mózgu zaangażowanych w regulację emocji. Innymi słowy zastosowane leki wywoływały w mózgach zwierząt, neurochemiczne zmiany podobne do tych wywołanych przez negatywne i pozytywne emocje.

Podsumowanie

Dlaczego niektórzy widzą szklankę w połowie pełną, podczas gdy dla innych jest ona w połowie pusta? Jakie neurobiologiczne mechanizmy regulują sposób w jaki ludzie przewidują konsekwencje swoich działań? Czy można tymi przewidywaniami manipulować? Odpowiedź na te pytania jest kluczowa dla

zrozumienia procesów podejmowania decyzji oraz ma kapitalne znaczenie dla rozwoju takich dziedzin jak psychologia eksperymentalna, psychofarmakologia czy neuroekonomia.

Neurobiologia optymizmu jest nauką stosunkowo młodą, a zarazem niezwykle prężną. Na przestrzeni ostatniej dekady dzięki interdyscyplinarnym badaniom z pogranicza neurobiologii, psychologii i nauk społecznych zdołano zidentyfikować podstawowe

substraty neuroanatomiczne i neurochemiczne optymistycznej tendencyjności poznawczej. Opracowano również behawioralne paradygmaty pozwalające na badanie zjawisk związanych z optymizmem/pesymizmem w modelach zwierzęcych. Wciąż jednak pozostaje wiele niewiadomych. Przyszłe badania pokażą czy neurobiologia optymizmu może stać się kluczem do zrozumienia i leczenia depresji.

■ Dr Rafał Rygula. Instytut Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: rygula@if-pan.krakow.pl.



CZY MOŻNA ZAPOBIEC ROZWOJOWI PADACZKI NABYTEJ?

Katarzyna Łukasiuk, Joanna Bednarczyk (Warszawa)

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób mózgu. Szacuje się, że na padaczkę cierpi około 1% populacji, czyli około 400 tys. osób w Polsce i około 50 mln osób na świecie. Choroba ta generuje znaczące koszty związane z leczeniem, ale także poważne koszty społeczne.

Należy podkreślić, że termin „padaczka” nie określa jednej choroby, a raczej grupę wielu chorób i syndromów o różnej etiologii, których charakterystyczną cechą są przewlekłe zaburzenia czynności mózgu powodujące występowanie nawracających napadów padaczkowych (drgawek). Padaczki klasyfikuje się w zależności od rodzaju drgawek, wzoru występowania drgawek, wieku zachorowania, wyników badania elektroencefalograficznego (EEG), wywiadu rodzinnego i niekiedy badań genetycznych. Biorąc pod uwagę czynnik etiologiczny, padaczki dzieli się na:

- idiopatyczne, w których czynnikiem wywołującym padaczkę może być czynnik genetyczny (ok. 14 % przypadków)
- objawowe, w których drgawki są skutkiem zidentyfikowanej wady lub lezji mózgu (ok. 32 % przypadków)
- kryptogenne, wykazujące cechy objawowe, ale przyczyna nie jest zidentyfikowana (ok. 54 % przypadków).

U ponad 60% pacjentów cierpiących na padaczkę przyczyna rozwoju tej choroby jest nieznana. W niektórych przypadkach udaje się ustalić, co spowodowało rozwój padaczki. Niniejszy artykuł dotyczy przede wszystkim padaczek nabytych, które rozwijają się na skutek zdarzenia jakie zaszło w życiu

pacjenta. Często przyczyną padaczki jest uszkodzenie mózgu spowodowane np. przez guzy mózgu, uraz mózgu, choroby neurodegeneracyjne, udar lub infekcje mózgu. Czynnikiem ryzyka szczególnie znacząco, bo 30-krotnie, zwiększającym szanse zachorowania na padaczkę, są poważne urazy głowy, również te będące skutkiem wypadków komunikacyjnych lub wypadków w miejscu pracy. Urazy głowy doznane przez żołnierzy na polu walki zwiększają szansę rozwoju padaczki aż 580 razy.

Najczęściej po uszkodzeniu mózgu następuje okres wolny od drgawek a do zachorowania na padaczkę dochodzi wiele miesięcy lub nawet lat po zdarzeniu. Okres między zdarzeniem, które wywołało uszkodzenie mózgu a pojawieniem się pierwszych drgawek, czyli diagnozą padaczki, nazywamy epileptogenezą. Na przykład wśród weteranów, którzy doznali urazu mózgu podczas wojny w Wietnamie, po roku od urazu zdiagnozowano padaczkę u 50%, a po 9 latach u około 90%. Ten długi okres rozwoju choroby mógłby stanowić wygodne okienko czasowe do interwencji farmakologicznej, której celem miałyby być zahamowanie rozwoju choroby. Jednak jak dotąd skuteczne strategie, które zapobiegałyby rozwojowi padaczki po urazie mózgu nie istnieją. Nie ma też metod umożliwiających stwierdzenie, którzy pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka zachorują na padaczkę w przyszłości. W leczeniu stosowane są jedynie terapie objawowe, zapobiegające drgawkom występującym już po zdiagnozowaniu padaczki. Niemniej w wielu laboratoriach prowadzone są badania mające na celu

zaprojektowanie terapii zapobiegających rozwojowi padaczki. Poniżej opiszemy takie próby.

Co się dzieje w mózgu podczas rozwoju padaczki nabytej?

Uszkodzenie mózgu poprzez uraz głowy, udar, krwawienie wewnątrzczaszkowe, infekcję, czy stan padaczkowy (drgawki trwające dłużej niż 30 min.), zapoczątkowuje szereg patologicznych zmian w strukturze i funkcjonowaniu mózgu, które w efekcie prowadzą do zwiększenia pobudliwości mózgu i pojawienia się drgawek. Choć opisano liczne zjawiska zachodzące w mózgu po urazie, nie jest jasne, które z nich są przyczyną rozwoju choroby.

Jednym ze skutków uszkodzenia mózgu jest utrata neuronów, czyli neurodegeneracja, obserwowana zarówno u pacjentów cierpiących na padaczkę, jak i w modelach doświadczalnych padaczki u zwierząt (Rycina 1). Charakterystyczną cechą padaczki skroniowej, jednej z najczęstszych padaczek u dorosłych, jest utrata neuronów w hipokampie. Neurodegenerację obserwuje się również w innych obszarach mózgu: ciele migdałowatym, korze śródwęchowej, korze gruszkowatej, wzgórzu czy podwzgórzu. Z badań z wykorzystaniem zwierząt wynika, że śmierć neuronów zachodzi nie tylko bezpośrednio po uszkodzeniu, ale również później, nawet po diagnozie padaczki. Istnieją dowody, że utrata niektórych populacji neuronów powoduje zaburzenie działania sieci neuronalnych, co prowadzi do obniżenia progu drgawkowego i ułatwienia generowania drgawek. Dlatego sugerowano, że neuroprotekcja mogłaby być jedną z metod zapobiegania rozwojowi padaczek nabytych.

Poza utratą neuronów, po urazach mózgu obserwuje się uszkodzenie aksonów, które utrzymuje się przez długi czas po urazie. Znaczenie uszkodzenia aksonów w procesie epileptogenezy nie jest jasne.

W mózgu oprócz neuronów znajdują się komórki glikowe: między innymi astrocyty i mikroglej. Po urazie ulegają one aktywacji i mogą uczestniczyć w procesie epileptogenezy (Ryc. 1). W normalnym mózgu astrocyty spełniają funkcje odżywcze, biorą udział w regulacji poziomu potasu i stężenia neuroprzekazników w synapsach, w tym neuroprzekaznika pobudzającego, glutaminianu. Ponadto syntetyzują i wydzielają wiele cząsteczek, w tym proteazy i cząsteczki prozapalne. Zaburzenia i zmiany w działaniu astrocytów mogą powodować zaburzenia przekazywania synaptycznego i w efekcie prowadzić do drgawek. Astrocyty mogą też wytworzyć bliznę glikową, która utrudnia wrastanie naczyń krwionośnych i aksonów w uszkodzone obszary mózgu.

Mikroglej, podobnie jak astrocyty, ulega aktywacji w odpowiedzi na uraz mózgu. Działanie aktywowanego mikrogleju w sytuacji patologicznej może być zarówno szkodliwe jak i korzystne. Komórki mikrogleju usuwają pozostałości komórek z obszarów, które uległy zniszczeniu. Wydzielają też szereg substancji, między innymi cząsteczki prozapalne, proteazy i czynniki wzrostowe. Niektóre z nich, takie jak interleukina 1, interleukina 6, TNF- α (czynnik nekrozy nowotworów alfa), proteazy czy tlenek azotu, są szkodliwe dla neuronów. Inne, np. TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta), BDNF (mózgopochodny czynnik wzrostu nerwów), neurotrofina 3 (NT3) i czynnik wzrostu nerwów (NGF) mogą mieć działanie neuroprotektoryjne.

Jednym ze zjawisk obserwowanych w odpowiedzi na bodziec uszkodzający w zwierzęcych modelach padaczki jest wzmożona produkcja neuronów w zakręcie zębatym hipokampa, tzw. neurogeneza dorosłych. Część nowopowstałych w wyniku urazu neuronów mózgu umiera. Pozostałe wykazują nieprawidłowe cechy, np. migrują w nietypowe miejsca, mają nietypową morfologię lub tworzą nieprawidłowe połączenia z innymi neuronami. Rola nieprawidłowej neurogenezy w rozwoju padaczki, szczególnie u ludzi nie jest jasna.

Częstym zjawiskiem obserwowanym po urazie mózgu u pacjentów i w modelach doświadczalnych padaczki u zwierząt jest rozszczelnienie bariery krew-mózg kontrolującej wymianę substancji między krwią a mózgiem. W przypadku jej rozszczelnienia dochodzi do niekontrolowanego napływu szkodliwych substancji do mózgu. Jedną z takich substancji jest albumina (białko występujące w osoczu krwi), która po przedostaniu się do mózgu gromadzi się w komórkach i może powodować zarówno śmierć neuronów, jak i wystąpienie drgawek. Uszkodzenie bariery krew-mózg skutkuje także zaburzeniami w dostarczaniu substancji odżywczych do mózgu i usuwaniu toksycznych metabolitów, nieprawidłową regulację stężeń jonów i wydzielania białek oraz innych cząsteczek aktywnych. Zaburzenia te mogą wpływać na aktywność neuronów i w efekcie zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek.

W ostatnich latach duże zainteresowanie badaczy wzbudziły mechanizmy immunologiczne i rola cząsteczek zaangażowanych w reakcję zapalną. Wiadomo, że bodźce uszkodzające mózg i wywołujące epileptogenezę powodują zwiększenie w mózgu ekspresji interleukin, chemokin, TNF- α , TGF- β , receptorów Toll-podobnych, cyklooksygenazy czy prostaglandyn. Modulowanie reakcji zapalnej i manipulowanie aktywnością czynników zaangażowanych

w mechanizmy immunologiczne są wykorzystywane w poszukiwaniu nowych terapii zapobiegających rozwojowi padaczki po urazie.

Podczas epileptogenezy obserwuje się zmiany w morfologii neuronów. Aksony neuronów w wielu strukturach mózgu rozrastają się w nieprawidłowy sposób. Dendryty natomiast charakteryzują się zmniejszoną liczbą rozgałęzień lub ich nieprawidłową morfologią, zmniejszoną liczbą kolców dendrytycznych oraz zmianami w ich morfologii. W rezultacie tworzą się nieprawidłowe połączenia między neuronami i dochodzi do wytworzenia nadmiernie pobudliwej sieci neuronalnej.

Jednym z postulowanych mechanizmów epileptogenezy są kanałopatie, czyli zmiany w ekspresji, lokalizacji lub funkcji kanałów lub receptorów błonowych zlokalizowanych w błonach komórkowych neuronów i komórek gładkich. Opisano wiele tego typu zmian zachodzących w następstwie uszkodzenia mózgu. Ponieważ kanały i receptory uczestniczą w regulacji aktywności elektrycznej komórek, zaburzenia w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do zwiększenia pobudliwości sieci neuronalnych i w rezultacie do drgawek.

Powyższy, pobieżny opis najbardziej charakterystycznych zmian zachodzących w mózgu po urazie wskazuje, że procesy patologiczne towarzyszące epileptogenezie są różnorodne i niezwykle złożone. Pojawia się pytanie, czy wpływając na te mechanizmy możliwe jest zapobieżenie epileptogenezie, lub co najmniej zmodyfikowanie jej przebiegu w taki sposób, żeby padaczka była mniej uciążliwa?

Założenia terapii przeciwepileptogennej w padaczce objawowej

Jak dotąd nie istnieją metody zapobiegania rozwojowi padaczki u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na skutek urazu mózgu. Potencjalnie terapia taka mogłaby mieć na celu zapobieganie powstaniu lub zmniejszenie intensywności urazu. Niemniej wtedy interwencja musiałaby nastąpić przed, w trakcie lub krótko po urazie, co byłoby niemożliwe lub trudne do osiągnięcia w praktyce. Dlatego pożądane byłoby opracowanie takiej metody zapobiegania rozwojowi padaczki, która hamowałaby epileptogenezę w trakcie jej trwania, prowadząc do zahamowania rozwoju, lub przynajmniej złagodzenia objawów choroby. Należy podkreślić, że zaprojektowanie doświadczeń umożliwiających odróżnienie wpływu interwencji na proces epileptogenezy od wpływu na bodziec uszkodzający nie jest łatwe i może wymagać wykorzystania różnych schematów doświadczeń

w różnych modelach zwierzęcych. Biorąc pod uwagę, że wiele zjawisk, zachodzących zarówno równocześnie jak i sekwencyjnie, uczestniczy w zmianach w mózgu prowadzących do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia drgawek, możliwe, że skuteczna terapia będzie wymagała wielu różnych interwencji w zależności od etapu epileptogenezy.

Kluczowe dla projektowania i testowania nowych terapii jest użycie zwierzęcych modeli doświadczalnych przypominających rozwój padaczki u ludzi. W modelach takich, po zaindukowaniu epileptogenezy przez bodziec uszkodzający, powinien pojawić się okres pozbawiony drgawek trwający co najmniej wiele dni lub tygodni, który kończy się wystąpieniem spontanicznych, nieprovokowanych drgawek lub obniżeniem progu drgawkowego (czyli ułatwionym wywoływaniem drgawek u zwierząt doświadczalnych). Opracowano wiele takich modeli, które, mimo że nie są doskonałe, umożliwiają testowanie nowych terapii. Różnią się one między sobą etiologią, obrazem neuropatologii, długością okresu wolnego od drgawek, obecnością spontanicznych drgawek oraz skutkami behawioralnymi. Najwięcej danych zgromadzono z użyciem modeli, w których epileptogeneza zapoczątkowana jest przez stan padaczkowy (długotrwałe drgawki) wywołany drażnieniem elektrycznym wybranych struktur mózgu (np. hipokamp lub ciało migdałowe) lub substancjami chemicznymi wywołującymi drgawki (kwas kainowy, pilokarpina). Coraz częściej używa się modeli traumatycznego uszkodzenia mózgu, w których uszkodzenia dokonuje się w sposób kontrolowany za pomocą specjalnych urządzeń. Modele takie są szczególnie użyteczne, ponieważ traumatyczne uszkodzenie mózgu jest częstą przyczyną zachorowania na padaczkę u ludzi.

Próby opracowania terapii przeciwepileptogennych

Pierwszymi substancjami testowanymi w celu zapobieżenia rozwojowi padaczki np. po traumatycznym uszkodzeniu mózgu, były leki przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono szereg badań klinicznych, w których testowano m.in. fenytoinę, fenobarbital, karbamazepinę i kwas walproinowy. Nie zaobserwowano jednak żadnego korzystnego wpływu podawania tych leków u pacjentów okresie epileptogenezy. Nie wykazano również przeciwepileptogennego działania leków przeciwpadaczkowych u dorosłych gryzoni. Pewien korzystny wpływ nowych leków przeciwpadaczkowych (etosuksymidu i lewetiracetamu) na obraz choroby zaobserwowano jedynie po podaniu leków młodocianym zwierzętom w genetycznych modelach padaczki u gryzoni.

Interesującą obserwacją było, że substancja o działaniu prodrógawkowym, atipamezol (antagonista receptorów α -noradrenergicznych) może częściowo hamować rozwój padaczki gdy jest podawana w okresie epileptogenezy u szczurów. Inne substancje o działaniu prodrógawkowym są obecnie testowane w modelach zwierzęcych.

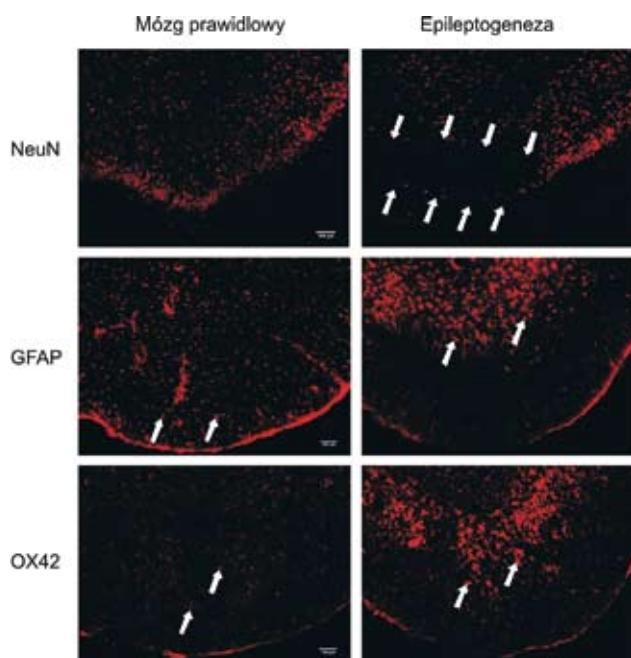
Ponieważ jedną z patologii towarzyszącą padaczce, zarówno u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych, jest neurodegeneracja, oczywistymi kandydatami do terapii zapobiegających rozwojowi padaczki były leki neuroprotektoryjne o różnym mechanizmie działania. Wbrew oczekiwaniom, nawet znacząca neuroprotekcja osiągnięta za pomocą MK-801, antagonisty receptorów NMDA, podanego 90 min po stanie

padaczkowym u szczura nie zapobiega rozwojowi padaczki i pojawieniu się spontanicznych drgawek.

Kolejną strategią testowaną w poszukiwaniu terapii przeciwepileptogennej było zastosowanie leków przeciwzapalnych. Badania z wykorzystaniem inhibitorów cyklooksygenazy 2, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn, przyniosły sprzeczne wyniki. Wykazano, że colekosyb podany po stanie padaczkowym u szczurów powoduje zmniejszenie częstotliwości drgawek. Nie zaobserwowano takiego efektu po podaniu parekoksylu ani SC58236.

Mimo zniechęcających wyników wielu badań istnieją dowody na to, że skuteczne działanie przeciwepileptogenne jest możliwe. Na razie dowody takie pochodzą jedynie z badań w modelach zwierzęcych. Ciekawym podejściem było zastosowanie hipotermii po traumatycznym uszkodzeniu mózgu, które zapobiegło rozwojowi padaczki u szczurów. Obecnie prowadzona jest próba kliniczna z użyciem hipotermii u pacjentów w stanie padaczkowym, niemniej wyniki nie są jeszcze dostępne i nie wiadomo, czy ta terapia okaże się skuteczna u ludzi. Innym przykładem sukcesu jest zahamowanie działania BDNF (neurotrofyny zaangażowanej w przeżywalność neuronów a także w plastyczność neuronalną, również tę nieprawidłową) poprzez zahamowanie funkcjonowania jej receptora TrkB, które zapobiegło rozwinięciu się padaczki po stanie padaczkowym u myszy. Ze względu na brak inhibitora TrkB, który mógłby być użyty u ludzi, ta terapia nie była testowana w klinice.

Przypuszcza się, że padaczki nabyte będą stanowiły coraz większe obciążenia dla społeczeństwa. W związku ze starzeniem się społeczeństwa można przypuszczać, że padaczki będące efektem typowych urazów (wypadki komunikacyjne, wypadki przy pracy) będą coraz częstsze. Zapobieganie rozwojowi padaczki w okresie epileptogenezy, przed pojawieniem się pierwszych drgawek jest ważnym celem. Biorąc pod uwagę dotychczasowy brak sukcesów w zapobieganiu padaczki, wydaje się że osiągnięcie tego celu wymagać będzie zdobycia pogłębionej wiedzy na temat mechanizmów epileptogenezy, która umożliwi wytypowanie nowych punktów uchwytu dla terapii przeciwepileptogennej.



Ryc. 1. Neurodegeneracja i glioza w korze gruszkowatej podczas epileptogenezy w modelu padaczki wywołanej stanem padaczkowym u szczura. **A1, B1, C1** – mózg prawidłowy; **A2, B2, C2** – mózg szczura 14 dni po stanie drógawkowym wywołanym drażnieniem ciała migdałowatego. **A1-2** – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku NeuN, będącemu specyficznym markerem neuronów; jądra neuronów wybarwione są na czerwono; strzałki w panelu A2 wskazują obszar neurodegeneracji charakteryzujący się zmniejszoną liczbą neuronów. **B1-2** – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku GFAP, będącemu specyficznym markerem astrocytów; strzałki wskazują pojedyncze komórki wybarwione na czerwono; astrocyty na panelu B2 charakteryzują się zmienioną morfologią i zwiększoną ekspresją GFAP, świadczącą o aktywacji astrocytów. **C1-2** – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku OX42, będącemu specyficznym markerem mikrogleju; strzałki wskazują pojedyncze komórki wybarwione na czerwono; komórki mikrogleju na panelu C-2 charakteryzują się zmienioną morfologią i zwiększoną ekspresją OX42, świadczącą o aktywacji.



NEURONALNE MECHANIZMY MOTYWACJI

Jan Rodriguez-Parkitna, Przemysław Cieślak, Kamila Łopata, Magdalena Zygmunt (Kraków)

Motywację można zdefiniować jako stan ukierunkowujący działanie na realizację konkretnych celów, związanych z zaspakajaniem potrzeb lub reakcją na czynniki środowiskowe. Kontrola nad motywacją wymaga ustalenia hierarchii potrzeb oraz oceny efektów potencjalnych działań. Potrzebne do tego są informacje o stanie fizjologicznym organizmu, o otoczeniu i powiązanych z nim doświadczeniach, możliwych w bieżącym kontekście działaniach i przewidywanych konsekwencjach. Źródłem odpowiednich rodzajów informacji są różne obszary mózgu, a za połączenie informacji i nakierowanie motywacji na właściwy (w ocenie mózgu) cel odpowiadają przede wszystkim przyśrodkowe obszary kory przedczołowej i jądra podstawy. Klasycznym przykładem procesu motywacyjnego może być chęć zaspokojenia głodu. W zależności od natężenia głodu możemy zdecydować, by zajrzeć do kuchni, co z kolei może nas zmotywować do wizyty w sklepie, gdzie odczucie głodu znacząco wpłynie na ilość produktów w naszym koszyku i ich koszt. Co ważne, mechanizmy kontrolujące motywację są ewolucyjnie bardzo pierwotne i funkcjonują podobnie u zwierząt. Głodne zwierzę nakierowuje swoją aktywność na zdobycie pokarmu, a intensywność głodu wpływa na jego skłonność do podjęcia ryzyka lub włożenia wysiłku w zdobycie pożywienia. Kluczowym elementem procesów motywacyjnych jest zdolność porównania mniejszych, natychmiastowych nagród, z większymi i odsuniętymi w czasie. Mechanizmy motywacji w jaskrawy sposób odsłaniają się przez choroby związane z zachowaniami kompulsywnymi lub impulsywnymi. Na przykład substancje uzależniające mogą zaburzyć zdolność kontroli zachowania i spowodować nakierowanie całego wysiłku na ich pozyskiwanie i przyjmowanie, pomimo pełnej świadomości negatywnych konsekwencji. Niniejsze opracowanie jest wprowadzeniem do wiedzy dotyczącej neuronalnych mechanizmów kierujących zachowaniem, ilustrowanym przykładami modeli doświadczalnych stosowanych w badaniach nad procesami motywacyjnymi.

Behawioryzm: biologiczne podstawy zachowania

Idea badania mechanizmów kierujących zachowaniem i procesów motywacyjnych u zwierząt oraz

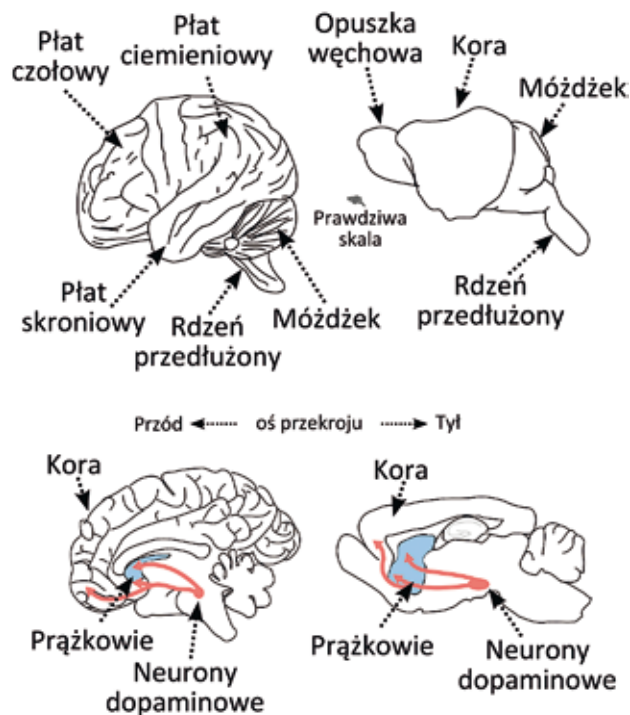
przenoszenie wiedzy z badań nad zwierzętami na ludzi, ma swoje korzenie w psychologii. W wieku XX, w opozycji do tradycyjnej psychologii, powstał nowy kierunek – behawioryzm, który odrzucił popularne wówczas pojęcia, takie jak świadomość czy introspekcja, na rzecz obserwowalnego zachowania, jako jedynej, obiektywnej metody badania. Za początek behawioryzmu przyjmuje się 1913 rok, kiedy to John Watson wygłosił manifest, w którym przedstawił psychologię jako naukę, która powinna zajmować się nie świadomością, a zachowaniem oraz sytuacjami warunkującymi to zachowanie. Watson uważał, że to jak się zachowujemy, kim jesteśmy, jest wynikiem uczenia się, które przybiera postać S-R, czyli bodziec-reakcja (ang. *stimulus-response*), a prawidłowość ta odnosi się zarówno do zwierząt, jak i ludzi. Podstawowy wpływ na rozwój behawioryzmu miały prace Iwana Pawłowa, który jako pierwszy przeprowadził badania nad warunkowaniem, znanym obecnie jako warunkowanie klasyczne, bądź pawłowowskie. W swoim eksperymencie Pawłow wykazał, że reakcja wydzielania śliny u psa, wywołwana przez podanie jedzenia (bodziec bezwarunkowy), może być również wywołana przez neutralny bodziec warunkowy (dzwonek), jeżeli bodziec ten pojawi się odpowiednią ilość razy w towarzystwie bodźca bezwarunkowego. Eksperyment ten jest najbardziej klasycznym przykładem uczenia się na zasadzie bodziec-reakcja. Dalsze badania doprowadziły do zdefiniowania warunkowania instrumentalnego przez Jerzego Konorskiego i Stefana Millera oraz do rozwoju badań nad zachowaniami instrumentalnymi przez Burrhusa Skinera. Główny schemat tych badań można w uproszczeniu podsumować sformułowanym przez Thorndike'a prawem efektu stanowiącym, że reakcja, która spowodowała satysfakcjonujący rezultat, będzie z większym prawdopodobieństwem powtarzana w przyszłości, zaś odwrotna zależność będzie miała miejsce w przypadku reakcji powodujących niezadowolający rezultat. Wiąże się z tym pojęcie „wzmocnienia”, procesu, który prowadzi do powstawania i podtrzymywania reakcji instrumentalnej. Podstawą behawioryzmu jest przyjęcie założenia, że zachowanie jest skutkiem uczenia się na zasadzie warunkowania klasycznego bądź instrumentalnego, a reguła ta odnosi się zarówno do zwierząt, jak i ludzi.

Behawioryzm doprowadził do opracowania zwierzęcych modeli do badań zachowania, które pozwoliły na odkrycie neuronalnych mechanizmów będących podłożem procesów motywacyjnych.

Układ nagrody mózgu

W 1953 roku podczas doświadczeń na szczurach z implantowanymi w różnych obszarach mózgu elektrodami James Olds i Peter Milner zaobserwowali, że szczury chętnie przebywały w tej części klatki, gdzie była aktywowana elektroda domózgowa, umieszczona w okolicy przegrody w brzusznej części mózgu. Kontynuacja tych badań pokazała, że drażnienie elektrodą obszarów mózgu, które zawierają ciała lub zakończenia neuronów dopaminowych, powoduje nabywanie preferencji miejsca („kontekstu”) i wzmocnienie reakcji instrumentalnych. W efekcie wskazano na komórki dopaminowe, znajdujące się w brzusznej śródmózgowiu oraz jądra podstawy mózgu jako obszary, których aktywność jest skojarzona ze wzmocnieniem. Jądrami podstawy określa się zespół podkorowych struktur, w skład których wchodzi prążkowie włącznie z jądrem półleżącym przegrody, gałka biała oraz jądro niskowzgórzowe. Odpowiadają one za przetwarzanie i selekcję informacji docierających z różnych obszarów mózgu, głównie kory mózgowej, hipokampa, ciała migdałowatego i wzgórza oraz za inicjację stosownych programów motorycznych, będących (w ich ocenie) najlepiej dopasowanymi do danej sytuacji. Kluczową rolę w badaniach tego układu odegrał rozwój psychofarmakologii i synteza związków selektywnie działających na receptory dopaminowe. Dzięki nim można było jednoznacznie pokazać, że efekty drażnienia elektrycznego obszarów mózgu związanych ze wzmocnieniem były hamowane przez leki blokujące receptory dopaminowe. Nieoczekiwanym efektem tych badań było jeszcze jedno odkrycie. Mianowicie zaobserwowano, że cechą wszystkich substancji uzależniających jest to, że nasilają one działanie dopaminy w prążkowie i jądrze półleżącym przegrody. Co więcej, prawdopodobnie każda substancja, która powoduje wzrost wydzielania dopaminy, może działać uzależniająco (jakkolwiek zalecana jest ostrożność w przewidywaniu potencjału uzależniającego na tej podstawie). Konsekwencją tych odkryć było nazwanie neuronów dopaminowych brzusznej śródmózgowia, połączonych z jądrem półleżącym przegrody, „układem nagrody mózgu”. Zaś dopaminę określono jako neuroprzekaźnik wzmocnienia, odpowiadający za napęd behawioralny, podstawę motywacji do podjęcia działania.

Kolejnym przełomem w rozumieniu neuronalnych mechanizmów kierujących procesami motywacyjnymi były doświadczenia na naczelnych, zapoczątkowane przez Wolframa Schulza w latach 90-tych ubiegłego wieku. Badacze zauważyli ciekawą zależność między aktywnością neuronów dopaminowych a przyjmowaniem nagrody. Zwierzętom prezentowano bodziec (np. zapalała się lampka) i po kilku sekundach podawano porcję słodkiego soku, czyli postępowano podobnie do schematu doświadczeń Pawłowa.



Ryc. 1. Porównanie ogólnej anatomii mózgu człowieka i myszy (odpowiednio lewa i prawa strona ryciny). Na przekrojach w dolnej części ryciny kolorem czerwonym zaznaczona jest lokalizacja obszaru, w którym znajdują się neurony dopaminowe. Czerwone strzałki pokazują schematycznie ich projekcje do prążkowie i kory. Prążkowie jest oznaczone kolorem jasnoniebieskim. Na przekroju mózgu człowieka zaznaczone jest jedynie jądro ogoniaste (*caudate*). Obok niego znajduje się jądro półleżące przegrody (*nucleus accumbens septi*), które na przekroju przesłania kora.

Początkowo neurony dopaminowe reagowały zwiększoną aktywnością po otrzymaniu nagrody. Jednak po kolejnych powtórzeniach procedury aktywność neuronów zaczęła być wzbudzana przez prezentację bodźca skojarzonego z nagrodą, a nie przez jej otrzymanie. Ta obserwacja jest o tyle ważna, że może tłumaczyć, w jaki sposób dochodzi do warunkowania opisanego przez prawo efektu Thorndike’a. Następnie badacze sprawdzili, co stanie się, gdy pokazany zostanie bodziec dotychczas sygnalizujący nagrodę, ale nie nastąpi po nim podanie nagrody. Jakkolwiek neurony dopaminowe zareagowały zwiększoną aktywnością na bodziec, to jednak gdy po oczekiwanym czasie nagroda nie pojawiała się, ich aktywność znacząco spadała na kilka sekund. Przeciwnie zjawisko

obserwowano, gdy nagroda była większa od spodziewanej. Wtedy, obok aktywności skojarzonej z bodźcem, pojawiała się druga fala aktywności, po większej niż wcześniej nagrodzie. Badania te były podstawą sformułowania teorii błędu przewidywania, kodowanego przez aktywność neuronów dopaminowych. Innymi słowy, aktywność neuronów dopaminowych z brzuszego śródmózgowia może być sygnałem informującym, czy efekt działania jest zgodny z oczekiwaniami, czy też od nich odbiega. Ta teoria w interesujący sposób wyjaśnia mechanizm działania substancji uzależniających. Narkotyki zwiększają ilość dopaminy w jądrze półleżącym przegrody i prążkowi, przez co mogą sztucznie naśladować za każdym razem sygnał wskazujący na lepsze niż oczekiwane wyniki działania. Mogłoby to również tłumaczyć, dlaczego bodźce związane z przyjmowaniem substancji uzależniających są bardzo silnie utrwalane w pamięci. Jakkolwiek opisana teoria błędu przewidywania, kodowanego przez aktywność neuronów dopaminowych, jest najbardziej współcześnie znaczącą koncepcją funkcjonowania układu nagrody, jednak nie wystarcza do wyjaśnienia pełnego znaczenia neuronów dopaminowych brzuszego śródmózgowia i ich roli w bardziej złożonych zachowaniach.

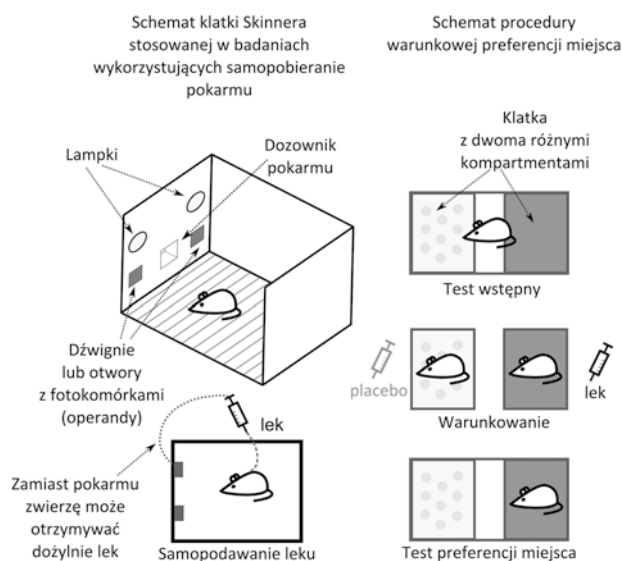
Metodyka badań nad mechanizmem motywacji w modelach zwierzęcych

Znakomita większość informacji na temat tego, jakie ośrodki w mózgu oraz które neuroprzekaźniki sprawują kontrolę nad motywacją, pochodzi z obserwacji zachowań zwierząt laboratoryjnych. Najczęściej wykorzystywanymi zwierzętami w badaniach nad procesami motywacji są gryzonie: myszy oraz szczury. Klasycznym modelem badającym motywację do pozyskania nagrody jest instrumentalne samopodawanie jedzenia w klatce Skinnera. Typowa klatka Skinnera jest dość zwyczajnie wyglądającym pudełkiem, w którym zainstalowana jest jedna lub więcej dźwigni. Naciśnięcie dźwigni przez zwierzę może uruchamiać mechanizm dostarczający porcję pożywienia do podajnika w ścianie klatki. Dodatkowo klatka zwykle posiada lampki znajdujące się nad dźwigniami oraz głośnik. W powszechnie stosowanej podstawowej procedurze głodne zwierzę uczy się wykonywania reakcji instrumentalnej (np. naciśnięcia na dźwignię), której konsekwencją jest uzyskanie porcji jedzenia. Każdorazowe naciśnięcie dźwigni i wydanie porcji pokarmu rejestrowane jest przez połączony z klatką komputer, co pozwala na analizę zachowania.

Co wspólnego ma uczenie zwierzęcia naciskania na dźwignię z motywacją? Po pierwsze, podobnie jak miało to miejsca w przypadku implantacji elektrod, leki blokujące receptory dopaminowe w mózgu znacząco obniżają ilość reakcji instrumentalnych wykonywanych w celu otrzymania porcji pokarmu. Podobny efekt obserwowano u zwierząt z lezją (uszkodzeniem) obszaru brzusznej nakrywki (miejsca w mózgu, gdzie znajdują się ciała komórek dopaminowych), a także jądra półleżącego przegrody i struktur prążkowania (obszarów, gdzie znajdują się zakończenia neuronów dopaminowych, wydzielające dopaminę). Tak więc za wykonywanie odpowiedzi instrumentalnej odpowiadają jądra podstawy i układ dopaminowy. Po drugie, nagrodę, jaką jest pożywienie, można zastąpić inną. Zwierzęta szybko uczą się wykonywania reakcji instrumentalnych, jeśli nagrodą są substancje uzależniające, co jest chętnie stosowanym modelem w badaniach nad mechanizmem nałogów. W końcu, co najważniejsze, w doświadczeniach można manipulować kryterium wzmocnienia, jakie ma wykonać zwierzę w celu otrzymania nagrody. Na przykład można zaprogramować klatkę w ten sposób, aby za każdym razem potrzebna była coraz większa ilość naciśnięć, potrzebnych dla uzyskania dawki substancji uzależniającej. Następnie obserwuje się, ile odpowiedzi instrumentalnych zwierzę wykona. Model ten wykorzystuje się do zmierzenia „motywacji” zwierzęcia do otrzymania nagrody. W ten sposób można pokazać, że motywacja do przyjmowania narkotyków zwiększa się po dłuższym czasie ich przyjmowania oraz że niektóre leki mogą tę motywację zmniejszać.

Klatka Skinnera umożliwiła również badanie zachowań o charakterze kompulsywnym i impulsywnym. W przypadku tych pierwszych, zwierzę wyćwiczone w samopodawaniu jedzenia może zostać nakarmione do syta tuż przed rozpoczęciem sesji treningowej. Czynność ta służy dewaluacji nagrody, czyli obniżeniu motywacji do jej pozyskania. Zwykle w takiej sytuacji najedzone zwierzęta zaprzestają wykonywania reakcji instrumentalnej, ponieważ stan głodu został zaspokojony. Zdarza się jednak, że zwierzę nadal wykonuje dużą ilość naciśnięć na dźwignię, pomimo braku motywacji do pozyskania pokarmu. Dzieje się tak, ponieważ reakcja naciskania na dźwignię została silnie utrwalona i przekształciła się w kompulsywny nawyk. Uważa się, że u podłoża zachowań kompulsywnych leżą zmiany plastyczne w obszarze jąder podstawy, które prowadzą do przekształcania się zachowań ukierunkowanych na cel w zachowania o charakterze nawykowym. Z kolei w przypadku zachowań impulsywnych bada się

najczęściej zdolność zwierzęcia do powstrzymania się od wykonania reakcji instrumentalnej (w celu otrzymania nagrody) lub zdolność do odroczenia wykonania reakcji (w celu otrzymania większej nagrody). W pierwszym przypadku zwierzę musi nauczyć się odróżniać moment, w którym należy powstrzymać się od wykonania reakcji instrumentalnej, aby uzyskać nagrodę. Moment ten sygnalizowany jest przez pojawienie się tak zwanego sygnału „stop” (np. bodźca dźwiękowego). W drugim przypadku zwierzę uczy się, że powstrzymując się od wykonania reakcji przez pewien czas może otrzymać dużo większą nagrodę. Taką większą nagrodą może być uzyskanie dłuższego dostępu do podajnika z jedzeniem lub do słodkiego napoju (duża nagroda), zamiast dostępu do wody (mała nagroda). Badania farmakologiczne wykazały, że zachowania impulsywne modulowane są przez leki nasilające transmisję noradrenergiczną i serotonergiczną. Wydaje się, że noradrenalina, działając na przedczołowe obszary kory mózgu, poprawia zdolność do różnicowania sygnałów „stop”, z kolei serotonina wywiera wpływ na zdolność do kontroli nad wyborem dużej, odroczonej nagrody, w porównaniu z małą, natychmiastową nagrodą.



Ryc. 2. Metodyka doświadczeń behawioralnych wykorzystywanych w badaniach nad układem nagrody mózgu. Przez „lek” należy rozumieć dowolną badaną substancję.

Innym modelem wykorzystywanym w badaniach nad motywacją (głównie w kontekście uzależnień lekowych), który pozwala mierzyć nagradzające właściwości różnych substancji oraz motywację do ich poszukiwania, jest model warunkowej preferencji miejsca. Aparat do pomiaru warunkowej preferencji miejsca składa się z dwóch kompartamentów, różniących się fakturą i kolorem ścian oraz podłóg. W modelu

tym wykorzystywany jest mechanizm podobny do pawłowowskiego warunkowania klasycznego. W trakcie tak zwanego treningu zwierzę otrzymuje zastrzyk z badaną substancją, a następnie umieszczane jest w jednym z kompartamentów w celu wytworzenia asocjacji między efektami wywołanymi przez lek, a otoczeniem kompartamentu. W drugim z kompartamentów zwierzę umieszczane jest po otrzymaniu zastrzyku z substancją obojętną, najczęściej solą fizjologiczną. Po kilku dniach takiego treningu wykonywany jest test, w trakcie którego zwierzę może swobodnie eksplorować aparat. Podczas testu mierzony jest czas spędzony w każdym z kompartamentów. Jeżeli zwierzę spędza więcej czasu w części aparatu skojarzonej z działaniem leku niż w części skojarzonej z solą fizjologiczną, oznacza to, że badana substancja ma właściwości nagradzające i wyzwala stan motywacji do jej poszukiwania. Na dalszym etapie eksperymentu można mierzyć jak długo motywacja ta się utrzymuje, tzn. jak długo zwierzę będzie eksplorowało część aparatu skojarzoną z nagrodą, pomimo tego, że już jej nie otrzymuje. Ta część doświadczenia nazywana jest wygaszaniem. Substancje takie jak kokaina czy opiaty wywołują odporny na wygaszenie stan motywacyjny, który może utrzymywać się od kilku dni do kilku tygodni. Ponadto po wygaszeniu wspomnianej reakcji, podając zwierzęciu niską dawkę badanego leku, można zaobserwować błyskawiczne odnowienie warunkowej preferencji miejsca, tj. nawrót do jego poszukiwania. Opisane tutaj modele zwierzęce oraz metody neuroanatomiczne i farmakologiczne pozwoliły na wyodrębnienie kluczowych mózgowych ośrodków oraz dróg neuroprzekaźnikowych kontrolujących różne aspekty zachowań motywacyjnych.

Zastosowanie modyfikacji genetycznych do wskazywania neuronalnych mechanizmów motywacji

Szczególną rolę w badaniach nad neuronalnymi mechanizmami, będącymi podłożem zachowania, odgrywają myszy laboratoryjne (nie umniejszając znaczenia badań na innych gryzoniach i naczelnych). Powodem jest opracowana w latach 80. ubiegłego wieku metodyka wprowadzenia modyfikacji w genomie myszy. Do niedawna myszy były jedynym ssakiem, u którego możliwym było zmodyfikowanie lub usunięcie poszczególnych genów. Stąd też większość doniesień, w których wskazywana jest rola wybranego genu w działaniu pamięci lub kontroli zachowania, oparta jest na badaniach przeprowadzonych właśnie na myszach. Zasadniczą wadą badań na myszach są uzasadnione wątpliwości co do podobieństwa między

mechanizmami kierującymi zachowaniem gryzoni i ludzi. Różnice anatomiczne, o ile można sobie pozwolić na takie określenie, są łatwo zauważalne. Oprócz różnicy w wielkości mózgu wiele z obszarów ludzkiej kory mózgowej nie ma ewolucyjnego odpowiednika u myszy (ani żadnych innych zwierząt, poza niektórymi naczelnymi). Jest jednak jedna zasadnicza cecha badań z wykorzystaniem technik modyfikacji genetycznych, które zadecydowała o ich gwałtownym rozwoju. Mianowicie pozwalają one na ustalenie asocjacji (czyli wzajemnej zależności) między funkcją genu a danym fenotypem (zachowaniem, zmianą fizjologiczną lub anatomiczną). Większość pozostałych metod pozwala jedynie na wskazanie korelacji, czyli współwystępowania dwóch zjawisk, bez pewności co do wzajemnej zależności.

Jakkolwiek określenie „myszy mutanty” może przywołać barwne skojarzenia, z reguły modyfikacje genetyczne polegają na uszkodzeniu genu w taki sposób, aby nie mogło z niego powstać poprawnie działające białko. Można to porównać do występujących czasem naturalnie uszkodzeń genów, na przykład uszkodzenia genu tyrozynazy, które uniemożliwia syntezę melaniny i powoduje zanik pigmentacji ciała (co jednoznacznie potwierdza rolę tyrozynazy w syntezie melaniny i pokazuje znaczenie melaniny dla naszej skóry i oczu). Do wprowadzania modyfikacji genetycznych używa się specjalnego typu komórek – mysich zarodkowych komórek macierzystych ES (ang. „Embryonic stem”). Komórki ES są totipotencjalne, co oznacza, że mogą dać początek każdemu typowi zróżnicowanych komórek. Genetycznie zmienioną komórkę ES wprowadza się do zarodka myszy, rozwijającego się w chimerę, czyli organizm będący mieszaniną komórek mutantów (pochodzących od zmienionych genetycznie komórek ES) i komórek niezmutowanych (pochodzących od wszystkich innych komórek zarodka). By osiągnąć cel, myszy chimery krzyżuje się ze sobą – część osobników potomnych powstanie z fuzji dwóch zmienionych genetycznie gamet. Podobnie jak w przypadku naturalnie występujących uszkodzeń genów, sztucznie wprowadzone mutacje mogą mieć złożone konsekwencje. Usunięcie genu hydroksylazy tyrozyny, enzymu potrzebnego do syntezy dopaminy, powoduje ogólne zahamowanie aktywności i upośledzenie ruchowe. Zgodnie z tym, czego można byłoby oczekiwać, zwierzęta bez dopaminy nie poszukują pożywienia, co bez interwencji eksperymentatora może być śmiertelne w skutkach. Doświadczenia na zwierzętach pozbawionych dopaminy były ważnym wkładem w pokazanie jej roli w procesach motywacyjnych.

Niektóre geny mają na tyle kluczowe funkcje dla funkcjonowania komórek lub rozwoju organizmu, że ich usunięcie jest letalne. W wielu innych przypadkach brak genu zaburza istotnie rozwój i powoduje upośledzenie (jak na przykład zostało to opisane powyżej). W takich sytuacjach jest niemożliwym lub niepewnym wnioskowanie o roli genu w danym fenotypie. Dlatego opracowane zostały metody, które pozwalają na modyfikację genu jedynie w wybranych rodzajach komórek, które dodatkowo mogą być nawet wywoływane dopiero u dorosłego zwierzęcia. Dobrym przykładem tego jest wytworzenie myszy z selektywnymi mutacjami receptorów dla glutamianu na komórkach dopaminowych. Glutaminian jest neuroprzekaźnikiem, który obok dopaminy odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji układu nagrody. Ze względu na kluczowe znaczenie receptorów dla glutamianu w całym ośrodkowym układzie nerwowym, globalna mutacja, której skutkiem jest całkowite usunięcie receptorów NMDA, powoduje śmierć na wczesnym etapie rozwoju myszy. Dlatego w badaniach nad układem nagrody stosuje się modele myszy transgeniczných, w których receptor NMDA (najczęściej jedna z jego podjednostek – NR1) jest usuwany tylko na komórkach dopaminergiczných z uwagi na to, iż dopamina jest najważniejszym neuroprzekaźnikiem w tym układzie. Można to osiągnąć poprzez krzyżowanie dwóch szczepów zmodyfikowanych genetycznie myszy. W pierwszym szczepie wprowadzona zostaje modyfikacja, polegająca na dodaniu sekwencji loxP w regionach intronowych genu kodującego NR1 tak, aby obejmowały one fragment kluczowy dla funkcji genu. Drugi ze szczepów niesie w sobie sekwencję specjalnego enzymu Cre-ERT2 pod kontrolą promotora (jednego z elementów regulatorowych genu) sprawiającego, iż enzym ten jest aktywny jedynie w komórkach dopaminergiczných po podaniu myszy dootrzewnowo tamoksifenu, syntetycznego sterydu stosowanego w leczeniu niektórych nowotworów. W efekcie wstrzyknięcie tamoksifenu powoduje delecję receptora NMDA tylko w konkretnym typie komórek u dorosłych myszy. Posługując się tą metodyką, można było pokazać, że zależna od receptorów NMDA plastyczność neuronów dopaminowych konieczna jest dla utrwalenia zachowań skojarzonych z nagrodą lub podawaniem substancji uzależniających. Zwierzęta z selektywnie usuniętymi receptorami NMDA na komórkach dopaminowych normalnie nabywały preferencję do kontekstu skojarzonego z otrzymaniem kokainy w modelu warunkowej preferencji miejsca. Jednak o ile u normalnych zwierząt pamięć kontekstu skojarzonego z kokainą jest wyjątkowo trwała i możliwa do

przywołania nawet po „wygaszeniu” (kojarzeniu kontekstu z podaniami placebo), o tyle u zwierząt z mutacją była ona nietrwała i nawrót preferencji kontekstu nie następował.

Należy jednak zaznaczyć, że jakkolwiek manipulacje genetyczne stanowią potężne narzędzie do badania związku pomiędzy genotypem a specyficznym wzorcem zachowań, każde podejście niesie za sobą pewne ograniczenia. Wyciąganie wniosków w oparciu o badania behawioralne na myszach z mutacjami genów powinno być ostrożne. Za każdym razem konieczna jest dokładna analiza użytego modelu, świadomość jego słabości i wykonywanie właściwych kontroli. Pojawiające się w prasie popularnej doniesienia dosyć często zawierają skrajne interpretacje obserwowanych zachowań.

Konkluzja

W niniejszym opracowaniu przedstawiona została w skrócie historia badań nad mechanizmami kierującymi zachowaniem oraz przykłady badań prowadzonych w modelach zwierzęcych. Opierając się na

wynikach badań na zwierzętach można podsumować, że mechanizmy kierujące zachowaniem wciąż są jedynie częściowo poznane. Trwające próby identyfikacji czynników kierujących procesami motywacyjnymi prowadzą nie tyle do powstawania modeli skutecznie przewidujących zachowania, co do identyfikacji mechanizmów powodujących ich różnorodność. Czy zrozumienie neuronalnych mechanizmów kierujących zachowaniem będzie mieć równie istotny wpływ społeczny, jak stworzenie podstaw psychoanalizy i rozwój behawioryzmu? Trudno przewidzieć czy tak się stanie, badania pokazują, że mechanizmy neuronalne, będące podstawą procesów motywacyjnych, są złożone i czasem niejednoznaczne. Można jednak oczekiwać, że postęp badań znacznie poprawi diagnostykę i leczenie psychopatologii związanych z impulsywnością lub kompulsywnością, czyli uzależnień i zaburzeń w przyjmowanie pokarmu, ale też wszelkich innych psychopatologii wiążących się z niekontrolowaną impulsywnością. Postęp może polegać na wyeliminowaniu efektów ubocznych farmakoterapii i zwiększeniu prawdopodobieństwa jej skuteczności u każdego leczonego.

Dr hab. Jan Rodriguez Parkitna, Pracownia Modeli Transgenicznych, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Instytut Farmakologii PAN. E-mail: Jan.Rodriguez@if-pan.krakow.pl.

NEUROGENEZA W DOROSŁYM MÓZGU

Aneta Latacz (Kraków)

Nowe komórki w mózgu tworzą się przez całe życie!

Jeszcze niedawno powszechnie panował pogląd, że powstawanie nowych komórek nerwowych nie zachodzi u osób dorosłych. Obecnie wiemy już jednak, że mózg posiada nerwowe komórki macierzyste, z których mogą powstawać nowe, dojrzałe neurony i komórki glejowe.

„Gdy rozwój został zakończony, źródło wzrostu i regeneracji aksonów i dendrytów wyszło nieodwracalnie. W dorosłym układzie nerwowym ścieżki nerwowe są ustalone, zakończone i niezmiennie. Wszystko może zginąć, nic nie może się zregenerować. Zadaniem nauki w przyszłości będzie zmienić, o ile to możliwe, ten nieprzyjazny wyrok”.

Powyższe stwierdzenie Santiago Ramón y Cajal, wybitny hiszpański neuroanatom, histolog i prekursor

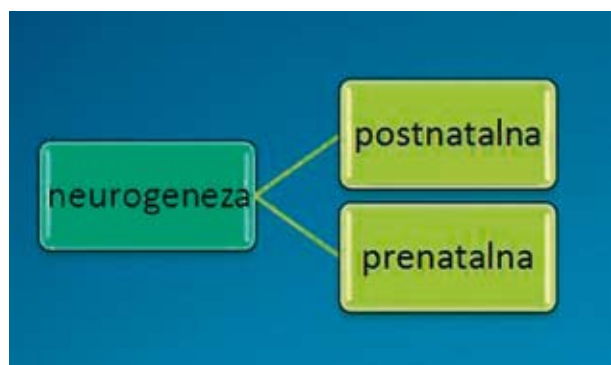
neurobiologii zawarł w swojej pracy z 1913 roku. Od czasu tych pionierskich badań, przez ponad 100 lat w neurobiologii panował pogląd, że mózg dorosłego człowieka pozostaje niezmienny. Nie bez powodu lata 90 ubiegłego wieku nazywane są dekadą mózgu. Odkrycie nowopowstających neuronów w mózgu dorosłego człowieka było przełomem w neurobiologii. Wprowadzenie nowych metod wykrywania dzielących się komórek i rozwój technik biologii molekularnej dał nam niepodważalne argumenty na to, że procesy neurogenezy w dorosłym mózgu rzeczywiście zachodzą.

Termin neurogeneza (ang. *neurogenesis*) oznacza dosłownie „narodziny neuronów”. Definiuje się go jako proces powstawania nowych komórek nerwowych, który obejmuje neurogenezę wieku prenatalnego (wieku embrionalnego) i postnatalnego (wieku dorosłego). Neurogeneza wieku dorosłego, o której mowa w tym artykule jest procesem powstawania,

dojrzwiania, migracji i integracji nowych neuronów w mózgu dorosłych ssaków, w tym także człowieka.



Ryc. 1. Definicja neurogenezy.



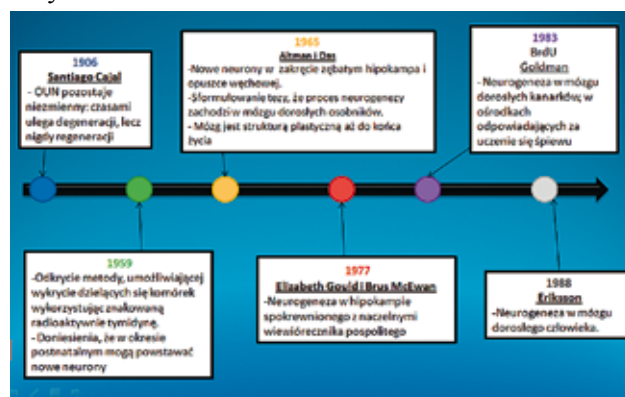
Ryc. 2. Rodzaje neurogenezy.

Perspektywa historyczna

Jedną z największych kontrowersji w neurobiologii dotyczyła odpowiedzi na pytanie, czy w mózgu dorosłych powstają nowe komórki nerwowe. Czy może podziały komórkowe ustają po zakończeniu okresu rozwoju? Do niedawna naukowcy uważali, że ośrodkowy układ nerwowy nie ma regeneracyjnych zdolności. Pogląd Cajala o niezmienności ośrodkowego układu nerwowego w wieku dorosłym stał się dogmatem na kilkadziesiąt lat. Dopiero w latach 60. XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia o tym, że w okresie postnatalnym mogą jednak powstawać nowe neurony. Przyczyniło się do tego stworzenie w 1959 roku metody, która umożliwia wykrycie

dzielących się komórek, wykorzystując znakowaną radioaktywnie tymidynę.

W 1965 roku Joseph Altman i Gopal Das podczas swoich badań prowadzonych na szczurach zaobserwowali nowopowstające neurony oraz fakt, że zostają one dodawane tylko do dwóch struktur mózgowych. Było to ważne odkrycie, obalające naukowy dogmat. Niestety ich praca nie zyskała wówczas dostatecznego zainteresowania. Główną przyczyną było to, że dostępne wtedy metody nie pozwalały na dokładną ocenę liczby nowopowstających neuronów ani ustalenie, czy powstające komórki to na pewno komórki nerwowe. Nie znano faktu istnienia w mózgu neuronalnych komórek macierzystych. Sądzono, że nowe neurony powstają jedynie poprzez podział w pełni dojrzałych komórek nerwowych. Nieco później dopiero, do badań wprowadzono inne znaczniki dzielących się komórek, takie jak bromodeoksyurydyna (BrdU), która będąc analogiem tymidyny wbudowuje się w nią DNA nowopowstających neuronów. Dzięki tej metodzie w 1983 roku Goldman i Nottebohm odkryli neurogenezę w mózgu dorosłych kanarków, w ośrodkach odpowiadających za uczenie się śpiewu. Wywołało to ogromne poruszenie wśród zajmujących się tą dziedziną badaczy oraz zainspirowało naukowców do prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.



Ryc. 3. Neurogeneza – perspektywa historyczna, wykres przedstawiający najważniejsze daty.

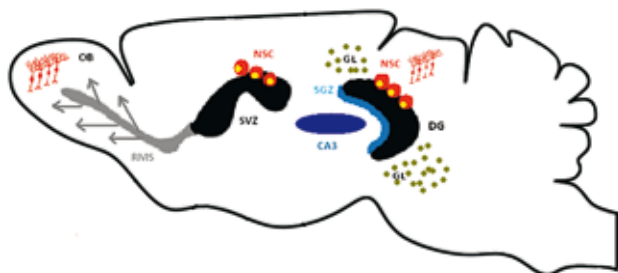
Wreszcie w 1988 roku Eriksson i jego współpracownicy opublikowali pierwsze w historii dane wskazujące na to, że proces neurogenezy zachodzi również w mózgu dorosłego człowieka, w tych samych strukturach, co w mózgu szczura. Badania przeprowadzono pośmiertnie, wykorzystując skrawki mózgów pacjentów chorych na raka, którym wcześniej wstrzykiwano marker Brdu jako znacznik monitorujący proces rozrastania się guza. Po śmierci pacjentów wykryto w ich mózgach nowe neurony i na tej podstawie przyjęto hipotezę o powstawaniu komórek nerwowych przez całe dorosłe życie człowieka. Jednocześnie

pojawił się szereg pytań dotyczących funkcji nowo powstających komórek nerwowych, mechanizmów ich generacji przyczyn, dla których generowane są tylko w dwóch strukturach mózgu oraz czy większa liczba neuronów jest lepsza dla naszego funkcjonowania, czy może jest to fakt bez znaczenia.

Gdzie powstają nowe komórki nerwowe?

Do tej pory w dorosłym mózgu wyróżniono dwa obszary, w których obserwuje się ciągły i aktywny proces neurogenezy: zakręt zębaty hipokampa (ang. *dentate gyrus*, DG) oraz opuszki węchowe (ang. *olfactory bulb*, OB). Populacje tych komórek podlegają ciągłej wymianie. Podziały komórkowe obserwuje się w dwóch obszarach, są to: warstwa podkomorowa komory bocznej (ang. *subventricular zone*, SVZ), skąd nowe komórki migrują do opuszki węchowej oraz warstwa podziarnista (ang. *subgranular zone*, SGZ) hipokampa. Powstałe tam nowe komórki wbudowują się w warstwę ziarnistą (ang. *granular zone*) formacji hipokampa.

W ostatnich latach powstało, na razie niestety jedynie przypuszczenie, że nowe neurony mogą powstawać również poza tymi obszarami, w zupełnie innych strukturach dojrzałego mózgu. Ich obecność stwierdzono przykładowo w: podwzgórzu, wzgórzu, ciele migdałowatym, strefach okołokomorowych, w korze czołowej i skroniowej oraz w nerwie wzrokowym. Najnowsze badania przedstawiają coraz więcej dowodów na obecność neuronalnych komórek macierzystych także w rdzeniu kręgowym, w naszym obwodowym układzie nerwowym oraz w układzie nerwowym jelit. Co ważne, jak się okazuje, neurogeniczny potencjał jelitowych komórek macierzystych może zostać aktywowany w taki sposób, aby produkowały one nowe neurony w pobliżu powstałych uszkodzeń nerwów. Mimo braku bezpośrednich dowodów przypuszcza się, że wzrost neurogenezy jelitowej mógłby odgrywać decydującą rolę w regeneracji

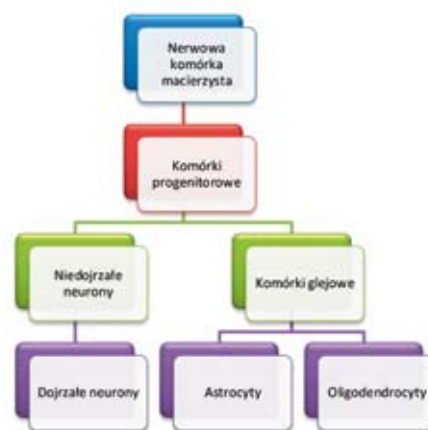


Ryc. 4. Lokalizacja procesów neurogenezy z dorosłym mózgu. NSC – neuronalne komórki macierzyste, DG – zakręt zębaty hipokampa, OB – opuszka węchowa, SVZ – strefa podkomorowa, SGZ – strefa podziarnista, GL – warstwa ziarnista, RMS – donosowy strumień migracji.

uszkodzonego obwodowego układu nerwowego. Niestety wciąż nie jest wiadome, czy nowo wyprodukowane tam neurony mogą być włączane do już istniejących obwodów neuronalnych.

Neuronalne komórki macierzyste

Neuronalne komórki macierzyste to komórki, które cechuje: nieograniczona zdolność do samoodnowy, podziałów i różnicowania się w jedną z trzech linii komórek układu nerwowego, tj. w neurony, astrocyty i oligodendrocyty. Okazuje się jednak, że nie istnieje jedna, stała cecha wspólna dla wszystkich komórek macierzystych. To, czy zwykła komórka nabierze cech komórki macierzystej zależy od otaczającego ją mikrośrodowiska. Ponadto pomiędzy NSCs, a komórkami zróżnicowanymi, istnieje stan przejściowy – komórki progenitorowe. Cechują się one ograniczoną zdolnością do samopowieliania i większą tendencją do różnicowania się w jeden typ komórek niż w inny. Wprowadzono więc termin komórek prekursorowych



Ryc. 5. Klasyczny schemat przedstawiający różnicowanie się nerwowych komórek macierzystych.



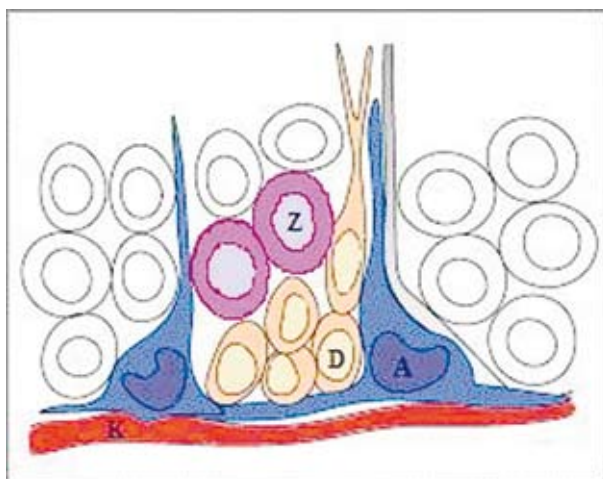
Ryc. 6. Charakterystyka neuronalnych komórek macierzystych.

układu nerwowego dla określenia zarówno NSCs, jak i komórek progenitorowych.

Gdzie znajdują się komórki macierzyste?

Neuronalne komórki macierzyste usytuowane są w specyficznym mikrośrodkowisku komórkowym zwanym niszą. Komórki tej niszy wpływają na komórki macierzyste wywołując określone efekty biochemiczne, czego przejawem jest aktywacja lub hamowanie określonych genów.

Uważa się, że w dorosłym mózgu strukturę niszy tworzą komórki śródbłonna, komórki wyściółki, astrocyty, komórki mikrogleju, neuronalne komórki



Ryc. 7. Nisza neuronalnych komórek macierzystych. K – naczynie krwionośne, A – astrocyty, D – dzielące się komórki macierzyste, Z – komórki warstwy ziarnistej (zmienione z Doetsch F. 2003. "A niche for adult neural stem cells." *Current Opinion in Genetics & Development*. 13: 543-550).

macierzyste i dojrzałe neurony. Komórki śródbłonna uwalniają czynniki stymulujące samoodnowę NSCs jednocześnie hamując proces ich różnicowania się oraz zwiększając produkcję neuronów. Komórki astrocytarne wspomagają procesy samoodnowy komórek i ich wbudowywanie w sieć neuronalną. Komórki wyściółki indukują samoodnowę komórek, utrzymując tym samym ich pulę na stałym poziomie. Ważny składnik niszy stanowią także naczynia krwionośne, dzięki którym poszczególne jej elementy mają ze sobą stały kontakt oraz macierz międzykomórkowa. Wzajemne oddziaływania wszystkich elementów niszy zapewniają odpowiedni poziom czynników odpowiedzialnych za prawidłową neurogenezę.

Podziały nowych komórek nerwowych

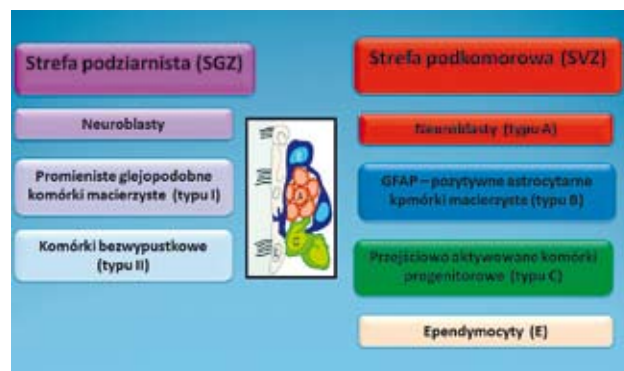
W strukturze strefy podziarnistej (SGZ) wyróżnia się trzy typy komórek, które wykazują aktywność proliferacyjną. Są to: neuroblasty, promieniste

glejopodobne komórki macierzyste (typu I) oraz komórki bezwypustkowe (typu II). Natomiast w strukturze strefy podkomorowej (SVZ) wymienić można cztery takie typy: neuroblasty (komórki typu A), GFAP – pozytywne astrocytarne komórki macierzyste (komórki typu B1), przejściowo aktywowane komórki progenitorowe (komórki typu C) oraz ependymocyty.

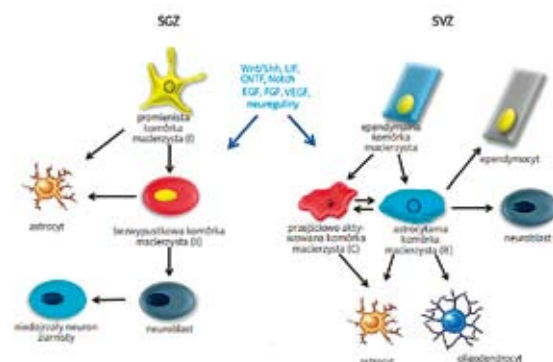
Neuronalne komórki macierzyste w trakcie procesów neurogenezy przechodzą różne stadia rozwojowe. I tak w SGZ promieniste komórki macierzyste podążają jedną z dróg. W pierwszej z nich przekształcają się w bezwypustkowe komórki macierzyste oraz prekursor neuroblastów (czyli komórki macierzyste neuronów oraz gleju). Druga droga polega na różnicowaniu się komórek do dojrzałych astrocytów.

Natomiast w niszy SVZ ependymalne komórki macierzyste różnicują się do przejściowo aktywowanych komórek macierzystych oraz do astrocytarnych komórek macierzystych. Z tych drugich powstają neuroblasty, astrocyty, oligodendrocyty albo astrocytarne komórki macierzyste.

Ważną rolę w molekularnych mechanizmach regulowania rozwoju komórek macierzystych niszy SGZ i SVZ odgrywają czynniki wzrostowe: fibroblastyczny (FGF), naskórkowy (EGF), śródbłonkowy (VEGF)



Ryc. 8. Schemat przedstawiający typy dzielących się komórek w warstwie podziarnistej i podkomorowej.



Ryc. 9. Szlaki różnicowania się komórek macierzystych strefy podziarnistej zakrętu zębatego (SGZ) oraz strefy podkomorowej (SVZ) (zmienione z Pałasz A, Bogus K, Bryzek A, Kamiński M. 2010. Nisze komórek macierzystych i neurogeneza w mózgu dojrzałym. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 5: 49-63).

oraz neureguliny, a także niektóre neurotransmitery. Sygnały generowane wewnątrz niszy mają również wpływ na to czy nerwowa komórka macierzysta różnicuje się w neuron czy komórkę glejową.

Stymulatory i hamulce

Proces neurogenezy modulowany jest przez wiele czynników, zarówno stymulujących, jak i hamujących, przez czynniki środowiskowe, czynniki wzrostu, neurotransmitery, hormony czy też substancje farmakologiczne.

Udowodniono, że u zwierząt żyjących w wzbogaconym środowisku, zarówno w warunkach naturalnych, jak i eksperymentalnych, gdzie mają one kontakt z wieloma różnymi bodźcami węchowymi, wzrokowymi i smakowymi, szansa powstania i przeżycia nowych neuronów rośnie.

Umiarkowana i regularna aktywność fizyczna również wpływa pozytywnie na procesy neurogenezy. Neurolodzy wykazali, że bieganie stymuluje mózg do wytwarzania istoty szarej, co zwiększa zdolności poznawcze. Za ledwie parę dni joggingu skutkowało pojawieniem się setek tysięcy nowych neuronów. Wszystko wskazuje na to, że nie tylko bieganie, ale również inne ćwiczenia dotleniające pozwalają spowolnić związane z wiekiem pogorszenie funkcjonowania poznawczego. Przypuszcza się, że ćwiczenia mają związek ze zwiększonym dopływem krwi do mózgu lub wyższym stężeniem hormonów wydzielanych na skutek aktywności fizycznej. Ruch redukuje również stres, hamujący neurogenezę za pośrednictwem kortyzolu. Aktywność fizyczna wpływa na wzrost tempa podziałów komórkowych, zwiększa liczbę komórek powstałych w hipokampie oraz ich czas przeżycia.

Kolejny czynnik stanowi dieta, jej kaloryczność, częstość spożywanych posiłków, struktura jedzenia oraz skład posiłków. Badania z ostatnich kilku lat dowiodły, że dieta może znacząco wpływać na nasze zdolności poznawcze oraz nastrój.

Ograniczenie ilości spożywanych kalorii przedłuża żywotność komórek. Redukcja kalorii o 30–40% znacznie stymuluje procesy neurogenezy. Taki sam wpływ ma wydłużanie czasu pomiędzy kolejnymi posiłkami. Co interesujące struktura jedzenia również ma wpływ na procesy powstawania nowych komórek nerwowych. Z badań prowadzonych na szczurach wynika, że zwierzęta karmione jedzeniem miękkim i delikatnym wykazują, w przeciwieństwie do osobników karmionych jedzeniem o twardej strukturze, obniżenie podziałów komórek progenitorowych hipokampa. Autorzy tych badań wysnuli hipotezę, że

zucie stymuluje proliferację komórek i jest związane z poziomem kortykosteroidów.

Skład spożywanych posiłków to czynnik, który w największym stopniu wpływa na procesy neurogenezy. Zwiększona podaż kwasów omega-3 w diecie zapobiega otępieniu starczemu, a także ma pozytywny wpływ w terapii depresji. Flawonoidy wykazują dodatni wpływ na funkcje poznawcze i nastrój, stymulują neurogenezę, zmniejszają objawy depresji i poprawiają pamięć przestrzenną. Natomiast niedobór cynku w diecie hamuje neurogenezę i indukuje powstawanie depresji.

Okazują się również, że istnieje zależność pomiędzy ilością spożytych w jedzeniu substancji, a ich działaniem na procesy tworzenia się nowych neuronów. Niektóre z nich, pobierane w małych ilościach działają jak stymulanty, natomiast wysokie dawki hamują ten proces. Tak jest w przypadku kofeiny, która spożywana chronicznie hamuje neurogenezę w hipokampie, co osłabia pamięć długotrwałą i utrudnia tworzenie szlaków pamięciowych. Jednak podczas spożywania jej w dawkach fizjologicznych obserwuje się wzrost namnażania się neuronalnych komórek prekursorowych. Istnieje również wiele doniesień na temat działania kurkuminy, przeciwutleniacza polifenolowego, który jest składnikiem przyprawy curry. Substancja ta zwiększa neurogenezę na obszarze hipokampa. Badania epidemiologiczne wykazały również lepsze zdolności poznawcze wśród spożywających ją osób w populacjach starzejących się. Kurkumina wykazuje dwufazowe działanie na komórki progenitorowe. Mała koncentracja tej substancji stymuluje podziały komórkowe, natomiast wysoka jest cytotoksyczna.

W przyszłości badania powinny nie tylko szczegółowo poznać molekularne mechanizmy poprzez które jedzenie wpływa na neurogenezę, ale także wykazać, jak dieta moduluje neurogenezę poprzez zmiany epigenetyczne. Epigenetyka jest nauką zajmującą się m.in. wpływem środowiska na ekspresję genów i w konsekwencji na nasze zdrowie czy zachowanie.

Pozytywny wpływ na proces neurogenezy wywierają także niektóre związki endogenne, takie jak czynniki wzrostu: nerwowy czynnik wzrostu (ang. *Nerve Growth Factor*, NGF), neurotroficzny czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) oraz neurotrofina 4/5 (NT-4/5), z których każdy posiada odmienne cechy i działa inaczej na specyficzne komórki nerwowe, czy niektóre neurotransmitery, które stymulują podziały komórkowe w mózgu.

Hormony płciowe również wpływają na częstotliwość podziałów komórek nerwowych. Badania

potwierdzają pozytywny wpływ estrogenów na neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampa, co ma znaczenie dla procesów uczenia się i pamięci. Najprawdopodobniej jednak efekt ten jest przejściowy, ponieważ zależy on od stężenia tych hormonów. A od nich z kolei uzależnione są fazy cyklu płciowego. Hormony mają także wpływ na przeżycie komórek. W eksperymentach wykazano, że pod wpływem estradiolu całkowita liczba nowopowstałych komórek zwiększa się, natomiast pod wpływem testosteronu zmniejsza.

Jak powszechnie wiadomo, nieleczona niedoczynność tarczycy może doprowadzać do zaburzeń w rozwoju intelektualnym oraz spowodować wystąpienie objawów neurologicznych u dzieci chorujących kobiet. Zaburzenia te wynikają ze złożonego działania hormonów tarczycy na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. Hormony tarczycy wpływają bowiem na neurogenezę, migrację neuronów, wytwarzanie dendrytów, procesy synaptogenezy oraz regulują uwalnianie i funkcjonowanie neuroprzekazników. Hormony steroidowe wpływają hamująco na proces neurogenezy. Ich wzrost powoduje spadek liczby proliferujących komórek.

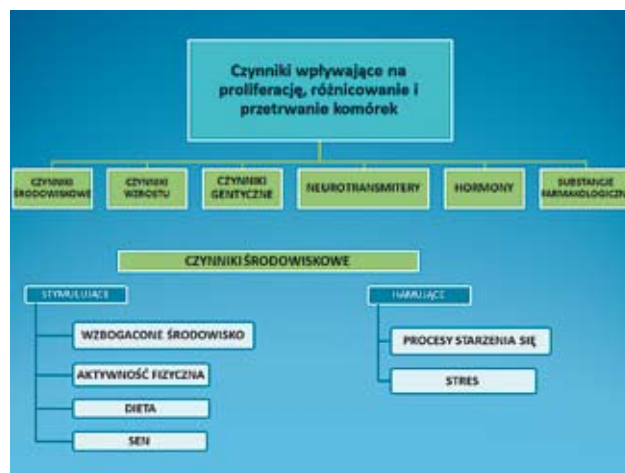
Do czynników obniżających tempo neurogenezy zalicza się długotrwałe niedobory snu oraz wysoki poziom hormonów steroidowych, spowodowany najczęściej stresem. Stres niszczy neurony ludzkiego mózgu, zwłaszcza te zgromadzone w częściach odpowiedzialnych za emocje i pamięć. Ekspozycja na stres, niemożliwe do uniknięcia stresujące sytuacje, a jak się okazuje nawet oczekiwanie na stres powodują spadek neurogenezy w hipokampie. Natomiast przewlekły stres powoduje zmiany w morfologii dendrytów w neuronach hipokampa, przez co zmniejsza on swoją objętość.

Z wiekiem neurogenеза drastycznie spada w sposób naturalny. Powstające komórki szybciej umierają zanim przekształcą się w dojrzałe neurony. Starzenie się powoduje bowiem ograniczenie lub zahamowanie migracji nowopowstałych komórek.

Wiele leków oraz ksenobiotyków, które przekraczają barierę krew-mózg i docierają do neurogenicznych nisz, wywiera istotny wpływ na procesy neurogenezy. Substancje te wpływają pośrednio lub też bezpośrednio na neuronalne komórki macierzyste, ale też na inne komórki tworzące mikrośrodowisko ich nisz. Naukowcy przyznają, że czas jaki upływa między podaniem leków przeciwdepresyjnych, a ustąpieniem objawów depresji, odpowiada okresowi potrzebnemu na dojrzewanie nowopowstałych neuronów oraz wbudowanie ich w istniejącą sieć neuronalną. Leki zawierające inhibitory selektywnego wychwytu

serotoniny czy enzymu rozkładającego serotoninę (monoaminooksydazy) silnie stymulują neurogenezę oraz mogą zwiększać liczbę powstających komórek nawet o 20–40%. Działanie pobudzające na procesy tworzenia się nowych komórek mają także leki nasenne, związki litu oraz lek z grupy stabilizatorów nastroju – kwas walproinowy. Z kolei leki stosowane przy nadciśnieniu tętniczym hamują podziały komórek. Inne inhibitory neurogenezy to niesteroidowe leki przeciwzapalne z grupy inhibitorów COX-2. Także leki z grupy anestetyków wziewnych powodują pewne nieprawidłowości w procesach neurogenezy.

Pomimo zgromadzenia dużej ilości danych dotyczących wpływu różnych grup leków na procesy neurogenezy, wciąż niewiele wiadomo na temat mechanizmów ich działania. Brakuje również dobrze opracowanych modeli, które pozwalałyby na badanie wpływu leków na konkretne elementy nisz. Z tego powodu nie do końca wiadomo czy celem ich działania są neuronalne komórki macierzyste czy też komórki z nimi sąsiadujące.



Ryc. 10. Podział czynników wpływających na podziały, różnicowanie się i przetrwanie komórek.

Za co odpowiadają nowo powstałe neurony?

Pomimo intensywnych badań nad rolą procesów neurogenezy w dojrzałym mózgu, wiedza na ten temat wciąż pozostaje bardzo ograniczona. Tworzenie nowych neuronów w hipokampie jak i przebudowa drzewek dendrytycznych leżą prawdopodobnie u podłoża zapamiętywania i uczenia się. Udowodniono została również rola nowo powstających komórek w optymalnym funkcjonowaniu układu węchowego. Naukowcy nie są do końca pewni, jakie zadania pełnią nowe neurony.

Nie uczysz się? Zabijasz neurony!

Hipokamp stanowi niezwykle ważną strukturę w mózgu, która bierze udział w procesach uczenia się i zapamiętywania, szczególnie w powstawaniu śladów pamięciowych. Jest on również zaangażowany w różnego rodzaju funkcje poznawcze, takie jak na przykład: umiejscawianie nowych informacji w pamięci roboczej i krótkotrwałej, obróbka i konsolidacja nowych informacji. Dzięki tej strukturze posiadamy pamięć przestrzenną, czyli zdolność do zapamiętywania różnych miejsc na podstawie charakterystycznych dla nich elementów. Badania wykazały, że hipokamp w wyniku neurogenezy powiększa się, gdy zwierzę wykazuje zachowania wymagające użycia tego rodzaju pamięci np.: podczas poszukiwania pokarmu. Takie same różnice w wielkości hipokampa opisano u ludzi, jak wykazały to badania na londyńskich taksówkarzach, u których po intensywnych treningach stwierdzono większy rozmiar hipokampa niż u przeciętnego człowieka.

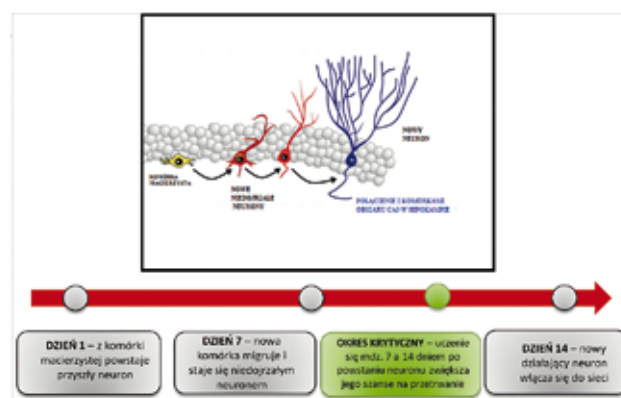
Uważa się, że włączanie nowych neuronów do hipokampa wiąże się ściśle ze zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi. Wymiana komórek, przekształcanie drzewek dendrytycznych i tworzenie nowych połączeń ma znaczenie dla zdolności uczenia się i zapamiętywania.

Dzięki ćwiczeniom pamięciowym można pobudzić powstawanie dodatkowych komórek w mózgu, jednak nie każdy rodzaj uczenia się zwiększa przeżywalność komórek nerwowych. Najprawdopodobniej najwięcej neuronów przeżywa podczas wykonywania zadań, które są bardzo trudne do wyuczenia i wymagają większego wysiłku umysłowego. Można więc zadać pytanie dlaczego wysiłek włożony w naukę ma tak ogromne znaczenie? Prawdopodobnie zadania, które wymagają długiego i intensywnego myślenia pobudzają bardziej te sieci neuronalne, gdzie nowych neuronów jest najwięcej i to pobudzenie jest dla nich kluczowe.

Ocalenie nowych neuronów przez trening umysłowy możliwe jest tylko w określonym przedziale czasu. Jak wykazano w badaniach na gryzoniach, jest to drugi tydzień życia neuronów. Trening przeprowadzony później nie daje efektów, ponieważ neurony już obumierają, a rozpoczęcie go przed tym okresem jest przedwczesne. Granice te to okres, w którym powstałe komórki nie są jeszcze wyspecjalizowane i dopiero zaczynają różnicować się w neurony. Wniosek jest więc taki, że nowy neuron powinien być w miarę dojrzały oraz powiązany z siecią neuronalną, aby odpowiedzieć na trening. Gdy nauka jest skomplikowana, wymagająca intensywnego wysiłku umysłowego,

nowe neurony hipokampa są w pełni pobudzone i wtedy przeżywają. Gdy brak zadań, które zmuszałyby do takiego wysiłku, neuronom brakuje stymulacji, która jest niezbędna do ich przeżycia, wskutek czego obumierają.

Z kolei w opuszcze węchowej nieustannie wytwarzanie neuronów pozwala układowi węchowemu na przystosowanie się do zmian otoczenia, co stanowi mechanizm adaptacyjny. Zamknięcie nozdrzy skutkuje obniżeniem liczby nowo powstałych komórek, natomiast pojawienie się nowych i różnorodnych zapachów podwyższa liczbę migrujących komórek.



Rys. 11. Proces powstawania nowych neuronów oraz przedziały czasowe związane z odpowiedzią nowych komórek nerwowych na uczenie się.

Szansa na regenerację uszkodzeń mózgu

Wiele badań podkreśla terapeutyczną rolę neurogenezy. Coraz bardziej zdajemy sobie sprawę z faktu jak kolosalne znacznie mają embrionalne i dorosłe komórki macierzyste dla medycyny regeneracyjnej. Istnieją strategie, które przewidują możliwość izolowania neuronalnych komórek macierzystych z dorosłego mózgu, namnażania ich, co następnie dawałoby możliwość komórkowych transplantacji w celu zastąpienia komórek, które uległy zniszczeniu w wyniku urazu lub choroby. Możliwe, że już w najbliższej przyszłości będziemy mogli zwiększać liczbę komórek, wyznaczać miejsce ich migracji i ostatecznie zarządzać ich organizacją, a także wpływać na ich zdolności do samoodnowy. Hodowane w warunkach *in vitro* pomagają też w zrozumieniu mechanizmów powstawania wielu chorób układu nerwowego oraz służą testowaniu nowych leków. Leczenie chorób układu nerwowego z udziałem neuronalnych komórek macierzystych wymaga jeszcze wielu dalszych badań. Możemy mieć jednak nadzieję, że dzięki precyzyjnym i kontrolowanym manipulacjom, komórki macierzyste zastąpią w przyszłości uszkodzone neurony, zatrzymają rozwój chorób neurodegeneracyjnych,

a ostatecznie pomogą naprawić utracone funkcje w uszkodzonych obszarach mózgu.

Wykorzystanie neuronalnych komórek macierzystych wciąż budzi jednak wiele zastrzeżeń i wątpliwości. Naukowcy nie są do końca pewni wydajności wyizolowanych komórek macierzystych z tkanki mózgowej. Istnieje również ryzyko niekontrolowanego wzrostu komórek macierzystych oraz powstawania guzów i procesów nowotworowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wykorzystanie neuronalnych komórek macierzystych w leczeniu chorób układu nerwowego może odbywać się na dwa sposoby:

1. Przeszczep egzogennych NSCs – ma to na celu ich różnicowanie się w dojrzałe neurony, a także pomoc w procesach regeneracyjnych przez wydzielanie czynników neurotroficznych. Takie działanie pozwala w pewnym stopniu na łagodzenie skutków uszkodzenia.
2. Stymulacja endogennych NSCs – czyli sposób kontrolowania neurogenezy poprzez wpływanie na sygnalizację komórkową w obrębie neurogenicznej niszy.

Wyróżnia się kilka mechanizmów, poprzez które oddziałuje terapia z udziałem komórek macierzystych:

1. Przejściowy efekt humoralny, kiedy to przeszczepione komórki wydzielają neuroprzekaźniki i czynniki wzrostu, ulepszając tym samym działanie obwodów neuronalnych. Jest to jednak proces zachodzący jedynie przez krótki czas, dlatego też zaobserwowane korzyści kliniczne również są krótkotrwałe.
2. Migracja do miejsca uszkodzenia, gdzie komórki różnicują się w glie lub neurony. W tym przypadku mają one znaczenie głównie regulatorowe i anatomiczne.
3. Osiągnięcie integracji funkcjonalnej. Aby osiągnąć ten efekt, migrujące komórki muszą dotrzeć do konkretnego, uszkodzonego miejsca. Nie ma jednak gwarancji, że będzie to najlepsze miejsce dla ich rozwoju, ponieważ nie jest wiadome, czy mikrośrodowisko nisz pozwoli na ich wzrost, różnicowanie się i integrację. Dojrzewając neurony muszą wytworzyć taką liczbę połączeń synaptycznych w obrębie obwodów, w których się znajdują, aby móc w efekcie osiągnąć pełną funkcjonalność i rozpocząć swoje działanie w przerwanych procesach na tym obszarze. Wyzwaniem każdej terapii jest więc to, aby wszystkie te procesy, po przeszczepie zachodziły samoistnie.

Wiele danych wskazuje na to, że na neurogenezę w dorosłym mózgu może wywierać wpływ wiele różnych chorób, takich jak na przykład: depresja, schizofrenia, choroba dwubiegunowa, epilepsja, udar mózgu, różnego rodzaju infekcje i stany zapalne, uzależnienia od leków, choroby neurodegeneracyjne i demielinizacyjne, nowotwory i inne.

Wyzwanie dla naukowców stanowi w tej chwili lepsze poznanie czynników wzrostu, które odpowiadają za poszczególne etapy tego procesu oraz ustalenie, jakie czynniki je blokują. Przykładowo w epilepsji, mimo, że obserwuje się produkcję nowych komórek, wędrują one w nieodpowiednie miejsca. Rozwiązaniem tego problemu byłoby skierowanie ich do prawidłowych struktur. W depresji mamy do czynienia ze zmniejszającą się liczbą proliferujących komórek, cel stanowi więc wyprodukowanie leków stymulujących ich podziały. W chorobie Parkinsona giną jedynie specyficzne typy komórek, a więc celem będzie tutaj bardzo wyspecjalizowana terapia odnosząca się tylko do konkretnych struktur w mózgu. W badaniach tych przydatna może okazać się terapia genowa, która dawałaby możliwość wprowadzenia do określonych obszarów mózgu komórek zmienionych genetycznie tak, aby produkowały czynniki wzrostu lub też podawanie genów bezpośrednio do komórek za pomocą wektorów jakimi są wirusy.



Ryc. 12. Choroby, na które wpływ wywiera neurogeneza.

Podsumowując, można powiedzieć, że w chwili obecnej o procesie tworzenia się nowych komórek nerwowych wiemy jednocześnie wiele i zbyt mało. Chociaż w ciągu ostatnich kilkunastu lat w dziedzinie neurobiologii dokonał się ogromny postęp, wiele pytań wciąż pozostaje bez odpowiedzi. Proces neurogenezy stanowi jednak przedmiot bardzo intensywnych i ekscytujących badań, co miejmy nadzieję już w niedalekiej przyszłości przybliży nas do rozwiązania jej zagadki w dorosłym mózgu.

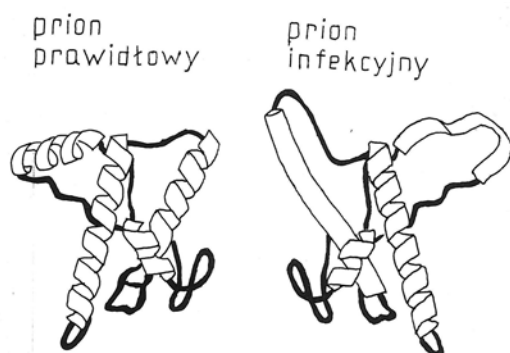
PRIONY – POZNAJ PODSTĘPNE I ZABÓJCZE BIAŁKA

Gerard Podedworny (Łódź)

Ludzie od wieków obawiają się chorób, które niejednokrotnie niosą ze sobą śmierć i cierpienie. Przed kilkunastoma laty światem nauki wstrząsnęło wykrycie prionów – bardzo groźnych czynników chorobotwórczych. Jak działają owe zabójcze białka i czy rzeczywiście należy się ich obawiać?

Pod koniec XX wieku Stanley Prusiner dokonał przełomowego odkrycia – wykrył priony, tzw. białka PrP, a także sformułował teorię, jakoby mogły one wywoływać choroby. Mimo, że wyniki jego badań wzbudziły kontrowersje, za swoje osiągnięcia został w 1997r. odznaczony Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny.

Priony to białkowe cząstki. Geny kodujące ich syntezę występują w materiale genetycznym wielu organizmów, np. ssaków, ptaków czy owadów. Nie poznano dotychczas funkcji prawidłowych białek prionowych. Wiadomo jednak, iż pod wpływem nieznanых czynników normalnie wykształcone białka PrP mogą zmienić swą konformację, czyli układ przestrzenny, stając się białkami zakaźnymi (Ryc. 1).

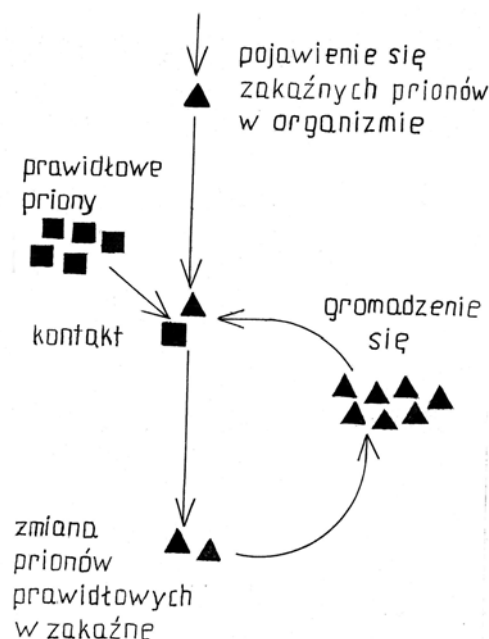


Ryc. 1. Rysunek przedstawia białka prionowe o prawidłowej i niewłaściwej konformacji. Prawidłowe białko PrP charakteryzuje łańcuch skręcony. Natomiast prion infekcyjny ma łańcuch płaski i rozkręcony. Zadaptowano z artykułu w kwartalniku „Alergia”, nr 4(15), 2002r., autor: Zbigniew Hałat.

Co ciekawe, mimo zmiany budowy przestrzennej, nie zmienia się sekwencja aminokwasowa tych cząstek. Infekcyjne priony wzbudzają szczególne zainteresowanie naukowców jako wyjątkowo niebezpieczne czynniki chorobotwórcze, jakże różniące się od dobrze zbadanych bakterii albo wirusów.

Otóż białka prionowe wywołujące choroby są odporne na rozkład enzymatyczny oraz rozpuszczalniki

organiczne. Nie zagraża im również wysoka temperatura, nawet do 100°C, a więc nie giną podczas gotowania. Ponadto mogą ulegać samopowielaniu. Godnym uwagi jest fakt, że priony właściwie nie posiadają żadnych kwasów nukleinowych. Wpływają na strukturę prawidłowych prionów, upodabniając je do siebie. W ten sposób mogą rozprzestrzeniać się w organizmie (Ryc. 2). Wspomniane cechy czynią infekcyjne białka PrP niezwykle groźnymi patogenami. Czy mamy się zatem czego lękać?



Ryc. 2. Schemat dotyczy rozprzestrzeniania się prionów zakaźnych w organizmie. Priony zakaźne oddziałują na priony prawidłowe, zmieniając ich strukturę przestrzenną na niewłaściwą. Cykl zachodzi bez reakcji obronnej organizmu. Praca własna na podstawie <http://ru.wikipedia.org/wiki/прионы>.

Aby odpowiedzieć na to pytanie, należy przejść do ogólnej charakterystyki chorób prionowych, nazywanych fachowo pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi. Są to schorzenia ośrodkowego układu nerwowego. Mają charakter demencyjny – priony uszkadzają tkankę nerwową mózgu i powodują otępienie oraz zaburzenia pamięci. Co gorsza, pojawienie się patogennych prionów nie wywołuje reakcji obronnej organizmu, gdyż są one rozpoznawane jako cząstki białkowe powszechnie występujące w tkance nerwowej. Na domiar złego choroby prionowe zawsze prowadzą do śmierci organizmu. Nie wynaleziono

bowiem żadnej skutecznej metody ich leczenia. A zatem rozprzestrzenienie się tego rodzaju choroby mogłoby być tragiczne w skutkach (epidemia kuru wśród prymitywnych plemion Papui-Nowej Gwinei, spowodowana rytualnymi ucztami kanibalistycznymi, podczas których wcierano w twarze mózgi zmarłych, przyczyniła się do niemal całkowitego wymarcia wielu osad).

Chorobami wywoływanymi przez priony można zarazić się m.in. poprzez spożycie zakażonej tkanki nerwowej zwierząt. Wówczas infekcyjne priony dostają się do jelit, stamtąd najprawdopodobniej z chłonką wędrują do narządów układu limfatycznego, takich jak śledziona, migdałki lub węzły chłonne, gdzie zaczynają się namnażać. Ostatecznie dostają się do ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem tkanki nerwowej występującej w narządach limfatycznych (Ryc. 3). Oprócz wspomnianej wyżej metody istnieje możliwość zakażenia prionami podczas zabiegów chirurgicznych (szczególnie przy przeszczepianiu narządów bądź przetaczaniu krwi, kiedy dawca był nosicielem choroby) albo odziedziczenia mutacji genu powodującego syntezę infekcyjnych cząstek prionowych.

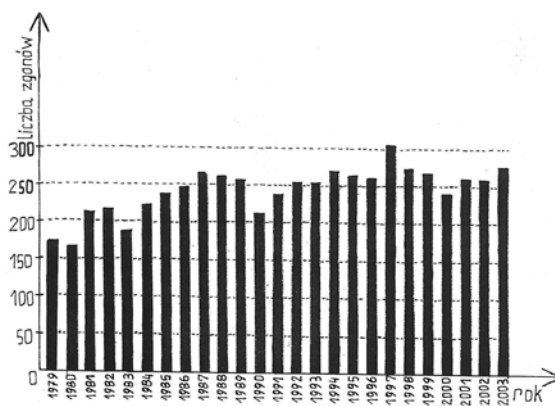


Ryc. 3. Wędrowka prionów u człowieka przy zakażeniu drogą pokarmową. Kluczowe znaczenie dla rozprzestrzeniania się prionów w organizmie mają naczynia chłonne układu pokarmowego. Chorobotwórcze białka gromadzą się w organizmie, powodując powstawanie złogów uważanych przez badaczy za przyczynę encefalopatii gąbczastych. Praca własna.

W takim razie warto zastanowić się, czy choroby prionowe, podobnie jak wirusowe czy bakteryjne, mogą przenosić się między różnymi gatunkami. Odpowiedź jest twierdząca – schorzenie może przenieść

się np. z bydła chorego na BSE (chorobę szalonych krów) do organizmu człowieka. Nie dotyczy to jednakże wszystkich przypadków, gdyż istnieją bariery naturalne, które mogą zapobiegać przeniesieniu się choroby między różnymi gatunkami.

Jedną z ważniejszych pasażownych encefalopatii gąbczastych ludzi jest choroba Creutzfeldta-Jakoba. Bezpośrednio wywołuje ją nagromadzenie białek prionowych o niewłaściwej strukturze przestrzennej w ośrodkowym układzie nerwowym. Choroba przebiega bez reakcji odpornościowej organizmu, który nie rozpoznaje własnych białek jako czynników chorobotwórczych. Chorobę Creutzfeldta-Jakoba charakteryzuje również długi okres inkubacji (czasu do pojawienia się pierwszych objawów choroby), mogący trwać nawet trzydzieści lat. Główne objawy tego schorzenia to ośpienie, zaniki pamięci, utrata mimiki, a także drgawki. W ostatnim stadium pacjent umiera. Jest to najczęściej występująca encefalopatia gąbczasta u ludzi (Ryc. 4).



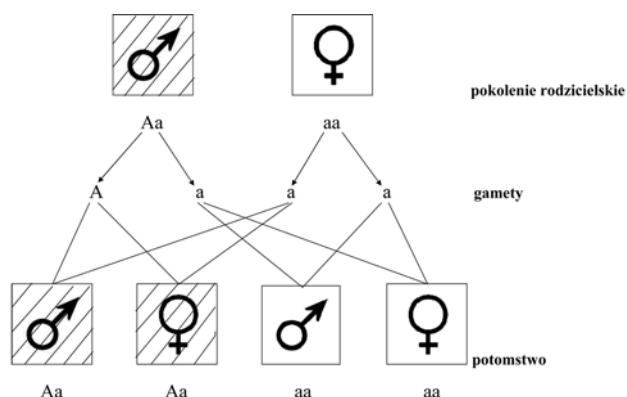
Ryc. 4. Wykres przedstawia liczbę zgonów na skutek choroby Creutzfeldta-Jakoba w Stanach Zjednoczonych w latach 1979-2003. Największą śmiertelność odnotowano w 1997r. Wykres sporządzono na podstawie danych z Departamentu Zdrowia i Opieki Socjalnej Stanów Zjednoczonych.

Inna choroba prionowa to tzw. trzęsawka nazywana z angielska *scrapie*. Dotyka zwierzęta, głównie kozy i owce. Jej przebiegowi towarzyszą uciążliwe objawy, np. swędzenie skóry, z powodu którego chore osobniki ustawicznie ocierają się o napotkane przedmioty wywołując bolesne rany. Oprócz tego zwierzęta są nadpobudliwe oraz osłabione, odczuwają nadmierne pragnienie. Koniec końców trzęsawka prowadzi do niedowładu kończyn, a potem śmierci w następstwie osłabienia organizmu. Co ciekawe, podejrzewa się, iż wspomniana wcześniej choroba szalonych krów została wywołana przez podanie bydła paszy wzbogaconej szczątkami owiec padłych na skutek *scrapie*.

Kolejną jednostką chorobową wywoływaną przez prionowe białka infekcyjne jest śmiertelna bezsenność rodzinna. Zapadają na nią ludzie. Schorzenie to

ma iście przerażający przebieg – chorzy cierpią na zaburzenia snu, ataki paniki i halucynacje. Ponieważ pacjenci nie mogą spać, ich organizm ulega wycieńczeniu. Na koniec pojawia się demencja, a potem następuje zgon. Chorobę wywołuje mutacja genu, z powodu której w organizmie wytwarzane są priony. Ich nagromadzenie doprowadza do uszkodzenia części mózgu odpowiedzialnej za regulację snu. Śmiertelna bezsenność jest dziedziczona autosomalnie dominująco, co oznacza, że ujawnia się już u heterozygoty, mimo iż drugi allel z pary jest prawidłowy (Ryc. 5). Warto podkreślić, że to choroba nieuleczalna, zaś przyjmowanie leków na bezsenność jest bezowocne.

Omówione powyżej choroby stanowią tylko kilka przykładów pasażowalnych encefalopatii gąbczastych. Jest ich więcej, dotyczą różnorodnych gatunków (Tab. 1).



Ryc. 5. Dziedziczenie chorób autosomalnie dominująco (osobniki chore zakreślano). Do zachorowania wystarczy odziedziczenie po którymś z rodziców jednego wadliwego allela. Choroba ujawnia się niezależnie od płci. Praca własna.

Tab. 1. Zestawienie wybranych chorób prionowych. Praca własna.

Choroby prionowe	
Polska nazwa	Gatunek, którego dotyczy
choroba Creutzfeldta-Jakoba	człowiek
śmiertelna bezsenność rodzinna	człowiek
kuru	człowiek
trzęsawka	owca, koza
choroba szalonych krów (BSE)	krowa
encefalopatia gąbczasta kotów	kot domowy
pasażowalna encefalopatia norek	norka amerykańska
przewlekła choroba wyniszczająca jeleniowatych	jeleń, mulak, łoś, wapiti

Na zakończenie pragnę poruszyć jeszcze pewien bardzo ciekawy fakt – priony wykryto również w drożdżach piekarniczych, grzybach powszechnie używanych w niemal każdym gospodarstwie domowym. Na szczęście nie stanowi to dla nas zagrożenia, gdyż nie wywołują one żadnych chorób. Białka te występują jednakże w dwóch alternatywnych strukturach przestrzennych o takiej samej sekwencji aminokwasów. Ponadto mogą gromadzić się w komórkach. Wywołuje to różnorodne zmiany fenotypu drożdży, czyli zespołu ich cech.

Nad funkcjami prionów w drożdżach stale prowadzone są badania. Na ich podstawie sformułowano bardzo interesującą hipotezę, że białka prionowe w drożdżach mają związek z przystosowaniem tych organizmów do środowiska. Priony, powodując zmiany fenotypu, ułatwiają drożdżom przetrwanie w zmieniających się warunkach bytowania. Oczywiście to tylko jedna z hipotez. Być może kolejne badania pozwolą dogłębnie poznać to zjawisko.

Białka PrP od wielu lat wzbudzają ogromne zainteresowanie naukowców. Badaczami kieruje przede wszystkim chęć wynalezienia skutecznego lekarstwa na pasażowalne encefalopatie gąbczaste. Niestety wszystkie stosowane dotychczas substancje nie przyniosły żadnych rezultatów, a ludzkość wciąż pozostaje bezsilna wobec tych chorób, nieuchronnie prowadzących do śmierci organizmu. Być może wykorzystanie wspomnianych pokrótce prionów drożdżowych do badań pozwoli poczynić pewne kroki w tej dziedzinie? Pozostaje nam zatem mieć nadzieję, że nauka otworzy przed nami efektywne metody leczenia, które staną się naszą bronią w walce ze śmiertelnymi chorobami prionowymi.

CZY DARWINOWSKA TEORIA EWOLUCJI JEST DOGMATEM WSPÓŁCZESNEJ BIOLOGII, CZY ZMOWĄ ELIT?

Adam Łomnicki (Kraków)

Aczkolwiek darwinowska teoria doboru naturalnego jest akceptowana na wszystkich liczących się w świecie uniwersytetach i we wszystkich liczących się pismach naukowych, to jednak jest ona przez wiele osób i środowisk kwestionowana lub wręcz odrzućana. Dlatego warto się zastanowić dlaczego uczeni uważają, że jest to uzasadniona teoria naukowa i rozważyć sprawę ewentualnej zmywy prowadzącej do jej powszechnej akceptacji.

Nie można się dziwić temu, że wiele osób traktuje z rezerwą darwinowską teorię doboru naturalnego. W Polsce i w innych krajach, gdzie przez lata powszechnie obowiązywała filozofia marksistowsko-leninowska, teoria darwinowska była przedstawiana jako część tej filozofii w zastosowaniu do biologii. Kompromitacja tej filozofii zdaje się także kompromitować darwinizm.

Niezależnie od tego, niektóre religie w uzasadnieniach prawd wiary stawiają Boga jako mechanizm sprawczy, tłumaczący istnienie skomplikowanych struktur biologicznych i bardzo precyzyjnych przystosowań w świecie organizmów żywych. Najwybitniejszym przedstawicielem takich tłumaczeń, znanych pod nazwą teologii naturalnej był anglikański teolog William Paley (1743–1805). Przekonanie, że te struktury i przystosowania powstały drogą doboru naturalnego, wydaje się kwestionować Boga jako mechanizm sprawczy, chociaż nie kwestionuje innych przyczyn, dla których akceptowane są religie. Trzeba tu mieć na uwadze, że nauki empiryczne, takie jak biologia, przyjmują epistemologiczną zasadę, że w ich zakres wchodzi stwierdzenia podlegające falsyfikacji w sensie Karla Poppera¹. Stwierdzenia z zakresu prawa lub religii, ale także matematyki i logiki formalnej, nie dające się obalić przez obserwacje lub eksperyment, nie należą do nauk empirycznych. Dlatego biologia, jako nauka empiryczna nie dysponuje narzędziami ani do obalenia ani do potwierdzenia wierzeń religijnych. Jeśli ktoś uważa, że jakaś istota

wyższa doprowadziła do powstania otaczającej nas biosfery, to równie dobrze może przyjąć, że uczyniła to za pomocą doboru naturalnego i innych mechanizmów znanych współczesnej biologii ewolucyjnej. Dlatego teologia katolicka, w przeciwieństwie do niektórych nurtów protestanckich, nie odrzuća darwinowskiej teorii ewolucji drogą doboru naturalnego².

Wiązanie procesu ewolucji biologicznej z jakąś istotą wyższą, tak jak to czynią zwolennicy istnienia inteligentnego projektanta, odpowiedzialnego za stworzenie otaczającej nas biosfery jest tym bardziej nieuzasadnione, że dobór naturalny jest siłą pozbawioną świadomości i zdolności przewidywania. Jako taki reaguje jedynie na bieżące sytuacje i dlatego prowadzi on czasem do powstania struktur i behawioru, które nie są przystosowawcze. Klasycznym przykładem takich nie adaptacyjnych struktur jest krzyżowanie się przewodów pokarmowych i oddechowych u lądowych kręgowców, w tym także u człowieka.

Zgodność poglądów w naukach empirycznych niestosowanych

Brytyjski fizyk John Ziman zwrócił uwagę³, że uprawianie nauki jest działalnością społeczną, w znacznie większym stopniu aniżeli uprawianie literatury, sztuki, religii i wielu innych dziedzin. Wynika to z faktu, że wszelkie stwierdzenia naukowe muszą być przedstawione innym badaczom znającym się na rzeczy i dopiero po ich akceptacji są włączane do kanonu wiedzy. Zdaniem tego autora taka prezentacja odkryć naukowych przed innymi badaczami nie jest produktem ubocznym badań naukowych, ale ich istotą. Bez tego postęp w nauce byłby niemożliwy. Prowadzi to w ostatecznym rozrachunku do zgodności poglądów w sprawach naukowych między wszystkimi znającymi się na rzeczy badaczami.

Takiej zgodności poglądów nie przeczy różnica zdań między uczonymi, tam gdzie mamy do czynienia

¹ Popper K.: Logika odkrycia naukowego. Warszawa: PWN, 1977.

² Życiński J.: Bóg i stworzenie, zarys teorii ewolucji. Gniezno: Gaudinium, 2011.

³ Ziman J.: Społeczeństwo nauki. Warszawa: PIW, 1972.

ze zjawiskami nie do końca wyjaśnionymi, które wytłumaczyć może więcej niż jedna hipoteza. Wówczas jedni badacze przychylają się do jednej hipotezy, inni do innych hipotez, ale wszyscy zgadzają się, że sprawa jest otwarta. Tak właśnie było do niedawna z hipotezami wyjaśniającymi utrzymywanie się w przyrodzie rozrodu płciowego, który niesie ze sobą znaczne koszty, a mimo to pozostaje dominującą formą rozmnażania. Zgodności poglądów nie przeczy fakt braku natychmiastowej akceptacji teorii heliocentrycznej Kopernika lub odkryć z zakresu mikrobiologii dokonanych przez Pasteura. Osoby kontestujące te odkrycia często nie były znawcami zagadnienia, w przypadku Kopernika byli to teolodzy, a nie astronomowie, a w przypadku Pasteura lekarze, a nie przedstawiciele nauk empirycznych znający zasady prowadzenia eksperymentów i wnioski z nich. Co więcej, były to osoby bardzo powolnego rozpowszechniania się wiedzy naukowej, jako że druk był drogi i skomplikowany, a same zebrania towarzystw naukowych nie mogły się równać z obecnymi możliwościami rozprzestrzeniania się nowych postępów w nauce.

Przystąpieniu do zgodności poglądów w nauce trzeba dokonać ważnego zastrzeżenia. Taka zgodność poglądów nie dotyczy nauk humanistycznych ani wielu nauk stosowanych. Nauki humanistyczne są w dużej mierze lokalne, co oznacza że polscy uczeni widzą inaczej historię wzajemnych stosunków między Polską a Ukrainą, aniżeli uczeni ukraińscy. Co więcej, poglądy w zakresie wielu nauk humanistycznych są przenikane przez poglądy religijne, ideologiczne, polityczne oraz społeczną i rodzinną pozycję badacza. Natomiast w naukach stosowanych duże znaczenie ma konieczność ochrony patentowej własnych wynalazków. Tak na przykład przez wiele lat sposób sztucznej hodowli trzmieli do zapylania kwiatów, aby w okresie zimy dostarczyć je do szklarni hodujących pomidory i ogórki, był ściśle chronioną tajemnicą. Metody prowadzenia takich hodowli nie publikowano, mimo że ich powszechna znajomość przyczyniłaby się do szybkiego postępu w znajomości biologii tych owadów i innych owadów społecznych. W naukach stosowanych nie można jednoznacznie rozstrzygnąć czy lepsze są samochody firmy BMW, Mercedesa czy może Toyoty. Wszystkim producentom zależy na ulepszeniu ich samochodów, ale nie po to, aby szerzyć wiedzę o wprowadzanych udoskonaleniach, ale aby lepiej swe produkty sprzedawać.

Z tego co powiedziano powyżej, nie jest niczym dziwnym, że w poglądach na ewolucję biologiczną

prawie wszyscy biolodzy na całym świecie są zgodni. Bardzo wybitny uczony, a nawet Noblista nie opublikuje antydarwinowskiego artykułu w liczących się w świecie naukowym czasopismach⁴. Niemniej, ponieważ żyjemy w wolnym świecie zawsze znajdzie się wydawca, który licząc na wywołanie skandalu wyda kontrowersyjną książkę jakiegoś profesora przeciw darwinowskiej teorii.

Dla świata, w którym każde stwierdzenie bywa kwestionowane, a różnice w poglądach politycznych, społecznych i religijnych, w percypowaniu dzieł sztuki i literatury między ludźmi są ogromne, unifikacja poglądów w jednej dziedzinie budzi podejrzenia. Wiadomo, że ekspertami od unifikacji poglądów w kwestiach społecznych i politycznych byli Stalin i Hitler, ale nawet oni, dysponujący środkami przymusu, mogliby pozazdrościć uczonym bardziej efektywnej unifikacji, aniżeli ich samych było stać. Zauważ, że przekonanie iż marksizm-leninizm jest jedynym wyjaśnieniem procesów społeczno-politycznych utrzymywało się Rosji i krajach zależnych przez wiele dziesiątków lat, natomiast nauki Trofima Łysenki udało się utrzymać stosując terror wobec nieposłusznych biologów zaledwie przez kilkanaście lat. Bardzo ważne i interesujące są przyczyny, dla których władze Związku Radzieckiego przestały popierać Łysenkę i jego popleczników. Otóż darwinowska teoria doboru naturalnego nie jest izolowana od innych nauk. Ściśle związana z genetyką stosuje metody badawcze podobne do innych nauk empirycznych: sprawdzanie możliwych do falsyfikacji hipotez przez wyprowadzanie z nich przewidywań i testowanie tych przewidywań przez rygorystycznie zaplanowane i przeprowadzone obserwacje lub eksperymenty. W swej istocie taki sposób uprawiania nauki stosowany jest we wszystkich naukach empirycznych. Ponieważ Łysenko i jego poplecznicy nie stosowali się do tych rygorystycznych zasad, krytyka łysenkizmu wyszła od strony fizyków, z którymi władze radzieckie liczyły się bardziej niż ze sterroryzowanymi biologami.

Ale biologia ewolucyjna łączy się z innymi dziedzinami wiedzy nie tylko przez ogólne zasady uprawiania nauki; za sprawą genetyki molekularnej wiąże się ona z chemią, poprzez paleontologię z geologią, a poprzez datowania radioaktywne z fizyką. Wszystkie te powiązania muszą być w zgodzie z poglądami specjalistów z tych właśnie dziedzin wiedzy i dlatego odrzucenie darwinizmu wymagałoby rewizji także innych dziedzin.

⁴ Rutkowska J. 206. Nature 444: 679

Kłopoty darwinowskiej teorii doboru i ich rozwiązanie

Darwinowska teoria ewolucji opublikowana w roku 1859 zmieniła się znacznie do naszych czasów. W oryginalnej postaci teorii tej brakowało podstaw genetycznych, mimo tego, że Karol Darwin w licznych swych publikacjach często omawiał sprawę podobieństwa potomstwa do swych rodziców. Ponieważ w owych czasach panowało przekonanie, że rośliny i zwierzęta dziedziczą cechy nabyte w ciągu życia osobniczego, trudno się dziwić, że takie dziedziczenie cech nabytych przyjmował także Darwin w swej teorii doboru naturalnego. Po sformułowaniu zasad dziedziczenia przez Grzegorza Mendla i odrzuceniu koncepcji dziedziczenia cech nabytych darwinowska teoria doboru znalazła się w kryzysie.

Warto tu przytoczyć⁵ zdania wybitnych genetyków z początku 20 wieku na temat teorii Darwina. Wilhelm Johannsen, duński botanik, który stworzył podstawy genetyki ilościowej i był autorem terminów fenotyp i genotyp, w roku 1909 stwierdził tak: „jest rzeczą zupełnie oczywistą, że genetyka pozbawiła podstaw darwinowską teorię doboru naturalnego”. Podobnie wypowiadał się brytyjski uczony William Bateson, który jest autorem terminu „genetyka” i pierwszy zastosował teorię G. Mendla do zwierząt, pisząc w roku 1913: „przekształcenie populacji przez drobne zmiany kierowane doбором jest tak sprzeczne z faktami, że możemy tylko podziwiać adwokacką zręczność, dzięki której tłumaczenie to mogło przez pewien czas uchodzić za możliwe do przyjęcia”. Początkowo krytyczny wobec darwinowskiej teorii doboru naturalnego był także twórca chromosomowej teorii dziedziczności Tomasz Morgan⁶. Stało się jasne, że bez wyjaśnienia relacji między genetyką mendlowską a darwinowską teorią doboru, ta druga ma małe szanse utrzymania się.

Karol Darwin narzekał, że brakuje mu dobrej znajomości matematyki, miał on bowiem dobrą intuicję, że sprawa doboru naturalnego jest zagadnieniem ilościowym i probabilistycznym, które trudno analizować bez znajomości matematyki. Dlatego nic dziwnego, że genetyczne aspekty doboru naturalnego opracowane zostały przez trzech badaczy, którzy aczkolwiek uważali się za biologów, posiadali także wykształcenie matematyczne. Byli to Anglicy: Ronald Fisher i John B. S. Haldane oraz Amerykanin Sewell Wright. Utworzyli on nową dziedzinę wiedzy, a mianowicie

genetykę populacyjną, która zajmuje się zmianami w częstości genów tak w populacjach dzikich, jak i w populacjach roślin i zwierząt hodowanych przez człowieka. Wystarczy wziąć pod uwagę istnienie mutacji, o których wiadomo, że występują bardzo rzadko i założyć istnienie nawet bardzo drobnych różnic w szansie przeżycia i wydania potomstwa przez nosicieli różnych genotypów, aby wykazać, że dobór jest najbardziej efektywną siłą sprawczą ewolucji i nie wymaga dziedziczenia cech nabytych. Co więcej, jak wykazał Ronald Fisher, genetyka mendlowska, która postuluje korpuskularne dziedziczenie, lepiej pasuje do darwinowskiej teorii doboru niż zasady dziedziczenia znane Darwinowi i jemu współczesnym, bo zapewnia lepsze utrzymywanie się zmienności, która jest warunkiem efektywnego działania doboru.

Teoria darwinowska uzupełniona genetyką mendlowską nazywana była neodarwinizmem, który to termin był inwektywą w ustach Trofima Łysenki i jego zwolenników i dlatego w Polsce jest mniej popularna. Także w innych krajach termin neodarwinizm wychodzi z użycia na rzecz po prostu darwinizmu. Po okresie ostrego krytycyzmu, darwinowska teoria doboru naturalnego została zaakceptowana przez przeważającą większość biologów, jako najlepsze wyjaśnienie otaczającego nas świata żywych istot, a genetyka populacyjna stała się ważnym narzędziem doskonalenia ras roślin i zwierząt hodowlanych. Nie oznacza to jednak, że z ewolucją doboru naturalnego nie było pewnych kłopotów.

Najważniejszy kłopot wynikał z niezbyt jasnego rozumienia mechanizmów ewolucji. Aczkolwiek darwinowską teorię uratowała genetyka populacyjna i prawie wszyscy biolodzy zaakceptowali tę teorię, to jednak genetyka populacyjna była dziedziną praktycznie przez biologów nieznaną. Jako dziedziny zbyt zmatematyzowanej genetyki populacyjnej nie wykładano na studiach biologicznych. Znana była natomiast zootechnikom zajmujących się doskonaleniem zwierząt hodowlanych. Dlatego gdy przyszło do ewolucyjnej interpretacji zjawisk takich jak altruizm biologiczny lub ograniczona agresja między zwierzętami wyjaśnień nie szukano w precyzyjnych modelach genetyki populacyjnej, ale szukano słownych i metaforycznych wyjaśnień tych zjawisk. Wybitny etolog – Konrad Lorenz, laureat Nagrody Nobla, podobnie jak wielu innych biologów do połowy 20 wieku, tłumaczył altruistyczne i nieagresywne zachowania zwierząt dobrem gatunku⁷, a nie działaniem doboru

⁵ Szarski H. 999. Kwart. Filoz. 27: 66.

⁶ Morgan T. H.: A critique of the theory of evolution. Princeton Univ. Press, 1916.

⁷ Lorenz K.: Tak zwane zło. Warszawa: PIW, 2003.

między osobnikami, tak jak to przewiduje genetyka populacyjna. Panowała niejasność co do poziomu, na którym przebiega dobór, czy jest to osobnik, grupa osobników, populacja czy też gatunek. Stosowana w ten sposób teoria doboru naturalnego niczego nie przewiduje i niczego nie zabrania, bo jeśli jakieś zjawisko nie da się wytłumaczyć dobozem między osobnikami, można je tłumaczyć dobozem między gatunkami lub dobozem między populacjami. Taki stan biologii ewolucyjnej skłonił Karla Poppera do stwierdzenia, że darwinowska teoria ewolucji nie należy do nauk empirycznych, ale jest metafizycznym programem badawczym, pożytecznym w naukach biologicznych, ale nie spełniającym kryterium wymaganego dla nauk empirycznych⁸. Do jednoznacznego sprecyzowania mechanizmów doboru naturalnego doszło dopiero w drugiej połowie 20 wieku i to skłoniło K. Poppera do rewizji swego poprzedniego poglądu i włączenia darwinowskiej teorii do dziedziny nauk empirycznych.

Postęp w sprecyzowaniu darwinowskiej teorii w drugiej połowie XX wieku rozpoczął się od zaproponowania przez brytyjskiego ornitologa Vero C. Wynne-Edwardsa teorii⁹ tak zwanego doboru grupowego dla uzupełniania darwinowskiego doboru między osobnikami. Wynne-Edwards nie przedstawił żadnego modelu matematycznego tego doboru, niemniej postulował przystosowania dobre dla populacji, takie jak samoregulacja jej wielkości dla uniknięcia całkowitego wyczerpania zasobów. Po matematycznej analizie większość tez Wynne-Edwardsa została odrzucona, ale zwróciła uwagę badaczy jak ważną sprawą jest precyzyjne określenie na jakim poziomie odbywa się dobór.

Następnym ważnym wydarzeniem była publikacja matematycznego modelu doboru krewniaczego przez Williama D. Hamiltona¹⁰. Był to przełom w myśleniu o behawiorze zwierząt, z jednej strony oparty o darwinowską teorię doboru naturalnego i genetykę populacyjną, z drugiej strony pokazujący, że u organizmów żywych możliwe są zachowania altruistyczne powodujące spadek dostosowania (ang. *fitness*) dawcy aktu altruistycznego i równoczesny wzrost dostosowania u biorcy tego aktu. Co więcej, Hamilton podał nierówność, która musi być spełniona, aby do aktu altruistycznego dochodziło. Okazało się, że w dziedzinie tak odległej od matematyki, jaką jest zachowanie zwierząt trzeba stosować matematykę,

a ogólnie rzecz biorąc stosowanie matematyki stało się potrzebne w dużej części biologii ewolucyjnej.

Kilka lat po wprowadzeniu do biologii ewolucyjnej doboru krewniaczego, G. Price i John Maynard Smith zastosowali teorię gier do wyjaśnienia ograniczonej agresji w konfliktach między osobnikami i wprowadzili bardzo płodną koncepcję strategii ewolucyjnie stabilnej. Koncepcja ta okazała się bardzo przydatnym narzędziem w wielu dziedzinach ekologii i biologii ewolucyjnej, takich jak kooperacja i altruizm bez spokrewnienia, liczbowy stosunek płci w warunkach naturalnych, konkurencja o światło między roślinami. O tym, jak bardzo skomplikowane mogą być relacje między osobnikami świadczą zachowania typu altruistycznego między komórkami drożdży¹¹.

Ten postęp, który rozpoczął się od ewolucyjnych wyjaśnień behawioru zwierząt doprowadził do integracji całej wiedzy biologicznej z darwinowską teorią. Jeśli są zjawiska, które wydają się z tą teorią sprzeczne, to potrzebne jest wyjaśnienie tej sytuacji i tym głównie zajmują się biolodzy ewolucyjni. Do niedawna taką niewyjaśnioną sprawą wydawało się istnienie płciowości, ale wszystko wskazuje na to, że jesteśmy bliscy wyjaśnienia tego zjawiska. O teorii tak intensywnie rozwijającej się i stale intensywnie sprawdzanej trudno mówić, że jest dogmatem.

Jaka jest szansa na zmwowę dla utrzymania monopolu darwinowskiej teorii ewolucji?

Czy nam się to podoba, czy też nie, to od pierwszej połowy XX wieku do chwili obecnej w obyczajach uczonych bardzo dużo się zmieniło. Ponieważ druk stał się tańszy i pojawiły się nowe nośniki informacji, z Internetem włącznie, spadło znacznie erudycji, która zwykle charakteryzuje starszych uczonych, a wzrosło znaczenie pomysowości, myślenia niekonwencjonalnego i silnych motywacji, reprezentowanych przez młodych adeptów nauki. Klasycznym przykładem tych zmian¹² jest relacja z odkrycia struktury DNA przez Watsona i Cricka. Obecnie znaczenie starszych uczonych ogranicza się do bardziej efektywnego zdobywania grantów, a jeśli mają wyższą pozycję w administracji nauki do tworzenia i utrzymywania środowiska naukowego, w którym wymiana myśli zwiększa sukces wszystkich jego uczestników.

Drugim powodem zmiany obyczajów w nauce było pojawienie się Science Citation Index (SCI),

⁸ Popper K.: Unended quest. Glasgow: Collins, 1976.

⁹ Wynne-Edwards V.C.: Animal dispersion in relations to social behaviour. Edynburg: Oliver&Boyd, 1962.

¹⁰ Hamilton W. D. 1964. J. Theor. Biol. 7: 1.

¹¹ Sanchez A. & Gore J. 2013. PLoS Biol. 11 (4): e1001547

¹² Watson J.D.: Podwójna helisa. Warszawa: Prószyński, 1995.

który początkowo miał służyć li tylko ułatwieniu w dotarciu do informacji naukowej, a który okazał się sposobem na ocenę dorobku naukowego pojedynczych badaczy, ich zespołów, czasopism naukowych, ośrodków badawczych i całych krajów. Aczkolwiek nie ma miesiąca, aby nie ukazała się krytyka oceny uczonych w oparciu o SCI, to jednak taka ocena jest w powszechnym użyciu, a młody badacz, któremu udało się zyskać wiele cytacji ma duże szanse na utrzymanie się na dobrej pozycji w nauce nie tylko w swoim kraju, ale prawie na całym świecie. Dlatego też w najlepszych na świecie ośrodkach naukowych trwa ostra konkurencja, aby odkryć coś nowego, coś takiego, co pozwoli na odrzucenie dotychczasowych powszechnych przekonań, co dokona przełomu w nauce. Setki badaczy marzy o dokonaniu przełomu, takiego jak w genetyce dokonali Crick i Watson, a w biologii ewolucyjnej William D. Hamilton. Przeważającej większości z nich to się nie uda, ale też nie ma sposobu, aby ich od prób dokonania takiego przełomu powstrzymać.

Jak wspomniałem na początku tego artykułu, nauki empiryczne, w tym także biologia ewolucyjna polegają na tym, że tak jak to opisał Karl Popper postulujemy jakieś teorie, wyprowadzamy z nich przewidywania i sprawdzamy, czy nasze obserwacje i eksperymenty tę teorię potwierdzają. Jeśli nie potwierdzają, to trzeba postulować dodatkową teorię wyjaśniającą niezgodność, a jeśli się nie da, to trzeba główną teorię jakoś modyfikować lub szukać teorii alternatywnej. Metodyka badań empirycznych jest brutalna, bo wymaga stałego sprawdzania naszych teoretycznych przekonań z danymi empirycznymi.

Konkurujący ze sobą badacze zajmujący się biologią ewolucyjną ciągle poszukują, w którym miejscu darwinowska teoria doboru jest niezgodna z tym, co widzimy obok siebie, w nadziei że będzie to punkt wyjścia do jakiegoś ważnego uzupełnienia lub rewizji tej teorii. Kiedyś lot owadów do świecy lub lampy naftowej uważaliśmy za sprzeczny z teorią darwinowską, teraz mamy proste wyjaśnienie jego zgodności z tą teorią. Do niedawna sprzeczne z teorią wydawało się istnienie w przyrodzie rozrodu płciowego. Obecnie zbliżamy się do rozwiązania tej sprzeczności, aczkolwiek nie wiemy jeszcze czy przyjmowane przez nas wyjaśnienie jest jedynym możliwym¹³.

Można stwierdzić, że biolodzy ewolucyjni nic innego nie robią, jak tylko ciągle sprawdzają darwinowską teorię doboru. Co ważniejsze, wszyscy ci biolodzy żyją w innych krajach, pracują w innych instytucjach i są od siebie zupełnie niezależni. Jeśli spotykają się na swych kongresach i konferencjach, to uzgadniają czasem składki członkowskie w swych naukowych towarzystwach lub miejsce następnego spotkanie, ale nigdy nie uzgadniają które części darwinowskiej teorii powinny podlegać krytyce, a które nie powinny być nigdy takiej krytyce poddawane. Innymi słowy, nawet jeśli istnienie zgodności w kwestiach organizacyjnych i formalnych, to nie ma zgodności gdzie uderzyć, aby coś nowego odkryć i stare poglądy zmienić.

Trzeba być bardzo dalekim od środowiska naukowego biologów ewolucyjnych, aby przypuszczać, że darwinowska teoria może być rodzajem dogmatu, a jej utrzymywanie się wynikiem zмовy badaczy. Problem w tym, że teorie alternatywne, takie jak teoria inteligentnego projektanta lub inne zakładające istnienie Ziemi przez około 4 tysiące lat są nie tylko niezgodne z wiedzą biologiczną, ale także z wiedzą fizyków i z zasadami uprawiania nauk empirycznych.

Artykuł ten został poprawiony i uzupełniony dzięki uwagom i komentarzom moich kolegów z Instytutu Nauk o Środowisku UJ: Mariusza Cichonia, Joanny Rutkowskiej, Januarego Weinera i Michała Woyciechowskiego.

Adam Łomnicki jest emerytowanym profesorem zwyczajnym Instytutu Nauk o Środowisku UJ. E-mail: adam.lomnicki@uj.edu.pl.

¹³ Morran L. T. i in. 2011. Science 333: 216

DIABELSKIE WŁOSY

Magdalena Mularczyk (Wrocław)

Rośliny powszechnie uważamy za istoty łagodne i nieszkodliwe, żyjące tylko wodą i powietrzem, a zatem samowystarczalne. W większości wypadków tak rzeczywiście jest, ale istnieją też wyjątki, są bowiem wśród roślin naczyniowych prawdziwi krwio pijcy – gatunki żyjące kosztem innych i nierzadko doprowadzające je do śmierci. To pasożyty, czyli organizmy, które w toku ewolucji wykształciły przystosowania do „podkradania” innym roślinom wody z solami mineralnymi oraz wytworzonych przez nie substancji organicznych.



Ryc. 1. Kaniańka odgięta (*Cuscuta reflexa*) pasożytująca na pelargonii (*Pelargonium*). Fot. Magdalena Mularczyk.

Najbardziej charakterystyczną cechą morfologiczną roślin pasożytniczych jest obecność haustoriów, czyli ssawek – specjalnych organów, zmodyfikowanych korzeni, które wnikają do tkanek żywiciela i czerpią z jego wiązek przewodzących wszystkie potrzebne pasożytowi substancje odżywcze.

Pasożytnictwo wśród roślin kwiatowych jest dość rzadkim zjawiskiem, ale botanicy naliczyli ponad 4 tysiące gatunków pasożytów z 22 rodzin, wyłącznie roślin dwuliściennych. Rozróżnia się pasożyty obligatoryjne, które są całkowicie zależne od swojego żywiciela i bez niego nie mogą dopełnić cyklu życiowego, oraz pasożyty fakultatywne, które mogą żyć samodzielnie, choć rozwijają się wtedy gorzej. Z fizjologicznego punktu widzenia rośliny pasożytnicze można podzielić na półpasożyty (hemiparazyty) – rośliny zielone, zdolne do fotosyntezy (jak np. jemióły – *Viscum*), oraz pasożyty całkowite (holoparazyty) – pozbawione chlorofilu i zdane wyłącznie na żywiciela (jak łuskiwniki – *Lathraea* czy zarazy – *Orobancha*). Jeśli zaś chodzi o kryterium morfologiczne, tj. rodzaj zaatakowanych organów żywiciela, to rozróżnia się

pasożyty korzeniowe i pędowe. W wypadku pasożytów korzeniowych haustoria powstały najprawdopodobniej w następstwie przypadkowego zrastania się korzeni różnych gatunków roślin, natomiast haustoria pasożytów pędowych są przekształconymi korzeniami czepnymi, jakie występują u roślin pnących.

Bodaj najosobliwszą rośliną pasożytniczą świata jest bukietnica Arnolda (*Rafflesia arnoldii*), występująca w stanie naturalnym na Sumatrze. Średnica jej krwistoczerwonych, cętkowanych kwiatów o odrażającym zapachu gnijącego mięsa dochodzi do 1 m i są to największe kwiaty pojedyncze w całym świecie roślin (największy kwiatostan, dorastający do wysokości ponad 3 m, ma indonezyjskie dziwidło olbrzymie – *Amorphophallus titanum* z rodziny obrazkowatych – *Araceae*). Bukietnica żyje wewnątrz korzeni żywiciela – pnącza z rodzaju *Tetrastigma*, a nad powierzchnią ziemi ukazują się jedynie owe monstualne kwiaty.



Ryc. 2. Kaniańka odgięta (*Cuscuta reflexa*) pasożytująca na winobluszczu pięciolistkowym (*Parthenocissus quinquefolia*). Fot. Magdalena Mularczyk.

Do holoparazytów pędowych należą między innymi kaniańki (*Cuscuta*), zaliczane – zależnie od ujęcia systematycznego – do rodziny kaniańkowatych (*Cuscutaceae*) lub powojowatych (*Convolvulaceae*). Około 150 gatunków zasiedla duże obszary obu półkul, zarówno w strefie klimatu gorącego, jak i umiarkowanego. W Europie kaniańki są rzadkie i częściowo nawet objęte ochroną. W niektórych rejonach USA, w Ameryce Południowej i na Bliskim Wschodzie wyrządzają duże szkody w uprawach ziemniaków, zbóż, soi i na plantacjach kawy, opalowując duże powierzchnie pól. W Polsce, według Krytycznej Listy Roślin Naczyniowych, występuje

10 gatunków z rodzaju *Cuscuta*. Niektóre z tych jednorocznych pnączy, jak kaniańka lnowa (*C. epilinum*), są bardzo wyspecjalizowane, związane głównie z jednym żywicielem. Inne, na przykład kaniańka pospolita (*C. europaea*), mogą pasożytować na różnych gatunkach roślin. Bywają uciążliwymi chwastami upraw ziemniaków, lnu, słonecznika, koniczyzny, lucerny, wyki oraz łąk. Dla zwierząt gospodarskich są niebezpieczne, ponieważ zawierają toksyny, głównie glikozyd kuskutyne. Mogą też przenosić groźne dla roślin uprawnych wirusy.



Ryc. 3. Kaniańka odgięta (*Cuscuta reflexa*) – kwiaty. Fot. Agnieszka Mularczyk.

Wszystkie kaniańki mają postać nagich, nitkowatych pędów, całkowicie lub prawie całkowicie pozbawionych chlorofilu. Ich liście są zredukowane do małych łusek. Zrosłopłatkowe, pięciokrotne, obupłciowe kwiaty mają najczęściej białą barwę. Po zapyleniu i zapłodnieniu przekształcają się w owoce typu torebki zawierające kuliste nasiona, które zachowują zdolność kiełkowania nawet przez 10–12 lat. Gdy nasienie wykiełkuje, kiełek pełźnie po ziemi, aż „wywęszy” roślinę żywicielską. Znakiem rozpoznawczym są substancje zapachowe wydzielane przez żywiciela, czego dowiodły między innymi doświadczenia z pomidorami (*Lycopersicon*) przeprowadzone w USA. Siewka zaczyna wykonywać koliste ruchy nutacyjne, kierując się w stronę swojego przyszłego gospodarza. Warto podkreślić, że do dziś nauka nie rozwiązała zagadki, jaka jest przyczyna autonomicznych ruchów roślin, takich, jakie wykonują wierzchołki pędów pnączy w poszukiwaniu podpory, a w szczególności wierzchołki pędów kaniańki w poszukiwaniu ofiary. Jeżeli siewka kaniańki nie znajdzie żywiciela, obumiera po kilku dniach. Gdy go „dopadnie”, najpierw jej pęd owija się lewoskrętnie wokół łodygi rośliny żywicielskiej, następnie za pomocą lepkiej substancji

przykleja się do niej i wydziela enzym, który zmiękcza ścianę komórkową. Kaniańka wypuszcza ssawki, które wnikają do naczyń i rurek sitowych żywiciela. Teraz może już bez przeszkód pobierać wodę z solami mineralnymi i wszelkie potrzebne jej do życia składniki odżywcze. Jest w stanie odebrać żywicielowi do 80% produktów fotosyntezy.

W walce z groźnym chwastem najważniejsze jest zapobieganie jego atakowi na rośliny uprawne przez dokładne oczyszczanie materiału siewnego z nasion kaniańki. Dzisiaj są do dyspozycji nowoczesne czysz-

czalnie elektromagnetyczne. W wypadku pojawienia się na polu gniazda kaniańki zalecano dawniej bardzo radykalną metodę jej zwalczania. Należało natychmiast, nie czekając na rozsianie się nasion, wykosić takie miejsce, następnie posypać je sieczką, polać naftą i podpalić. Obecnie oprócz wypalania stosuje się również herbicydy totalne, niszczące wszystko, co zielone, czyli kaniańkę razem z jej gospodarzem. Ponadto szuka się mniej inwazyjnych i bardziej skutecznych



Ryc. 4. Deformacja pędów kaniańki odgiętej (*Cuscuta reflexa*) pasożytującej na wilczomleczu nadobnym (*Euphorbia pulcherrima*). Fot. Magdalena Mularczyk.

sposobów walki z tym pasożytem. Naukowcy z Politechniki w Darmstadt (Niemcy) oraz instytutów badawczych w Izraelu i Palestynie opracowują metodę ochrony roślin uprawnych przed jego atakiem. Wykorzystując metody inżynierii genetycznej, próbują przekształcić tytoń w taki sposób, aby produkował peptyd blokujący enzym, który służy kaniance do rozmiękania ścian komórkowych ofiary. Wcześniej udało się opracować metodę uzyskiwania roztworu zawierającego ów inhibitor. Opryskane nim rośliny zyskują odporność na atak kianianki. Środek został już opatentowany w Europie, a w przyszłości ma być rozpowszechniony na całym świecie.

W Ogrodzie Botanicznym Uniwersytetu Wrocławskiego próby uprawy różnych gatunków kianianki do celów dydaktycznych trwają od kilkunastu lat. Pierwsza egzotyczna kianianka niewiadomego gatunku, o dekoracyjnych pomarańczowych pędach, została przywieziona w drugiej połowie lat 90. z Ogrodu Botanicznego w Monachium jako ciekawostka botaniczna. Rozwijała się pomyślnie, pasożytując na oleandrach (*Nerium*) i innych roślinach doniczkowych, ale gdy nadmiernie się rozrosła, uznano za konieczne usunięcie jej z kolekcji.



Ryc. 5. Kianianka odgięta (*Cuscuta reflexa*) na winorośli japońskiej (*Vitis coignetiae*) w Ogrodzie Botanicznym Uniwersytetu Wrocławskiego. Fot. Magdalena Mularczyk.

Ponowny import kianianki, tym razem z gatunku kianianka odgięta (*C. reflexa*), nastąpił wiosną 2010 r. Przyjechała w paczce razem ze swoją żywicielką – pelargonią (*Pelargonium*) z Ogrodu Botanicznego w Bonn. Długa podróż bardzo osłabiła obie rośliny. Pelargonie została od razu posadzona do doniczki, wątłe pędy kianianki ginęły jednak w oczach. Po kilku dniach uchwalił się zaledwie kilkucentymetrowy odcinek, ale to całkowicie wystarczyło do odrodzenia się pasożyta.

Cuscuta reflexa to ciepłolubne pnącze pochodzące z Indii, Sri Lanki i Azji Południowo-Wschodniej. W odróżnieniu od większości przedstawicieli rodzaju *Cuscuta* zawiera pewną ilość chlorofilu, co zapewne potęguje jej ekspansywność. Jej pędy są stosunkowo grube, osiągają kilka milimetrów średnicy – stąd angielska nazwa Giant Dodder. Rośnie bardzo szybko, nawet w warunkach uprawy w mieszkaniu koniec pędu wydłuża się ponad 10 cm na dobę. Do tego obficie się rozgałęzia. W sprzyjających warunkach pod koniec lata, gdy dzień staje się krótki, zakwita białymi, dzwinkowatymi, lekko pachnącymi, zebranymi w pęczki kwiatkami, które w ogólnych zarysach przypominają małe konwalie. Nasiona zachowują zdolność kiełkowania przez pięć lat.



Ryc. 6. Kianianka amerykańska (*Cuscuta gronovii*) pasożytująca na wilczomleczu pstym (*Euphorbia epithymoides*). Fot. Magdalena Mularczyk.

Ruchy nutacyjne pędów kianianki odgiętej są bardzo szybkie. Autorce zdarzyło się w czasie 20-minutowej rozmowy telefonicznej obserwować kianiankę pasożytującą na doniczkowej pelargonii. Zmiana położenia wierzchołka pędu była bardzo wyraźna.

W swojej ojczyźnie i na innych obszarach o gorącym klimacie *Cuscuta reflexa* wzbudza postrach jako niezwykle groźny chwast upraw polowych i lasów, co odbija się w jej popularnej nazwie „diabelskie włosy” (Devil’s Hair). W USA ta inwazyjna roślina umieszczona jest na liście gatunków kwarantannowych, których nie wolno importować, sprzedawać ani uprawiać i które w razie pojawienia się należy zwalczać z całą bezwzględnością.

Kianianka sprowadzona z Bonn dzięki troskliwej opiece odżyła i zaczęła opanowywać kolejne rośliny: pelargonie, begonie (*Begonia*), grubosze (*Crassula*). Latem 2010 r. została „wypuszczona” do prywatnego ogrodu, gdzie w błyskawicznym tempie opanowała bluszcz pospolity (*Hedera helix*) i winobluszcz pięciolistkowy (*Parthenocissus quinquefolia*). W ciągu trzech miesięcy płatanina nitkowatych pędów całkowicie pokryła kilka metrów kwadratowych powierzchni, nie dając żadnych szans swoim gospodarzom: gałązki

bluszczu i winobluszczu obumarły. „Potwór” przegrał dopiero z niską temperaturą – uśmiercił go pierwszy jesienny przymrozek.

Dostarczając kianiance roślin żywicielskich z rozmaitych gatunków, można było zaobserwować, że jedne z nich bardziej jej „smakowały”, wskutek czego jej pędy grubiały do ok. 4 mm, inne zaś wpływały na nią hamująco i powodowały, że przybierała postać cienkich niteczek. Na przykład na figowcu sprężystym (*Ficus elastica*) rosła bardzo słabo, nie rozgałęziała się i w końcu obumarła. Najciekawsze zjawisko wystąpiło po zaatakowaniu przez kianiankę „gwiazdy betlejemskiej”, czyli wilczomlecza nadob-

androgenów, głównie testosteronu, a także przeciw innym chorobom skórny. W wielu ośrodkach naukowych na świecie prowadzone są badania nad jej działaniem przeciwnowotworowym. Zawarte w niej związki mają też niszczyć wirus HIV.

We wrocławskim Ogrodzie Botanicznym azjatycka kianianka jest eksponowana w ciepłej porze roku na pędzie winorośli japońskiej (*Vitis coignetiae*) rosnącej na wolnym powietrzu. Ponieważ łatwo rozmnaża się wegetatywnie, na wiosnę, gdy już minie niebezpieczeństwo przymrozków, kilkudziesięciocentymetrowy odcinek pędu kianianki przymocowuje się klamerkami do rośliny żywicielskiej. W ciągu



Ryc. 7. Kianianka amerykańska (*Cuscuta gronovii*) – owoce. Fot. Magdalena Mularczyk.

nego (*Euphorbia pulcherrima*). Okazało się bowiem, że zawarte w jego tkankach substancje drastycznie zaburzają wzrost kianianki, powodując skrócenie jej międzywęzli i wytwarzanie nienormalnie dużej liczby pędów bocznych.

Przy całej swojej szkodliwości *Cuscuta reflexa* ma również niemałe zalety. W dawnej fitoterapii ziele kianianki było stosowane między innymi jako środek rozkurczowy, żółciopędny, przeczyszczający, wiatropędny, moczopędny i pobudzający wydzielanie soków trawiennych oraz afrodyzjak. W medycynie ludowej Bangladeszu służy do leczenia guzów, usuwania obrzęków, uśmierzania bólów ciała oraz łagodzenia infekcji skóry. Preparaty z kianianki są również stosowane przeciw pasożytom przewodu pokarmowego.

W medycynie oficjalnej z kianianki odgiętej uzyskuje się leki przeciwko łysieniu zależnemu od

kilku dni pasożyt owija się wokół pędu żywiciela i zaczyna wytwarzać haustoria. Przed zimą przenosi się kianiankę na pelargonie i umieszcza w ciepłym, jasnym pomieszczeniu.

Natomiast w dziale dydaktycznym, na kwaterze obsadzonej wilczomleczem pstrym (*Euphorbia epithymoides*), można zobaczyć inny gatunek – kianiankę amerykańską (*C. gronovii*), która we florze Polski ma status efemerofitu. Raz sprowadzona do Ogródu, zadomowiła się i co roku wiosną wyrasta z nasion, które zawiązuje bardzo obficie. W tym wypadku substancje zawarte w soku wilczomlecza nie wpływają negatywnie na wzrost i rozwój pasożyta. Dla uczniów, studentów i wszystkich miłośników botaniki obserwacja pełnego cyklu rozwojowego kianianki może być bardzo ciekawym doświadczeniem.

CAYO SANTIAGO – WYSPA REZUSÓW

Anna J. Jasińska (Los Angeles, Poznań)

U wschodniego wybrzeża Portoryko w Archipelagu Wielkich Antyli na Karaibach, zaledwie kilometr od nabrzeżnej dzielnicy Punta Santiago miasta Humacao, położona jest bezludna tropikalna wysepka o kształcie litery „L”. To Cayo Santiago. Ponad tysiąc małp z gatunku rezusów zamieszkuje tę małą wysepkę o obszarze zaledwie 0,14 kilometrów kwadratowych. Nie niepokojona przez ludzi populacja rezusów rządzi się tam swoimi prawami. Takie naturalistyczne warunki, w odosobnieniu od ludzkich populacji i bez zewnętrznych interwencji, przedstawiają idealne miejsce i okoliczności do poznania zachowania, sposobu myślenia i umiejętności wnioskowania tych naczelnych, ich hierarchii społecznej oraz relacji między osobnikami. Jedynymi naczelnymi na wyspie poza rezusami bywają naukowcy. Ostatnio miałam okazję odwiedzić to niezwykle miejsce, gdzie małpy żyją swoim życiem, a badacze dyskretnie podążają za nim i podglądają ich zwyczaje. Oto krótka opowieść o Cayo Santiago wyspie rezusów.



Ryc. 1. Zamieszkała przez rezusy wyspa Cayo Santiago u wschodniego wybrzeża Portoryko (<https://maps.google.com/>).

Historia małp na Cayo Santiago

Populacje Cayo Santiago stanowią małpy z azjatyckiego gatunku rezus makak (*Maccaca mulatta*), nazywanego po prostu rezurem. Należy on do nadrodziny makakowatych czyli małp Starego Świata (*Cercopithecidae*). To najliczniejszy i jednocześnie najbardziej rozprzestrzeniony na świecie gatunek małp. Naturalny zasięg występowania rezusów rozciąga się poprzez bardzo zróżnicowane siedliska środkowej, południowej i południowo-wschodniej Azji – od obszarów piaszczystych i trawiastych, poprzez okolice terenów uprawnych, po lasy, często w sąsiedztwie ludzkich osad i miejskich aglomeracji. Rezusy nie są zatem gatunkiem rodzimym na Karaibach, a zostały zaintrygowane tam przez człowieka.

Rezusy zostały sprowadzone na Cayo Santiago z okolic Kalkuty w Indiach w 1938 roku przez dr Clarenca Raya Carpentera. Grupa 409 indyjskich rezusów, głównie samic, została wypuszczona na wysepkę, która do tej pory była wyłącznie miejscem wypasu kóz i pikników okolicznej ludności. Obecnie, po 75 latach od założenia tej populacji, wyspę zamieszkuje 1000 małp tworzących populację o naturalnie wykształconej złożonej strukturze społecznej.



Ryc. 2. Wolnożyjąca populacja rezusów indyjskich na karaibskiej wyspie Cayo Santiago. Fot. Noel Rowe.

Złote i grzebieniaste makaki

Populacja zapoczątkowana przez niewielką liczbę założycieli i pozostająca następnie w izolacji genetycznej na ogół nie posiada pełnej reprezentacji wariantów genetycznych obecnych w populacji wyjściowej. Co więcej, allele w populacji założycielskiej często mogą ulegać znacznym zmianom częstości w porównaniu z populacją wyjściową, w wyniku dryfu genetycznego. Przykładowo, allele bardzo rzadkie w populacji matczynej mogą przypadkowo bardzo rozpowszechnić się w populacji założycielskiej. W latach 70. XX-tego wieku na wyspie zaczęły pojawiać się dwie cechy fenotypowe właściwe wyłącznie dla rezusów z Cayo Santiago i nie obserwowane u rezusów nigdzie indziej, nawet u założycieli tej populacji. Jedną cechą to grzebień z włosów na czubku głowy przypominający fryzurę na “izrokeza”. Drugą cechą to “złote” lub “blond” ubarwienie sierści na całym ciele i jaśniejsza pigmentacja skóry. Jasnowłose makaki nie są jednak albinosami, a jedynie charakteryzują się jaśniejszym od typowego umaszczeniem. Chociaż podłoże genetyczne obu cech nie jest jeszcze poznane, przypuszcza się, że recesywne autosomalne mutacje, które przypuszczalnie były rzadkie w populacji wyjściowej, zaczęły

pojawiać się w formie homozygotycznej na wyspie w wyniku dryfu genetycznego i wsobnego charakteru populacji. Rezusy są gatunkiem charakteryzującym się pozostawaniem samic przez całe życie w grupach, w których się urodziły (tzw. filopatria samic) i migracją samców, gdy osiągają one dojrzałość płciową. Rozprzestrzenienie się wariantów genetycznych między grupami społecznymi na wyspie odbywa się zatem najprawdopodobniej poprzez migracje młodocianych samców noszących zmutowany allel. Spontaniczne pojawienie się tych cech w wyspiarskiej populacji rezusów ilustruje przydatność założycielskich populacji izolowanych do poznawania genetycznego podłoża cech fenotypowych.



Ryc. 3. „Blond” rezus. Jasne ubarwienie to cecha, która pojawia się u niektórych rezusów na Cayo Santiago. Fot. Noel Rowe.

Pinokio wynalazca

Najsłynniejszym mieszkańcem wyspy jest samiec, który początkowo budził zainteresowanie naukowców jedynie z powodu dużego nosa i dlatego dostał przezwisko Pinokio. Jest on jedynym osobnikiem na wyspie, który nauczył się otwierać orzechy kokosowe wydawane przez niezbyt liczne na wyspie palmy kokosowe będące pozostałością niegdysiejszej plantacji. Pinokio odkrył jak dostać się do smakowitego wnętrza kokosa. Wybiera odpowiedni orzech, toczy go na wybrzeże, skąd wychodzi w morze betonowy pomost, podrzuca orzech na kilka metrów w górę tak, by spadł on kamieniste wybrzeże lub na twardą i płaską powierzchnię pomostu i się rozbił. Po kilku próbach kokos zwykle pęka. Co zadziwiające, spośród tysięcy makaków, które dotychczas zamieszkiwały Cayo Santiago, Pinoko jako jedyny nauczył się stosować tę technikę, która umożliwia mu urozmaicenie diety. Inne małpy na wyspie widziały jego sztuczkę

z otwieraniem orzech kokosowego wiele razy, jednak żadna z nich jej nie opanowała. Co ciekawe, spryt Pinokia nie przekłada się na jego status społeczny, gdyż w swojej grupie zajmuje on raczej niską pozycję. Nie wiadomo dlaczego tak przydatnej umiejętności na nauczyły się inne osobniki. Pojawienie się nowego zachowania przynoszącego oczywiste korzyści w formie wzbogacenia i urozmaicenia diety, ale nie podchwyczonego przez resztę małpiej populacji, może posłużyć lepszemu poznaniu społecznych mechanizmów uczenia się u naczelnych.



Ryc. 4. Młody rezus z grzebieniem włosów na głowie. Fot. Jennifer Danzy Cremer.

Badania na Cayo Santiago

Dr Jennifer Danzy jest jednym z badaczy prowadzących badania rezusów na Cayo Santiago. „Karaibskie Centrum Badania Naczelnych sprawujące pieczę nad Cayo Santiago prowadzi szczegółową bazę danych zawierającą informacje o wszystkich małpach zamieszkujących Cayo Santiago” – mówi dr. Danzy. „To bezcenne źródło informacji dla badania związków między rozwojem, historią życia i zachowaniem rezusów. Naukowcy prowadzący badania behawioralne gromadzą obserwacje pozostając w bliskim kontakcie z małpami. Wielu badaczy używa tabletów do odnotowywania obserwowanych zachowań w czasie rzeczywistym: jak często małpy przejawiają poszczególne zachowania? jak długo trwają takie zachowania? jakie inne osobniki w nich uczestniczą? Ponieważ badacze mogą pracować bezpośrednio w obrębie małpich grup i przebywać bardzo blisko poszczególnych osobników, mają oni również możliwość nieinwazyjnego zbierania innego rodzaju danych niż tylko behawioralne. Na przykład wykonują fotografie cyfrowe umożliwiające obiektywną (skomputeryzowaną) ocenę ubarwienia (odcienie, nasycenie, jasność) oraz kolekcjonują próbki kału, które mogą służyć określaniu poziomu hormonów, w tym hormonów płciowych, które informują o statusie rozrodczym (np. ciąża u samic)”.

Dobór płciowy

Rezusy z Cayo Santiago stanowią model do badania doboru płciowego, czyli formy doboru naturalnego, w którym o dostosowaniu decyduje atrakcyjność i zdolności zdobycia partnera. Badania prowadzone tutaj są skoncentrowane na poznaniu związku ubarwienia płciowego z zachowaniami rozrodczymi. Fenomen doboru płciowego odkrył Karol Darwin



Ryc. 5. Iskkanie to nie tylko wzajemne zabiegi pielęgnacyjne, ale też budowanie więzi między osobnikami. Fot. Jennifer Danzy Cremer.

i opisał z w swoim dziele z 1871 roku „O pochodzeniu człowieka i doborze w odniesieniu do płci”. Zaobserwował on że „samice rezusa mają dookoła ogona dużą powierzchnię nagiej skóry o jaskrawo karminowym kolorze, która okresowo nabiera jeszcze żywszego ubarwienia, również ich twarze są blade czerwone”. Sugerował on, że dobór płciowy i wybór partnera płciowego może odgrywać ważną rolę w ewolucji tego typu jaskrawego ubarwienia.

Zarówno samice jak i samce rezusów mają różowe lub czerwone twarze. Również ich skóra genitalna ma zróżnicowanej intensywności zabarwienie. Dr Jennifer Danzy Cramer bada jaką rolę w komunikacji między płciami odgrywa zmienność ubarwienia u rezusa. Badając związki między kolorem skóry genitalnej samicy i zachowaniami rozrodczymi, dr Danzy zauważyła, że w okresie godowym, samice o wyższej pozycji społecznej mają ciemniejszy, intensywniej czerwony kolor skóry genitalnej. U takich samic częściej obserwowano występowanie tzw. zatyczek kopulacyjnych (ang. *copulatory plugs*) powstających

w wyniku koagulacji nasienia w układzie rozrodczym samicy. Ewolucyjne i fizjologiczne pochodzenie takich zatyczek nie jest wyjaśnione. Wysuwa się hipotezę, że są one prawdopodobnie strategią rozrodczą wykorzystywaną w konkurencji między samcami. Przypuszcza się, że mogą one mieć dwójakie znaczenie dla sukcesu reprodukcyjnego samców: 1) zwiększanie szansy zapłodnienia oraz 2) zapobieganie zapłodnieniu przez inne samce. Badania trwające na Cayo Santiago sugerują również, że status rozrodczy samicy może wpływać na formowanie się zatyczek kopulacyjnych.



Ryc. 6. Pozorny „uśmiech” rezusa to przejaw zachowań groźących. Fot. Noel Rowe.

Naukowcy w klatce

Pomimo że rezusy żyją na zupełnej swobodzie, ograniczone jedynie terytorium wyspy, na Cayo Santiago znajduje się spora drucziana klatka... a w niej stół, kilka krzeseł i parę szafek. To tam kryją się naukowcy podczas przerwy na posiłek czy pracy z komputerem, czyli na czas kiedy zaabsorbowani innymi czynnościami z łatwością mogliby paść ofiarą „okradzenia” przez małych złodziei. Rezusy z natury pilnie strzegą swojego pożywienia i bardzo chętnie wykradają jedzenie innym osobnikom, gdy tylko nadarzy się ku temu okazja. Łatwy cel dla takich działań stanowią naukowcy, którzy każdego dnia przybywają motorówkami na wyspę zaopatrzeni w całodzienny prowiant oraz często smakołyki (zazwyczaj owoce wykorzystywane do eksperymentów)

oraz są przeważnie pochłonięci innymi czynnościami niż pilnowanie pożywienia. Tę skłonność rebusów do podkradania jedzenia naukowcy obrócili na swoją korzyść i wykorzystują do eksperymentów psychobiologicznych. W badaniach tych naukowcy próbują poznać mechanizmy poznawcze występujące u rebusów, a w szczególności to w jakim stopniu rebusy posiadają zdolność wnioskowania o stanie umysłu innych istot czyli cechę głównie przypisywaną człowiekowi.



Ryc. 7. Iguana zielona (*Iguana iguana*) wśród rebusów na Cayo Santiago. To największy gatunek jaszczurki obu Ameryk. Iguana jest gatunkiem inwazyjnym w Portoryko, gdzie został zaindukowany przypadkowo podobnie jak na kilku innych karaibskich wyspach i w niektórych regionach USA. Fot. Noel Rowe.

Czytanie w myślach

Zwierzęta potrafią oszukiwać w celu odniesienia korzyści. Nie wiadomo jednak w jakim stopniu mechanizm poznawczy takiego zachowania u zwierząt przypomina ludzkie myślenie.

Populacja rebusów z Cayo Santiago, która jest nawykła do obecności naukowców, którzy pilnie ją obserwują, może pomóc nam dowiedzieć się czy małpy wiedzą w jaki sposób ich zachowanie wpływa na inne osobniki. W celu zbadania czy rebusy są w stanie wnioskować o stanie wiedzy i spostrzeżeniach innych osobników, naukowcy (Santos et al. 2006) zaplanowali eksperyment, w którym eksperymentator „Animal Behaviour” najpierw wybierał do eksperymentu małpę, która chwilowo oddaliła się od grupy i nie była zaangażowana w interakcje z innymi osobnikami, a następnie, upewniwszy się że jest przez tę małpę obserwowany, umieszczał owoc w jednym z dwóch identycznie wyglądających przezroczystych pojemników zamykanych przykrywkami z przymocowanymi do nich dzwonkami. Na jednym pojemniku dzwonki hałasowały, gdy poruszono pokrywę,

natomiast dzwonki na drugim pojemniku pozbawione były sercipokrywkę można było unieść bezdźwięcznie. Następnie eksperymentator odchodził od pojemników i ustawiał się w pozycji, z której nie mógł ich obserwować. Test polegał na systematycznym badaniu czy małpy będą wykradać owoc pilnującemu go człowiekowi z równą częstością, jeśli czynność taka będzie hałaśliwa i może zaalarmować człowieka lub przebiegnie w ciszy. Cała procedura była nagrywana przez kamerzystę, żeby obiektywnie ocenić przebieg eksperymentu. Jak można się było spodziewać, rebusy preferowały wykradanie owocu niepostrzeżenie, czyli z cichego pojemnika.

Tego typu eksperymenty psychobiologiczne, wykorzystujące naturalne zachowania rebusów, pozwalają w pewnym sensie cofnąć się w czasie i obserwować u współcześnie żyjących małp przez jakie szczeble ewolucji przechodziło ludzkie zachowanie i procesy poznawcze nim osiągnęły obecny poziom złożoności, który jest wyjątkowy w świecie zwierząt.

Zakończenie

Populacja rebusów na Cayo Santiago jest unikalnym modelem, który pozwala na prowadzenie obserwacji i nieinwazyjnych badań cech spontanicznie występujących wśród małp. W warunkach naturalnych, zarówno pod względem środowiska przyrodniczego jak i struktury społecznej, małpy odsłaniają przed nami swoją naturę. Z pozoru zachowania tych naczelnych często mogą wydawać się zaskakująco podobne do naszych ludzkich poczyną. Jednak różnice ewolucyjne między człowiekiem a innymi naczelnymi pod względem mechanizmów leżących u podłoża zachowania mogą być bardzo głębokie. To one najprawdopodobniej w znacznej części definiują nasze człowieczeństwo. Zatem poprzez badania pokrewnych nam gatunków naczelnych możemy użyć wgląd w pochodzenie człowieka.

Adnotacja

Populacja Cayo Santiago jest obecnie finansowana przez National Center for Research Resources (grant numer 8P40OD012217 dla CPRC przyznany przez NCRR) i Office of Research Infrastructure Programs (ORIP) w National Institute of Health oraz Medical Science Campus Uniwersytetu Puerto Rico. Zawartość tej publikacji jest wyłącznie na odpowiedzialność autorów i niekoniecznie odzwierciedla oficjalne opinie NCRR lub ORIP.

WSZECHŚWIAT PRZED 100 LATY

Geologiczne przesłanki istnienia Atlantydy

Od czasu wyprawy afrykańskiej Leona Frobeniusa kwestia Atlantydy zaczęła wzbudzać w niemieckich kołach naukowych żywsze zainteresowanie, a i we Francji jest ona obecnie roztrząsana wszechstronnie. Zagadnienia geograficzne, geologiczne, fito- i zoogeograficzne, wreszcie historyczne nawet pozostają w ścisłym związku z tym przedmiotem, któremu bajeczne podania starożytności nadają urok szczególniejszy.

W niejednej starej legendzie, przez długi czas uważanej za utwór czystej wyobraźni, odnaleziono obecnie jądro prawdziwe, całkiem odpowiadające rzeczywistości. Nawet wiadomości, podawane przez starożytnego Herodota, nie są już dziś brane wyłącznie za bajki. Wobec tego jest rzeczą zupełnie słuszną zbadać podstawy geologiczne podania o Atlantydzie.

Historia Atlantydy zawiera się w dwu dyalogach Platona. W jednym, mającym tytuł „Timaeus”, rozmawiają Timaeus, Sokrates, Hermokrates i Kritias. Ten ostatni opowiada o podróży Solona do Egiptu, podczas której jeden z kapłanów w Sais opisał mu najważniejsze czyny bohaterskie ateńczyków. Najgłówniejszym jest opór przeciw najazdowi ludu, który zamieszkiwał wyspę Atlantydę. Wyspa ta była położona poza słupami Herkulesa i była większa od Libii i Azji (Mniejszej). Przez wyspy inne, można było dostać się z Atlantydy na ląd, otaczający Morze Śródziemne i w części pozostający pod władzą królów Atlantydy, gdyż panowali oni nad Libią do Egiptu i nad Europą do Morza Tyreńskiego. Mieszkańcy Atlantydy najechali Egipt i Grecję, lecz zostali pobici przez ateńczyków. Później wyspa Atlantyda ze wszystkimi jej mieszkańcami została pochłonięta przez morze. Katastrofa zaszła w ciągu 24 godzin. Brzegi Morza Śródziemnego zostały przytem także zalane, wskutek czego zginęły wojska, wysłane z Atlantydy.

W drugim dyalogu Kritias opisuje wyspę Atlantydę: Jest ona opasana pierścieniem gór, otwierającym się na południu i otaczającym szeroką żyzną płaszczyznę, ochraniającą przezeń przed zimnym powiewem wiatrów północnych. W górach znajdują się liczne wsi, na równinie zaś jest położone piękne wielkie miasto, którego pałace i świątynie są zbudowane z kamieni o kolorze czerwonym, czarnym i białym. Opis odpowiada doskonale znaczniejszej przestrzeni lądu mniej więcej w okolicy wysp Azorskich, kamienie czerwone i czarne – jest to napewno lawa, białe zaś – kamień wapienny.

Rozpatrzmy teraz podstawy geologiczne podania o Atlantydzie. Najwybitniejszym rysem w ukształtowaniu dna Oceanu Atlantyckiego jest obecność podwójnego rowu o kierunku południkowym z rozdzielającym go pasmem, szerokim średnio na 1 500 kilometrów, i tworzącym razem z oceanem wygięcie w kształcie litery S między przylądkami S. Roque a Galmas. W „kotlinie wschodnio-atlantyckiej” wznoszą się wierzchołki Madeiry, wysp Kanaryjskich i wysp Zielonego Przylądka. Wyspy Azorskie są położone na „progu atlantyckim”, będąc najwyższymi z pomiędzy licznych jego wyniosłości. Kotlina wschodnia Oceanu Atlantyckiego jest zupełnie wyrażną okolicą wulkaniczną. Od wysp Gougha i Tristan

d'Acunha do Islandyi i Jana Mayena wszystkie jej wyspy są zbudowane prawie wyłącznie ze skał wulkanicznych. W roku 1838 pewien okręt widział wybuch podmorski na 22° długości zachodniej na równiku, a więc między wyspą Wniebowzięcia a wyspami Zielonego Przylądka. Fakty te dowodzą, że kotlina wschodnia Oceanu Atlantyckiego jest nie bardzo stałą strefą skorupy ziemskiej. Wulkany bez znacznych zapadnięć nie istnieją.

Latem 1898 roku okręt, zajęty układaniem kabla pomiędzy Brestem a przylądkiem Cod, poszukując kabla rozerwanego, na 47° szerokości północnej i 29°40' na zachód od Paryża, 500 mil na północ od wysp Azorskich, na głębokości 3 100 metrów odkrył dno morskie o charakterze górzystym, z wysokimi szczytami, stromymi pochyłościami i głębokimi dolinami. Szczyty są skaliste; szlam znajduje się tylko w dolinach. Szczytce sondy zostały znacznie uszkodzone przez skały i wyciągnęły kawałki tachylitu. Ta lawa szklista mogła stwardnieć, zdaniem Termiera, tylko na powierzchni ziemi. Na głębokości 3 000 metrów magma, wskutek panującego tam ciśnienia, musiałaby być skryształizowana. Ponieważ ta lawa szklista zachowała jeszcze całkowicie swe cienkie ostrza, więc zapadnięcie jej w głębię morską musiało się odbyć wkrótce po jej wybuchu i z wielką szybkością. Okolica ta jest położona o 900 kilometrów na północ od wysp Azorskich, między nimi a Islandyą. Musiały tu przeto w czasie geologicznie najnowszym nastąpić wielkie zapadnięcia.

W epoce średnio-kredowej granica południowa Tetydy (brzeg północny lądu brazylijsko - afrykańskiego) przechodziła mniej więcej około dzisiejszych wysp Kanaryjskich, gdy tymczasem wyspy Zielonego Przylądka należały jeszcze do lądu stałego. Niewiadomo jeszcze, czy Alpy mają ciąg dalszy w obrębie Oceanu Atlantyckiego, jak to przypuszcza Termier. W każdym razie, własności okolicy, położonej na zachód od słupów Herkulesa, musiały ulegnąć w trzeciorzędzie zmianom znacznym. Madera i wyspy Kanaryjskie już w górnym miocenie były oddzielone od lądu stałego, lecz ruchy w okolicy Atlasu przejawiały się jeszcze w czwartorzędzie w postaci fałdowań. Punkt, w którym depresja Morza Śródziemnego krzyżuje się z Oceanem Atlantyckim, był zapewne wystawiony na szczególnie silne ruchy w skorupie ziemskiej. Ponieważ ruchy były poczęści napewno czwartorzędowe, więc człowiek mógł być świadkiem tych ostatnich.

Historia Atlantydy, podana przez Platona, musi zatem z punktu widzenia geologicznego być uznana za bardzo prawdopodobną. Warto tu jeszcze wspomnieć, że Germain na podstawie badań zoogeograficznych również przypuszcza istnienie Atlantydy, lądu atlantyckiego, połączonego z Iberią i Maurytanią, którego ostatnim kawałkiem, pozostałym podczas stopniowego jego zaniku, była Atlantyda Platona.

Oziębłowski J. *Atlantyda*. *Wszechświat* 1914, 33, 12 (4 I)

Groźne również po śmierci

Beresoff wykrył, że mikroby przebywające w przewodzie pokarmowym much, pozostają przy życiu i zachowują zdolności chorobotwórcze podczas snu zimowego wspomnianych owadów. W innego rodzaju doświadczeniach

ten sam badacz karmił muchy, które ocknęły się ze snu zimowego, wyłącznie hodowlami *Bacillus typhi*, *B. paratyphi* B., *B. pyocyaneus* i *Streptococcus pyogenes*; muchy chciwie zjadały wszystkie te hodowle, poczem po kilku dniach pozdychały. Beresoff trupy ich przechował w odpowiednich warunkach w ciągu przeszło miesiąca, a następnie zbadał przewód pokarmowy martwych much i znalazł tam jeszcze mikroby chorobotwórcze przy życiu. Badania Beresoffa wykazują, że znaczna ilość bakterij chorobotwórczych pozostaje przy życiu w ciągu długiego czasu w trupach much, podobnie jak i podczas ich snu zimowego. Z wiosną więc muchy mogą roznosić zarazki chorobotwórcze pochłonięte przed 4–5 miesiącami, stąd niebezpieczeństwo ze strony much jest jeszcze większe, niż przypuszczano dotychczas.

Cz. St. (Statkiewicz) Przechowywanie zarazków chorobotwórczych przez muchy podczas snu zimowego. Wszechświat 1914, 33, 14 (4 I)

Ucieczka przed powodzią

Wielkie, przecinające równiny rzeki, które występują corocznie ze swych brzegów i zatapiają wezbranemi wodami łąki lub lasy nadbrzeżne, wywierają niemały wpływ na życie zwierząt danej okolicy.

Rzecz oczywista, że zwierzęta, zamieszkujące okolice, w których peryodycznie powtarzają się powodzi, muszą się w pewien sposób do warunków takich przystosowywać, muszą się w jakiś sposób bronić przed grożącym im niebezpieczeństwem. Prof. dr. G. Antipa z Bukaresztu, opisując stosunki, panujące w okolicy dolnego Dunaju i w jego delcie, podkreśla ten fakt, że wszystkie żyjące tam ssaki posiadają w wysokim stopniu sztukę pływania i że ta okoliczność bywa im bardzo pomocna w ucieczce przed groźnym żywiołem. Woły np. są tam tak doskonalemi pływakami, że okoliczni wieśniacy wyzyskują nawet ich zdolności pływackie i, trzymając się ogona wołu, przepływają się częstokroć przez Dunaj. Nawet takie gatunki zwierzęce, które naogół pływać dobrze nie umieją, jak np. różne gatunki mysz, tutaj powiększają kontyngens dobrych pływaków. Zając tylko i tchórz pływać i w tych okolicach nie umieją i w razie niebezpieczeństwa ze strony przybierającej wody ratują się szybką ucieczką włąb łąd.

Większość zaś ssaków podczas przyboru wody nie ucieka w właściwym tego słowa znaczeniu, mianowicie nie oddala się włąb łąd, lecz tylko wydostaje się na miejsca wywyższone, przez wodę niezajęte. Dlatego też, gdy myszy np. i szczury zaczynają się zbierać na wysoko położonych miejscach okolicy, nawiedzanej przez powódzie, wtedy mieszkańcy nadbrzeżni z niemałą słuszością przewidują, że niebawem nastąpi przybór wody. W ciągu krótkiego czasu na wysoko położonych miejscach, których wezbrane wody Dunaju dosięgnąć nie zdołały, na paruset metrach kwadratowych zbiera się cała fauna ssaków miejscowych; lis, wilk i żbik nawet mają tu swoich przedstawicieli. Gdy woda coraz bardziej przybiera, wtedy z kolei masy ślimaków wpelzają na sity i na inne rośliny, z pośród których szczególnie chętnie wybierają takie, które w miarę przybierającej wody coraz więcej rosną, aby się utrzymać ponad jej poziomem, jak np. szczaw (*Rumex*), jeżyna (*Rubus*). Różnorodne drobne zwierzęta szukają schronienia na unoszonych przez wodę trzinach lub też na pływających pninach wierzby. Nagie

ślímaki chronią się na rosnących w pobliżu wierzbach, które i bez tego przedstawiają w czasie powodzi widok zgoła osobliwy, przypominający arkę Noego. Pomiędzy staremi korzeniami takiej opiekuńczej wierzby nierzadko znajduje schronienie wydra, w wydrążonym jej pniu kryje się żbik, głębiej w dziupli mieszkają szczury i myszy, znajduje się tchórz, kuna; wkoło pnia tłoczą się wilki, lisy, zające, świnię, woły i in. Na gałęziach wierzby siedzą w gniazdach młode czaple, kormorany, sępy i orły, w dziuplach ich zaś różne gatunki kaczek, węży i żółwi. Kora drzewa jest omotana cienką pajęczyną, w której wiłkają się i szarpią tysiące drobnych muszek i komarów. W szczelinach kory uwijają się roje mrówek, drobnych chrząszczy i t. p. W miękkim próchnie gnijących części drzewa mieszkają inne znów drobne zwierzątka; tam też, o ile może, szuka dżdżownik schronienia, jeżeli zaś go w pobliżu wierzby znaleźć nie może, kryje się poprostu włąb ziemi i pozostaje tam przez cały czas powodzi.

J.B. (Bornsteinowa) Wpływ stanu wody na zwierzęta. Wszechświat 1914, 33, 28 (11 I)

W obronie wielorybów i fok

Ostatnio Akademia Paryska na posiedzeniu dnia 21 lipca r. b. na wniosek sekcji anatomicznej i zoologicznej uchwaliła rezolucję treści następującej: „Zważywszy, że liczba wielkich wielorybów oraz fok ulega szybkiemu zmniejszeniu się, że najciekawszym formom z pośród nich grozi niebezpieczeństwo wyginiecia w ciągu krótkiego czasu, że kontyngens towarzystw handlowych, uprawiających polowanie na zwierzęta te na wodach francuskich, stale się zwiększa – Akademia Nauk zwraca uwagę rządu na to, że położenie jest poważne, i wyraża życzenie, aby rząd francuski w najkrótszym możliwie czasie zwołał w Paryżu komisję międzynarodową, której zadaniem byłoby zbadać różnorodne kwestye, związane z polowaniem na wielkie wieloryby oraz foki. Rezolucja została jednogłośnie przyjęta.

j. b. (Bornsteinowa) Rezolucje Akademii Paryskiej w sprawie ochrony wielorybów i fok Wszechświat 1914, 33, 62 (2 II)

Jeszcze jeden groźny import

W roku 1905 sprowadzono do Czech 10 par amerykańskiego gryzonia, szczura piżmowego (*Ondatra zibethica* Link) dla ozdoby jednego z prywatnych parków. Już w dwa lata po wprowadzeniu przybysz zaczął rozszerzać teren swego zamieszkania, rozchodząc się wzdłuż wybrzeży wód na wszystkie strony tak szybko, że objął już całe Czechy i w roku ubiegłym wkroczył do Saksonii. Zwierzę w starym świecie uległo pewnym zmianom: sierść jego delikatna i jedwabista u osobników amerykańskich, w Europie zgrubiała, włosy stały się krótsze i jaśniejsze, dzięki czemu wysoko cenione futerko stało się bezwartościowym. Ciało całe znacznie się zwiększyło, ogon tylko uległ skróceniu. Szczur piżmowy jest zwierzęciem roślinożernem, jada jednak czasami mięso ryb, w Europie zaś polubił ogromnie raki i poważnie zagraża stanowi raków w okolicy, w której się osiedlił. W Ameryce buduje on dwa rodzaje mieszkań: jedno jest to ogromna nora na wybrzeżu wody, rozgałęziona w liczne odnogi z otworami pod wodą i na lądzie. Dla lęgu grzebie tylko prostą norę z otworem pod wodą ukrytym. Drugim typem są budowle nawodne, podobne do takichże, wznoszonych

przez bobry; są to mieszkania zimowe. W Czechach szczury wznosiły w pierwszych latach swego pobytu i ten drugi rodzaj mieszkań, lecz wkrótce zaprzestały tego, zadowalając się norami w ziemi; tylko w okolicach, gdzie kopanie nor jest utrudnione, wznoszą jeszcze budowle nawodne. W Europie zwierzę to rozmnaża się silniej, aniżeli w swej ojczyźnie. Gdy w Ameryce młode legną się raz tylko do roku w ilości 3 – 6, w Europie trzykrotny pomiot stanowi minimum, przyczem często przybywa 9 – 12 młodych za każdym razem. Szczur piżmowy jest świetnym pływakiem i nurkiem. Pod wodą wytrzymać może do 15 minut bez odnawiania zapasu powietrza. W zimie, po pokryciu wód lodem, zwierzę nie wychodzi na ląd. Żywi się zapasami, przygotowanymi przez lato. Pod lodem swobodnie pływa, i gdy lód jest dostatecznie przezroczysty łatwo je można obserwować. Najciekawszym objawem życia zimowego jest bez wątpienia sposób robienia zapasów tlenu podczas podróży wodnej. W pewnych odstępach szczur pozostawia płynąc pod lodem, kule zużytego przez siebie powietrza; w zimnej i bogatej w tlen wodzie szybko następuje wymiana gazów między kulą a wodą, skutkiem czego powietrze zużyte znów staje się zdolnym do oddychania, służąc rzeczywiście szczurowi w drodze powrotnej. Dzięki temu, zwierzę odbywać może dość długie wycieczki pod lodem. O ile jednak kilka takich kul z jego drogi usuniemy, zwierzę ginie. Mimo piękności zwierzęcia w Czechach wypowiedziano mu walkę na całej linii. Rzeczywiście szczur piżmowy jest groźnym wrogiem rybactwa przez kopanie olbrzymich nor w groblach; zdarzały się już przypadki, że przez nory takie wszystkie wody ze stawów uchodziła. Nory prócz tego osłabiają groble, które przez wody burzowe łatwo mogą ulec zerwaniu, niszcząc całe gospodarstwo. To też obecnie walka ze szczurem piżmowym jest jedną z najaktualniejszych kwestyj dla rybactwa czeskiego, a, biorąc pod uwagę szybkość rozprzestrzeniania się zwierzęcia, być może niedługo nią się stanie i w krajach przyległych.

W.R. (Roszkowski) Nowy mieszkaniec Europy. *Wszechświat* 1914, 33, 31 (11 I)

Bezmózgowiec

L. Edinger i B. Fischer opisali poraz pierwszy obserwowany fakt życia ludzkiego bez wielkich półkul mózgowych. Mianowicie, sekcyja, dokonana na 3¼ letniemu dziecku ujawniła zupełną nieobecność całej części mózgu, nazywanej Neencephalon. Fizjologia знаła dotąd żaby, ptaki, a nawet psy pozbawione przednich półkul mózgowych. Zwierzęta te żyły dłuższy czas, a nawet, po przemienieniu wstrząsu pooperacyjnego, wykazywały wiele funkcji życiowych. Sławny pies Goltza naprzemian spał i czuwał, biegał w kółko, łaził po schodach nawet, znakomicie wydzieliał mocz i kał w normalnej pozycji ciała, wypróżniał kompletnie garnek z jedzeniem i t. p. Był jednak pozbawiony wzroku, węchu i słuchu. W przypadku ze zmiankowaniem wyżej dzieckiem, nie można było obserwować takiego bogactwa wyrazu życia.

Dziecko leżało bez ruchu w niby-śnie, ręce miało skulone i prawie nieruchome. Od drugiego roku życia zaczęło głośno krzyczeć. Do uspokojenia wystarczało przycisnąć głowę. Ten pouczający przypadek unaocznia ogromnie rozwiniętą zależność organizmu ludzkiego od wielkiego mózgu. Podczas, gdy niższe kręgowce mogą

wypełniać różne skomplikowane funkcje, człowiek, pozbawiony mózgu, jest czymś nadwyraz niedołężnym.

Wl. R. (Rogowski) Człowiek bez mózgu wielkiego. *Wszechświat* 1914, 33, 15 (4 I)

Geniusz średniowiecza – 700 lecie Rogera Bacona

Na posiedzeniu Akademii nauk w Paryżu w dniu 13 października r. z. przedstawiono komunikat, poświęcony ocenie działalności Rogera Bacona, a napisany (z okazji zbliżającej się 700 rocznicy urodzin) przez Franciszka Picaveta, który 20 lat życia poświęcił badaniom nad pismami największego z myślicieli średniowiecza.

Roger Bacon urodził się w roku 1214 w Ilchester w hrabstwie Somerset. Wstąpiwszy do klasztoru Franciszkanów, studiował w Paryżu i Oksfordzie, a następnie w uniwersytecie tego ostatniego miasta uczył matematyki i astronomii. Za olbrzymią swą wiedzę pozyskał przydomek Doctor mirabilis, ale zapal z jakim gromił swych braci zakonników za życie niemoralne, ściągając na niego prześladowania. Szczegóły tych prześladowań nie są bliżej znane, wiadomo tylko, że spędził 10 lat w więzieniu we Francji. Umarł w Oksfordzie w roku 1292. Pozostawił znaczną liczbę dzieł, z których najważniejsze są: *De secretis operibus artis et naturae et de nullitate magiae* – drukowane poraz pierwszy w Paryżu 1542 r. *Opus majus*, drukowane w Londynie w r. 1733, zawiera między innymi rozprawy: *De centrīs gravium*; *de ponderibus*; *de valore musicis*; *de cosmographia*; *de situ orbis*; *de arte experimentalī*; *de radiis solaribus*; *de coloribus per artem fiendis* i t. d. *Opus minus* i *Opus tertium* zawierają kilka rozpraw z dziedziny chemii i alchemii, które w części weszły w skład innych zbiorów, w części zaś ukazały się jako *Thesaurus chymicus*, Francofurti 1603 i 1620.

Bacon usiłował na długo przed Kartezjuszem zastosować matematykę do fizyki, „aby wyciągnąć z niej wytłumaczenie wszystkich rzeczy”. Jego optyka stoi wyżej od optyki Vitela (Ciolka), którego pisma komentował Kepler, zanim przystąpił do poszukiwań oryginalnych. Dwie części *Opus majus*, ogłoszone w roku 1614 przez Combacha, zostały zużytkowane przez współczesnych wraz z pracami Scheinera i Keplera. O Rogerze Baconie wspomina Kartezjusz, gdy rozprawia o dioptryce i o sposobach przedłużenia życia ludzkiego. Badania Bacona nad rozmnażaniem się gatunków mają związek z nowoczesnymi pracami z zakresu rozchodzenia się sił. Zbadawszy alchemię Bacona i jego współczesnych, Berthelot wykazał, że z końcem wieku XIII chemia znajdowała się na bardzo dobrej drodze. Jego pomysły w sprawie reformy kalendarza zostały urzeczywistnione dopiero w roku 1582, a stronicę, które dosłownie przepisał z dzieła Bacona Piotr d'Ailly, nie wymieniając zresztą autora, z pewnością nie pozostały bez wpływu na odkrycie Ameryki.

Roger Bacon posiada potężną wyobraźnię, która jak mawiał Claude Bernard, wynajduje idee kierownicze, służące do powiększania zasobu wiadomości naukowych oraz do pomnażania zastosowań praktycznych wielkiej doniosłości. Stąd pochodzą owe wynalazki, których większość Bacon przewidywał tylko i wyobrażał: proch armatni do ataku i obrony fortecy; przyrządy do pływania bez wiosel i do poruszania największych statków siłą jednego człowieka z prędkością większą od tej, jaką nadają im tłumy marynarzy; powozy bez zaprzęgu, toczące się

z prędkością niesłychaną; przyrządy do latania, pośród których siedziałby człowiek, nadając z pomocą sprężyny ruch skrzydłom sztucznym, uderzającym o powietrze na podobieństwo ptasich; inne znów przyrządy służące do pływania i pozostawiania pod wodą; mosty na rzekach bez słupów i filarów; moc powiększającą powierzchnię łamiącej, która doprowadzi do odkrycia mikroskopu; zużytkowanie zjawiska załamania w celu przybliżania przedmiotów, skąd wyłoni się teleskop; zwierciadła palące, które na długo przed Buffonem odtwarzają słynne wynalazki Archimedesza.

Cuvier i Pouchet, Humboldt, Jourdan i Hofer poznali dobrze, że Roger Bacon wierzył w potęgę przyrody i w potęgę człowieka, do której dołączył wszechmocne działanie Boga, i stwierdzili, że miał on zaufanie nieograniczone do obserwacji i do doświadczenia. Dla niego metoda doświadczalna rozciąga się od właściwej obserwacji, t. j. od cierpliwego a przewidującego poddania się przyrodzie, aż do doświadczenia, które stawia przyrodzie zapytania, aby wyrwać jej tajemnicę i poznać przyczynę. Doświadczenie jest panią umiejętności wraz ze zmysłami zewnętrznymi, z narzędziami, które powiększają ich sprawność w optyce, w astronomii i, być może, nawet w medycynie, łącznie z „powagą” albo raczej ze „świadectwem”, z rozumowaniem przez analogię, użytem do wytłumaczenia tęczy lub do wyszukiwania sposobów przedłużenia życia ludzkiego; z pracą licznych współpracowników w celu przygotowania tablic astronomicznych i ciągłego obserwowania przyrody, jak również w celu odczytywania dzieł łacińskich i greckich, hebrajskich, chaldejskich i arabskich, w których zamknięta została mądrość boska i ludzka. Ale powaga i rozumowanie przedstawiają dla Rogera Bacona wartość jedynie w zależności od doświadczenia. Ono to ma rozstrzygać w ostatniej instancji zarówno o twierdzeniach starożytnych, jak i o naszych własnych koncepcjach.

Tym sposobem Roger Bacon różni się głęboko od największych z pomiędzy współczesnych sobie umysłów: od Alberta Wielkiego, św. Tomasza z Akwinu, Wincenego de Beauvais, którzy gromadzą wiadomości, nabyte przez Greków, Arabów i Żydów lub tworzą syntezę tych wiadomości z chrześcijańskiego punktu widzenia. Roger Bacon chce sprawdzić ich wartość przez obserwację i doświadczenie i powiększać z dnia na dzień ich zasób, albowiem, podobnie jak Seneka, wierzy w postęp wiedzy ludzkiej. „Nasi potomkowie dziwić się będą naszemu zaślepieniu, a prostacy wiedzieć będą kiedyś to, czego my nie wiemy**”. Roger Bacon posiada więc w swem ręku narzędzie, które umożliwiło wszystkie zdobycze wiedzy nowożytnej. Pragnie on, podobnie jak badacze nowożytni, by z wiedzy o przyrodzie i człowieku wyciągano zastosowania praktyczne dla medycyny i astronomii, dla rolnictwa, przemysłu i handlu, dla wychowania, moralności i polityki. Nadto żąda, by egzegeci i teologowie studiowali nauki przyrodnicze, a to w celu utrzymania równoległego rozwoju wiedzy, religii i teologii.

S.B. (Bouffal) *W 700 rocznicę urodzin Rogera Bacona. Wszechświat* 1914, 33, 27 (II I)

Koronowani tanatofile

W roku 1912 ukazała się teza doktorska (Mersey P. R. *L'amour de la mort chez les Habsbourg. Contribution a la pathologie historique*. Paryż, 1912.), która rozpatruje

pewne zboczenia psychiczne u Habsburgów hiszpańskich, praca ciekawa zarówno ze względu na przedmiot, jak i na metodę badań, jako przykład poszukiwań historycznych w nauce o dziedziczności.

Rozprawa, którą chcę tutaj streścić, dotyczy dziwnych zboczeń psychicznych, występujących u potomstwa Joanny Szalonej, żony Filipa Pięknego kastylskiego – t. j. zaczynając od Karola V, kończąc zaś na ostatnim przedstawicielu hiszpańskiej linii Habsburgów, Karola II – zboczeniu, nazwanem przez autora, Merseya, tanatofilii – umiłowaniem śmierci.

Pierwsze oznaki tanatofilii spotykamy u Joanny Szalonej. Zauważmy w nawiasie, że była ona silnie dziedzicznie obciążona. Jeszcze za życia Filipa Pięknego miewa napady silnej melancholii, po śmierci zaś męża w r. 1506 rozwija się tanatofilia. Odwiedza z początku grób męża, każąc sobie za każdym razem otwierać trumnę, po pewnym czasie zabiera ciało i umieszcza w swych apartamentach na łożu. Gdy wreszcie udało się otoczeniu skłonić ją do pochowania Filipa w Grenadzie, odwozi ciało sama z wielką uroczystością, na każdym przystanku odprawiając nabożeństwa żałobne. Gdy w roku 1509 osiedla się w Tordesillas, sprowadza ciało Filipa i umieszcza w klasztorze Santa-Clara, który ze swych okien widzi. Gdy w roku 1518 miała Tordesillas opuścić – jeszcze i wtedy ciało miało z nią wędrować.

U syna Joanny, Karola V, widzimy wybitnie wykształcone zamilowanie do wszystkiego, co ma związek ze śmiercią, a właściwie mówiąc, z zewnętrznym wyrażeniem uczuć przez śmierć czyją spowodowanych. Nie omija żadnej sposobności, aby asystować na mszach żałobnych, od roku 1555 codziennie słucha aż dwu mszy. Zawsze chodzi w żałobie, nawet biorąc udział w wesolych uroczystościach dworskich. Chce ciało matki sprowadzić do klasztoru Yusta, w którym żywot pędził. Wreszcie ten fakt najbardziej uderzający – w ostatnich czasach zakwestionowany, którego jednak autentyczności dowodzą podniesione przez Merseya dokumenty – że wyprawia on sobie jeszcze za swego życia pogrzeb, w którym sam uczestniczy.

Syn jego, Filip II znów chodzi życie całe w żałobie; najulubieńszym tematem jego rozmów jest śmierć. Nie omija żadnej sposobności, aby uczestniczyć w jakimś pogrzebie lub nabożeństwie żałobnym. Wreszcie budowa Eskuryalu, olbrzymiego klasztoru, który miał być razem grobowcem dla Habsburgów, oraz ponure praktyki grzebania ich, zainaugurowane przez Filipa, świadczą również o stanie jego umysłu. Ostatnie lata życia spędza w Eskuryalu, z trumną w swym pokoju, ciągle rozmawiając o swej śmierci. Wreszcie ciekawe jest, że sam on ułożył szczegółowy rozkaz, dotyczący jego pogrzebu; świadczy to, że jeśli nie wyprawił sobie pogrzebu za życia, jak jego ojciec, to jednak myśl jego była nim często zajęta; przynajmniej w wizji przeżył on swój pogrzeb.

U jego syna i następcy, Filipa III, u którego oznaki degeneracji pod wieloma względami wzmogły się znacznie, tanatofilii nie widzimy. Lecz, rzecz ciekawa, żona jego, Małgorzata Austriacka, prawnuczka Joanny Szalonej, wykazuje tanatofilii w silnym stopniu rozwoju. Myśl jej jest ciągle zajęta śmiercią i o niej tylko rozmawia z zamilowaniem. Małgorzata również wydała instrukcje, dotyczące swego pogrzebu.

Filip IV obok różnych oznak psychicznej degeneracji, wykazuje tanatofilii. Kazał zrobić sobie trumnę już za życia

i kładł się w nią często, aby, jak mówił, zobaczyć, czy będzie dobrą. Przy nim wykończono ostatecznie Eskuryal, i on to w 1654 r. przeniósł doń ciała Habsburgów, opracowując sam wszystkie szczegóły tej uroczystości żałobnej. Każdą trumnę, przed umieszczeniem jej na miejscu, Filip kazał w swej obecności otwierać.

Ostatni i najbardziej zdegerowany potomek Habsburgów hiszpańskich – Karol II – obojętny był na wszystko na świecie prócz śmierci, o niej tylko myślał i mówił. Odwiedzał często Eskuryal, rozmyślając często nad trumnami swych przodków, każąc od czasu do czasu otwierać je sobie.

Czy ten rodzaj psychozy może być uważany za dziedziczny? Czy raczej występowania jej w kilku po sobie następujących pokoleniach nie należałoby przypisać bezpośredniemu wpływowi środowiska na każde pokolenie oddzielnie, środowiska czy to socjalnego, czy rodzinnego? Mersey twierdzi, że o wpływie pierwszego rodzaju mowy być nie może, gdyż o ileby tanatofilię była szerzej w owym czasie w Hiszpanii rozwiniętą, niewątpliwie ślady jej przedostałyby się do współczesnej literatury, czego jednak nie widzimy. Prędzej można przypuścić wpływ środowiska rodzinnego, lecz tu mamy dwa przykłady, które takie przypuszczenie obalają: wystąpienie tego rodzaju psychozy u Małgorzaty Austriackiej, o czym była wyżej mowa, i u Maryi Teresy, żony Franciszka I cesarza Niemiec; w tych dwu przypadkach mowy być nie może o wpływie rodzinnym linii hiszpańskiej. Mersey uznaje więc tanatofilię za cechę dziedziczną. W. Roszkowski *Dziedziczność psychozy. Wszechświat* 1914, 33, 50 (25 I)

Drapieżniki na plantacjach

Zdawaćby się mogło, że rośliny powinny być wolne od napaści ze strony zwierząt drapieżnych; okazuje się jednak, że bywają one nierzadko niszczone przez zwierzęta mięsożerne. Szakale np. często wyrządzają w Indyc szkody, przecinając zębami trzcinę cukrową. Dla odstraszania szakali krajowcy pokrywają pola błotem, czerpanem z kanałów miejskich, co ma stanowić skuteczny przeciwko nim środek. Też same szakale gdzieindziej znów napastują plantacje kukurydzy i szerzą w nich zniszczenie, łamią bowiem łodygi i pożerają dojrzałe kłosy. Wszelkie wysiłki w celu zabezpieczenia plantacji od napaści szakali zawiodły, i nawet gęste żywopłoty z roślin ciernistych nie stanowiły dostatecznej ochrony dla pól zagrożonych, tak, iż obecnie plantatorzy zmuszeni są posługiwać się strychniną. Wilki w preryach Ameryki północnej w braku pożywienia zwierzęcego pożerają najrozmaitsze owoce, jako to: winogrona, melony i t. p. Należący do lasz *Paradoxurus hermaphroditus* z Jawy zjada nie tylko najróżnorodniejsze owoce, jak np. ananasy, owoce rozmaitych palm i t. p., lecz ponad to niszczy jeszcze dotkliwie plantacje trzciny cukrowej, przegryza bowiem łądzbla pomiędzy węzłami, tak, iż słodki płyn spływa mu do nadstawionego pyska. Do niszczyli trzciny cukrowej można też jeszcze z pośród drapieżców zaliczyć żbika, który okazuje specjalne upodobanie w tym kierunku.

j.b. (Bornsteinowa) *Zwierzęta drapieżne jako niszczyli roślin. Wszechświat* 1914, 33, 127 (22 II)

Tragiczna ekspedycja

Wysokie bohaterstwo i samozaparcie się przebija z każdej stronicy dziennika podróży, pozostawionego

przez kapitana Scotta; dziennik ten został właśnie wydany w Londynie i opowiada ludzkości wstrząsającą tragedię bieguna południowego, skreśloną ręką głównego jej bohatera. „Żywioły są nam przeciwne”, pisał kapitan Scott w ostatnim liście, przesłanym do ojczyzny z Antarktydy. Każda prawie stronica dziennika świadczy o niesprzyjaniu okoliczności. Jakby urągając najstarszym przygotowaniom i najbardziej uzasadnionym obliczeniom, niepowodzenie i nieszczęście prześladowały wyprawę od samego początku. Podróż do Antarktydy była niezwykle burzliwa. Najniepomyślniejsza pogoda tamowała podróże przygotowawcze. Budowli składów przeszkadzała natura gruntu. Dla uzupełnienia nieszczęścia, 22 lutego nadeszła przerażająca wiadomość o wyprawie potężnego rywala, Amundsena, grożącej, że wyrwą z rąk podróżników angielskich palmę pierwszeństwa. Głębokie cienie zawisły odtąd nad wyprawą.

1 listopada Scott wyruszył w podróż ostateczną. Towarzyszyło mu czterech bohaterów: dr. Wilson, Bowers, kapitan Oates i Edgar Evans. „Najszykaradniejsze przeciwności” utrudniały drogę, wichury wyły, grunt był zły. Za każdym krokiem noga zapadała do miękkiego śniegu. „Beznadziejne uczucie wzmaga się w nas; z trudnością mu się sprzeciwiamy”, pisze Scott po miesiącu. Im bliższym stawał się gorąco upragniony cel podróży, tern częściej roztrząsano „zabijającą możliwość”, że „flaga norweska może wyprzedzić naszą”.

16 stycznia uczestnicy wyprawy wiedzieli już, że są zwyciężeni. „Najgorsze, lub prawie najgorsze nastąpiło”, notuje Scott w swym dzienniku, „około drugiej godziny marszu ostry wzrok Bowersa wykrył w oddali coś, co z początku wziął za kopiec z kamieni. Długo łamał sobie nad tern głowę i przyszedł w końcu do wniosku, że musi to być nasyp śnieżny. Po pół godzinie ujrzał czarną plamę. Wkrótce wiedzieliśmy już, że nie ma ona nic wspólnego ze śniegiem. Pomaszerowaliśmy naprzód i znaleźliśmy czarną flagę, przywiązaną do podstawy sani. W pobliżu widać było resztki obozu... Opowiedziało to nam całą historię. Norwegczycy wyprzedzili nas i podbili sobie bieguna. Jest to straszne rozczarowanie. Żałuję mych towarzyszy. Jutro musimy dotrzeć do bieguna, a potem wracać jaknajprędzej. Smutny będzie to powrót”.

„Owej nocy”, czytamy w dzienniku, „żaden z nas nie spał wiele. Odkrycie było zanadto przerażające”. Dalej Scott pisze: „Bieguna! Tak, lecz osiągnięty w warunkach całkiem odmiennych, niż myśmy się tego spodziewali. Przeżyliśmy dzień okropny. Wielki Boże! Straszne to miejsce. Podwójnie straszne dla nas, gdyż przebiliśmy się do niego bez nagrody pierwszego odkrycia... Lecz dalej, dalej do powrotu i rozpaczliwej walki! Czy wyjdziemy z niej zwycięsko?” Tu po raz pierwszy wypowiada Scott wątpliwość: czy będą mogli on i jego towarzysze przebyć po śniegu i lodzie, pełnych niebezpieczeństw, 850 mil, dzielących ich od bezpiecznego schroniska, w którym pozostawili swych przyjaciół. W pobliżu bieguna znaleziono norweski namiot, w którym leżało pismo Amundsena, zawierające prośbę o wręczenie listu królowi Haakonowi. Ponad namiotem powiewała flaga norweska. Scott i jego towarzysze oznaczyli położenie bieguna, ułożyli następnie kupę kamieni, zatknęli na niej flagę angielską i sfotografowali się wzajemnie. Wówczas odwrócili się od bieguna. „Odwróciliśmy się od gorąco upragnionego celu naszej dumy i leży przed nami 800 mil drogi przez lód i śnieg!”

18 stycznia odważni podróżnicy opuścili biegun i wkrótce znowu stali się igraszką niemiłosiernego losu. Zimno było przejmująco ostre. Szczególnie okropnie cierpiał przez to Oates. Evans także zdradzał pewną słabość. Palce i nos zaczynały mu odmarazać. 4 lutego spotkał wszystkich ciężki cios. Evans wpadł do szpary lodowca. Odniósł on wstrząśnienie mózgu i inne uszkodzenia. Był największą troską kapitana Scotta. Pierwszy, który zginął śmiercią bohatera!

14 lutego Scott pisze w dzienniku: „Stan Evansa wzbudza w nas obawę”. 16 notuje: „Evans jest, jak nam się zdaje, prawie obłąkany. Jest on zupełnie zmieniony, nie dawny, nieugięty, świadomy siebie samego”. 17 zapisał: „Tego okropnego dnia Evans pozostał w tyle”. Inni czekali na niego. Napróżno! Wówczas pośpieszyli z powrotem. „Pierwszy przybiegłem do biednego człowieka” pisze Scott. „Był on w stanie okropnym. Wygląd jego przeraził mnie. Leżał na kolanach, odzienie było w nieładzie, ręce nagie i odmarnięte. Oczy rzuciły dzikie spojrzenia. Gdym się go spytał, co mu było, odpowiedział cicho, iż nie wie, sądzi, że zemdlął. Przeniesiono go do namiotu, lecz nie odzyskał już przytomności i zmarł o wpół do drugiej w nocy”. „Jest to rzecz okropna”, pisze Scott, „stracić w ten sposób drogiego towarzysza. Jeżeli się jednak rozważy wszystko spokojnie, to się dojdzie do wniosku, że po straszliwych cierpieniach ubiegłego tygodnia lepszego końca być nie mogło”.

Śmierć Evansa była pierwszą oznaką agonii całej wyprawy. „Nie mamy żadnej wątpliwości co do tego, że się znajdujemy w położeniu dyabelnie krytycznym. Wybraliśmy dla odwrotu czas krytyczny i późna pora roku może stać się dla nas niebezpieczną”. Po kilku dniach przyszedł nowy ciężki cios. Zapasy oleju w najbliższym składzie okazały się daleko mniejsze, niż się spodziewano. Brakowało opał, mróz zaś ciągle się zwiększał. Położenie wyprawy było rozpaczliwe. Odważni podróżnicy patrzyli śmierci w oczy i pod datą 11 marca znajduje się w dzienniku wstrząsająca notatka:

„Rozkazałem Wilsonowi (lekarzowi) wydać mi środki, ażeby mógł zrobić koniec naszym męczarniom. Każdy z nas ma do tego prawo. Wilson nie miał nic do wyboru i tak podzielił między sobą naszą małą apteczkę. Każdy dostał 30 pastylek opium, u Wilsona zaś pozostała dla przechowania jeszcze tubka z morfiną”.

Po pięciu dniach Oates nie może iść dalej. Uprasza on innych, żeby porzucili go jednego i myśleli o swym ratunku. Lecz oni wiozą go dalej przez całe popołudnie. W nocy zrobiło mu się zupełnie niedobrze i wszyscy wiedzieli, że koniec jego jest bliski. Zrana się obudził, wichura szalała. On podniósł się. „Wyjdę na chwilę”, powiedział do towarzyszy. „Wówczas porwał się, wyszedł na burzę i – od tej chwili nie widzieliśmy go więcej”.

Następuje tu jedno z najbardziej wzruszających miejsc dziennika: „Przy tej sposobności chciałbym zaznaczyć, że wytrwaliśmy przy naszych chorych towarzyszach do samego końca. Co do Evansa, to samozachowanie wymagało od nas byśmy go porzucili. Nie mieliśmy pożywienia, on zaś był nieprzytomny. Lecz Opatrzność zabrała go miłosiernie z tego świata w krytycznej chwili. Umarł on śmiercią naturalną. Wiedzieliśmy natomiast, że biedny Oates sam szukał śmierci. Chociaż staraliśmy się powstrzymać go od tego, wiedzieliśmy jednak, że był to czyn odważnego człowieka i Anglika. Wszyscy mamy

nadzieję zdobyć się w naszej ostatniej chwili na takie samo męstwo i koniec nasz napewno nie jest daleki”. Rozpoczął się marsz ostatni. Wśród niewypowiedzianych trudności przebijali się trzej bohaterowie przez lody i 19 marca 1912 roku przybyli na miejsce, odległe tylko o 11 mil od „składu jednotonowego”, gdzie czekały na nich wielkie zapasy żywności, zapasy, których nie sądzono im było zakosztować. Raptownie wszczęła się straszliwa wichura. Wszelki marsz był niemożliwy i burza szalała całymi dniami, gdy tymczasem zmęczeni badacze, bez pokarmu, bez opał, siedzieli w kuczki jeden przy drugim. 22 i 23 go marca dziennik zawiera notatkę następującą:

„Wichura jest tak silna, jak jeszcze nigdy. Wilson i Bowers nie są w stanie wyruszyć w drogę. Jutro ostatnia szansa, niema więcej opał i zaledwie jedna czy dwie porcje żywności – musimy być bliżej końca. Zdecydowaliśmy się wlec do składu i porzucić tu wszystko”.

29 marca została zrobiona w dzienniku ostatnia notatka, którą Scott mimo to napisał pewną ręką: „Nie sądzę, iżbyśmy teraz mogli jeszcze mieć nadzieję na ratunek. Lecz wytrwamy do końca jeden przy drugim. Słabniemy i koniec nie może być daleki. Szkoda, lecz nie mogę więcej pisać. Na miłość Boską! Zaopiekujcie się naszymi rodzinami!” W ostatnich dniach życia Scott znalazł jeszcze siły do napisania listów pożegnalnych. Pociesza on matkę d-ra Wilsona co do śmierci jej syna. Najbardziej wzruszający jest jednak list, zaadresowany do znakomitego pisarza sira J. M. Barriego, w którym Scott poleca opiece tego ostatniego swoje żonę i swego syna:

„W nadziei, że list ten zostanie znaleziony i oddany panu, piszę do pana kilka słów pożegnania. Proszę pana pomódz mojej wdowie i memu małemu, pańskiemu synowi chrześtnemu... Żegnaj pana! Końca wcale się nie boję. Przykro mi jest jednak wyrzec się skromnych uciech, o których marzyłem na przyszłość podczas długich marszów. Być może, nie jestem wielkim odkrywcą. Napewno jednak odbyliśmy największy marsz, jaki kiedykolwiek był zrobiony, i byliśmy bardzo bliscy powodzenia. Bądź zdrow, mój drogi przyjacielu... Jako umierający upraszam pana, abyś był dobrym dla mojej żony i mego dziecka. Opiekuj się pan moim chłopcem, daj mu możliwość pójść w życiu naprzód, jeżeli rząd nie zechce tego uczynić. W nim musi być dobry zarodek”.

W liście do żony Scott pisze: „Umieram w zgodzie ze sobą i światem. Umieram bez strachu”. Dalej zaś: „Postanowiliśmy nie targać się na swe życie i walczyć do ostatka”. Ostatnią jego myślą była myśl o synie. Jego szczęście, jego przyszłość poruszają go: „Wzbudź w nim zamiłowanie do nauk przyrodniczych, jeżeli możesz”, zaklina on swą żonę. „Są one lepsze od zabaw. Chroń go przed lenistwem i opieszałością. Zrób z niego człowieka, dążącego naprzód”.

Bohaterów znaleziono po ośmiu miesiącach. Wilson i Bowers leżeli w namiocie w swych workach sypialnych i mieli zupełnie wygląd śpiących. Scott ostatni wyzionął ducha. Pozostawiono bohaterów tam, gdzie poświęcili oni swe życie dla wielkiej sprawy.

Jan Oziębłowski. Tragedya bohaterów bieguna południowego *Wszechświat* 1914, 33, 43 (18 I)

MAZURY ZZA SZYB SAMOCHODU

Maria Olszowska (Mragowo)

W sezonie letnim na drogach panuje wakacyjny ruch. Podróżujemy w różne strony, aby odpocząć od pracy i wielkomiejskiego zgiełku. Jadąc na wybrzeże, warto zmienić zaplanowaną trasę i „po drodze” przejechać przez krainę jezior. Jeśli ktoś się spieszy, nawet nie musi wysiadać ze swojego wehikułu, bo i tak zza szyby zobaczy dawne i współczesne Mazury w ich krajobrazie i architekturze. Mazury przez wielu utożsamiane są błędnie z całym obszarem Polski północno-wschodniej. Tymczasem jest to niewielki obszar na południu dawnych Prus Wschodnich, gdzie w przeszłości sięgało osadnictwo mazowieckie (Ryc. 1).



Krainy historyczne województwa warmińsko-mazurskiego

Ryc. 1. Obszar Mazur.

Mazury witają zmotoryzowanego turystę pięknymi przydrożnymi alejami drzew (Ryc. 2). Drogi są tu wąskie, bywają kręte, malowniczo wplecione między morenowe pagórki, pola usiane setkami głazów oraz liczne jeziora, które pojawiać się będą po obu stronach drogi (Ryc. 3). To charakterystyczny rys mazurskiego krajobrazu. Trzeba koniecznie rozejrzeć się za Kłobukiem, bo ten demon lubi chronić się w przydrożnych,



Ryc. 2. Wjazd na Mazury. Fot. M. Olszowska.

dziuplastych drzewach, czyniąc przeróżne psoty. To duch z mazurskich i warmińskich bają, opiekun człowieka i przyrody. Utożsamiany ze zmokłym czarnym kogutem lub czarnym diabłem. Jeśli się go dobrze traktuje, jest życzliwy ludziom. Zagubionym pomoże odnaleźć drogę. Nie przeszkodzi też w podziwianiu zza szyby samochodu kolorowej mozaiki lasów i łąk, najpiękniejszych wiosną i latem.



Ryc. 3. Krajobraz jezior i pagórków. Fot. M. Olszowska.

Drogi wiodą przez typowo rolniczy krajobraz. W lecie szczególnie pięknie wyglądają żółte pola rzepaku, nazywanego mazurskim złotem (Ryc. 4). Malowniczy mazurski pejzaż podkreślają swoją obecnością czerwone maki polne, błękitne chabry bławatki pomieszczone z bielą rumianów polnych. Podziw każdego wzbudzą żerujące na podmokłych polach dostojne i eleganckie żurawie (Ryc. 5). Ptaki te kojarzą się nam z wiernością, mądrością, czujnością oraz długowiecznością.



Ryc. 4. Malownicze pola rzepaku. Fot. M. Olszowska.

Dla tego gatunku charakterystyczna jest czerwona „czapeczka” na szczycie głowy i zwisający z tyłu ciała ozdobny pióropusz, utworzony przez wyrastające najbliżej nasady skrzydeł lotki trzeciorzędowe. Czasem przez drogę przebiegną sarny (ekotyp polne) i zatrzymają się na przydrożnych polach. Sarny te nie

są tak płochliwe jak sarny leśne. Gdy dostrzegą zmianę w otoczeniu, gdy zatrzymamy samochód, natychmiast zastygną w bezruchu i zanim znikną z pola widzenia, będą najpierw obserwować nasze zachowanie (Ryc. 6).



Ryc. 5. Na podmokłych polach gromadzą się żurawie. Fot. M. Olszowska.

Za szybą samochodu mogą pojawiać się samotne, niewysokie ziemne „górkę” zupełnie nie pasujące do krajobrazu (Ryc. 7). W odległej przeszłości owe usypane ziemne kopce pełniły ważne funkcje w życiu dawnych pogańskich pruskich plemion Galindów, Jaćwingów i Bartów, które zamieszkiwały mazurską ziemię przed 1200 rokiem. „Świnte Góry” to pozostałości grodzisk tych plemion w postaci ziemnych stożków, kopców lub nasypów, których na Pojezierzu Mazurskim do-



Ryc. 6. Sarny polne na przydrożnej łące. Fot. M. Olszowska.

liczono się około sześciuset. Archeologiczne badania wskazują, że w takich miejscach znajdowały się kiedyś wartownie, zamki z umocnieniami albo dwory plemiennych arystokratów. Niektóre duże grodziska były dodatkowo otoczone usypanymi obronnymi wałami. Wartownie spełniały funkcje obserwacyjne, zamki dawały schronienie oraz możliwość obrony przed atakami Krzyżaków. Z tych powodów grodziska budowane były głównie na przesmykach nad jeziorami i na trudno dostępnych półwyspach wśród bagien i lasów. Badania grodzisk umożliwiły poznanie codziennego życia mieszkańców, ich zwyczajów i wierzeń.

Na trasie przejazdu nie zobaczymy wielkich aglomeracji miejskich, tylko niewielkie miasta i wioski,

jakby wklejone pomiędzy pagórki, zagajniki, jeziora i leśne kompleksy. Istnieją wsie, w których zachowało się dawne budownictwo drewniane. Zabytkową architekturę zobaczyć można we wsiach Krutyń, Ukta, Wojnowo, Gałkowo, Onufryjowo, Osiniak czy Kadzidłowo (Ryc. 8). Te wsie założyli rosyjscy staroobrzędowcy, którzy pojawili się w Prusach Wschodnich na początku XIX wieku, uciekając przed prześladowaniami ze strony prawosławnej Rosji.



Ryc. 7. Pozostałości tajemniczego średniowiecznego grodziska. Wysembork. Fot. M. Olszowska.

Osadnicy najczęściej budowali domy drewniane, później murowane wzorowane na mazurskiej zabudowie. Do budowy zawsze wykorzystywano naturalne surowce, takie jak kamień polny czy drewno. Niewielkie domki parterowe z czerwonym dachem charakteryzuje symetria, dwuspadowy dach, dzielone okna z ozdobnymi okiennicami, niekiedy ozdobne ganki lub facjaty. Budowane wsie najczęściej miały charakter „ulicówek” zakładanych wzdłuż drogi. Przestrzeń między drogą a domem zajmowały ogródki kwiatowe z malwami, łubinami, niezapominajkami, krzewami bzów lilaków i jaśminów. W Prusach Wschodnich sadzono ligustr. Ten zimotrwały krzew poszukiwany był przez zakochanych, bo odnaleziony wróżył młodym szczęśliwą i długotrwałą miłość.



Ryc. 8. Drewniany mazurski dom. Wojnowo. Fot. M. Olszowska.

Jeziora odgrywały w życiu mieszkańców ważną rolę. Miały głównie znaczenie strategiczne, ponieważ stanowiły drogi wodne łączące różne miejscowości. Dziś nie spełniają już tej roli, ale umożliwiają uprawianie sportów wodnych i jak dawniej dostarczają ryb. Niemal przy każdej chacie gnieździły się bociany. Bocianie gniazda w gospodarstwie wiejskim nadal są symbolem szczęścia, bo wierzy się, że bociany chronią domostwa przed wszelkimi klęskami. Mazury są ich ojczyzną. My lubimy bociany, a one lubią nas. Budują swoje gniazda na dachach stodół, domostw i na słupach telegraficznych. Pastwiska użytkowane ekstensywnie są ulubionym miejscem ich żerowania. Między pasącymi się łaciatymi krowami powoli brodzią bociany (Ryc. 9). Jesienią na polach uprawnych można jeszcze dzisiaj zobaczyć konia zaprzęgniętego do „zabytkowego” pługa, za którym idzie oracz, zaś wiosną konny siewnik. Po świeżo zaoranym polu przemieszczają się bociany, stada wrzeszczących mew śmieszek, a nawet żurawie. Wszystkie bowiem liczą na posiłek bez wysiłku. W taki pejzaż mazurskich pól pięknie wkomponowane są domostwa z czerwonymi dachówkami.



Ryc. 9. Bocian żeruje na pastwisku. Fot. M. Olszowska.

Mazurskie miasteczka mają zwykle zwartą zabudowę z atrakcyjnymi architektonicznie budowlami. Na przykład malownicza zabudowa niewielkiego mrągowskiego rynku obejmuje kolorowe pruskie dziewiętnastowieczne kamieniczki. Między innymi piękną kamieniczkę z zabytkową apteką „Pod orłem” z 1819 roku czy synagogę, która obecnie pełni rolę cerkwi prawosławnej. Mrągowski rabin zamieszkiwał kopulastą wieżyczkę w narożnej kamienicy przy skwerze przed Ratuszem (Ryc. 10). Dalej od centrum pomiędzy zabytkowymi budynkami stoją zbudowane po II wojnie „blokowiska” szpecące architekturę. Obecnie przy budowie nowych obiektów przywiązuje się większą wagę do zgodności architektonicznych stylów.

Mazury kojarzą się z żeglarstwem i spływem rzeką Krutynią. Warto choćby przejechać przez stolicę żeglarstwa – Mikołajki (Nikolaiken). Niezwykle

urokliwe miasteczko założone zostało w 1444 roku. W sezonie letnim jest bardzo zatłoczone. Wjeżdżając do Mikołajek od strony Olsztyna i Mrągowa trzeba



Ryc. 10. Zabytkowe kamieniczki. Mrągowo. Fot. M. Olszowska.

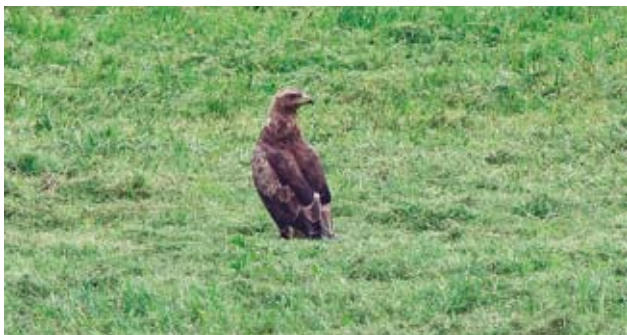
przejechać przez most drogowy łączący dwa brzegi jeziora Mikołajskiego. Stąd można już zobaczyć jachty z rozpiętymi na wietrze żaglami (Ryc. 11). Nie ma już dawnego portu i jego „żeglarskiej” atmosfery, a w dzisiejszym ekskluzywnym, na turystów czekają duże motorówki, które można wypożyczyć. Wielkie wycieczkowe statki zapraszają na rejsy po jeziorach. W restauracyjkach portowych można zjeść przepyszna smażoną sielawę i mało znane stynki.



Ryc. 11. Jezioro Mikołajskie w sezonie żeglarskim. Fot. M. Olszowska.

Warto zwrócić uwagę na mijane łąki, bo na nich bywają duże ptaki drapieżne. Aby je spokojnie obserwować, należy zwolnić i nie wysiadać z samochodu. Ptakiem poszukującym tutaj gryzoni może być orlik krzykliwy (*Clanga pomarina*) należący do ptasiej arystokracji, gatunek objęty Dyrektywą Siedliskową UE. Jest ciemnobrązowy, a jego pokrywy skrzydłowe

mają wyraźne rozjaśnienia, podobnie jak sterówki. Na głowie od strony potylicy również widoczne są jasne pióra (Ryc. 12). Częstym obrazem mazurskiego nieba są stada czajek (*Vanellus vanellus*). To niesamowity widok, bo stada mogą liczyć nawet kilkaset



Ryc. 12. Orlik krzykliwy na łące. Fot. M. Olszowska.

osobników (Ryc. 13). Białą brzuch każdego z ptaków wyraźnie kontrastuje z ciemnymi skrzydłami, od spodu białymi z czarnym brzegiem. W locie u ptaków widać czarny pas przedkończowy na białym ogonie i białe zakończenia skrajnych lotek pierwszorzędowych. Ptaki tak zginają skrzydła, że od tyłu wydają jak litera „M”. Naukowa (łacińska) nazwa czajki pochodzi od wiejadła, przyrządu służącego do oddzielenia wymłóconego ziarna zbóż od plew. Wiejadło miało kształt kosza, którym rolnik intensywnie machał i podrzucał zawartość w górę. Ciężkie ziarna spadały na ziemię, natomiast lekkie plewy były wywiewane przez wiatr. Samce czajek popisując się w okresie toków wykonują powietrzne akrobacje oraz zamaszyste ruchy przypominające ruchy pracującego rolnika. Czajki podlegają ścisłej ochronie, ponieważ stają się niestety ginącym elementem otwartego wiejskiego krajobrazu.



Ryc. 13. Odlot czajek. Fot. M. Olszowska.

W małomiasteczkowym pejzażu odnaleźć można cenne dzieła sztuki sakralnej. Kto przejeżdżałby przez Kętrzyn – krainę plemienia Bartów, zobaczy XIV-wieczną Kolegiatę Św. Jerzego. To najlepiej zachowany kościół obronny na Mazurach. Został zbudowany w miejscu dawnej warowni, która strzegła pobliskiego krzyżackiego zamku. Od 1999 roku Kolegiata ma godność Bazyliki Mniejszej (Ryc. 14).

Komu przyjdzie przejechać przez najbardziej wysunięte na wschód Garbate Mazury nazywane Krainą Łowców Przygód (okolice Olecka i Gołdapi) to w miejscowości Bolcie znajdzie się w pobliżu granicznego Trójstyku. Zbiegają się tu granice trzech państw: Polski, Litwy i Federacji Rosyjskiej (rosyjskiego obwodu kaliningradzkiego). Informuje o tym walcowaty postument, którego ostry wierzchołek wyznacza dokładnie styk granic tych państw. Postument otoczony jest kręgiem z trzema liniami, oznaczającymi trzy granice. W związku z wejściem Polski i Litwy do strefy Schengen można spokojnie przejść na stronę litewską i powędrować nad Jezioro Wisztynieckie. Nie można jednak przekroczyć granicy z Federacją Rosyjską. W miejscu Trójstyku przebiega też administracyjna granica pomiędzy województwem podlaskim i warmińsko-mazurskim.



Ryc. 14. Bazylika Kolegiacka. Kętrzyn. Fot. M. Olszowska.

Kto przyjedzie na Mazury poza letnim sezonem zobaczy inny pejzaż. Gdy zima sygnie śniegiem, zniweluje nierówności terenu i pobieli krajobraz na długie miesiące. Na skutych lodem jeziorach śmigać będą kolorowe żagle zmagających się z wiatrem bojerowców, iceboardowców i latawce snowkiterów.

Przejazd przez Mazury niezależnie od pory roku z pewnością zakończy się sporą liczbą dodatkowych kilometrów na liczniku samochodu i obrazami zapisanymi na karcie pamięci aparatu fotograficznego. Znajdą się tacy, którym wyglądanie przez szyby samochodu nie wystarczy. Ciekawi otaczającego świata zechcą go zgłębiać, a wtedy trzeba się będzie jednak zatrzymywać i skusić się na mazurską przygodę. Zapomnieć o wielkomiejskiej, zatłoczonej przestrzeni i bez pośpiechu wśród śpiewu ptaków i szumu nadbrzeżnych trzcin powędrować po krainie jezior, krainie, w której na każdym kroku spotkać można żeliwne pordzewiałe krzyże starych ewangelickich cmentarzy oraz złocące się rzepakowe wzgórza poprzetykane czerwonymi dachami gospodarstw, krainie malowanej barwami lasów, łąk i gęstymi mgłami ciągnącymi rankiem znad jezior.

LISTOPADOWE GÓRY ŚWIĘTOKRZYSKIE

Maria Olszowska (Mragowo)

Wszystkie polskie góry są piękne i w sezonie turystycznym tłumnie odwiedzane przez miłośników górskich wędrówek zafascynowanych ich urodą. W ubiegłym roku dane mi było wyjechać w góry dopiero późną jesienią, w listopadzie. Obawiałam się nadejścia zimy, bo mogłaby mi pokrzyżować plany. Zresztą w tym okresie nie byłoby to wielką niespodzianką. Wybrałam Góry Świętokrzyskie, bo od dawna w nich nie byłam. Nie są wysokie, można po nich spokojnie wędrować i zdążyć zejść przed szybko zapadającym zmrokiem. Nie oczekiwałam rewelacyjnych obserwacji przyrody ożywionej, bo natura o tej porze roku jest już przygotowana do zimy. Mogłam jednak podziwiać unikatowe gołoborza z zimozielonymi jodłami, których mi brakuje w mazurskim krajobrazie. Wjeżdżając do Bodzentyna moją uwagę skupiły malownicze jesienne pola uprawne u podnóża Łysogór (Ryc. 1).



Ryc. 1. Jesienne pola u podnóża Łysogór. Fot. M. Olszowska.

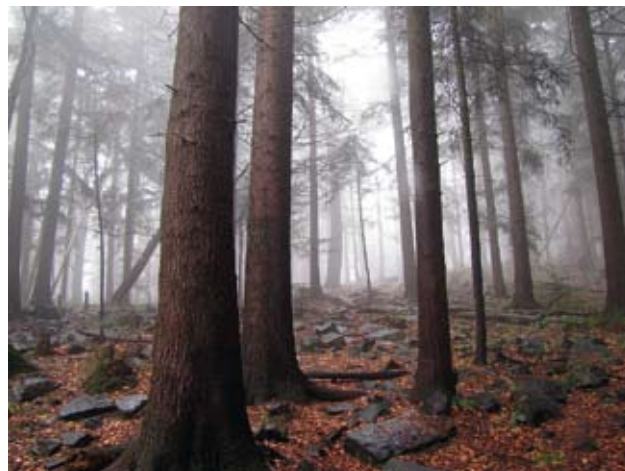
Góry Świętokrzyskie to stare i niskie góry. Znajdują się tu skały z okresów geologicznych od kambru do czwartorzędu. Sercem Gór Świętokrzyskich i Świętokrzyskiego Parku Narodowego są Łysogóry z najwyższymi wzniesieniami: Łysicą (612 m n.p.m.) i Łysą Górą zwaną Świętym Krzyżem (595 m n.p.m.), które są obszarami ochrony ścisłej. Grzbiet Łysogór porasta piękny bór jodłowo-bukowy (Puszcza Jodłowa). Nie na darmo zachwycił się nim Stefan Żeromski. Pod szczytami obu wzgórz występują odsłonięte potężne złomowiska skalne czyli gołoborza. To gołoborzom pasmo zawdzięcza swoją „łysą” nazwę. Po północnej stronie Łysogór gołoborza występują na trzech poziomach, zaś po stronie południowej na dwóch. Te malownicze skalne rumowiska są efektem mechanicznego wietrzenia mrozowego piaskowców kwarcytowych podczas ostatniego zlodowacenia.

W wyniku wahań temperatury wokół 0°C woda zamarzając w skalnych szczelinach rozsadzała skały na ostre bloki. Obraz Łysogór jako miejsc tajemniczych potęguje fakt, iż wędrując po tych górach stawiamy stopy na skamieniałym, pokruszonym dnie morza sprzed 500 milionów lat.

Zdecydowałam się na dwudniowy pobyt w Górach Świętokrzyskich. W pierwszym dniu zaraz po przyjeździe z Warszawy do miejscowości Święta Katarzyna zamierzałam wejść na Łysicę i zejść tym samym szlakiem, w drugim dniu z Huty Szklanej wejść na Święty Krzyż i popołudniu zwiedzić Muzeum Archeologiczne i Rezerwat „Krzemionki” w Ostrowcu Świętokrzyskim.

Łysogóry przywitały mnie deszczem, mgłą i przenikliwym chłodem, ale nie odstraszyły.

Idąc czerwonym szlakiem wiodącym na szczyt Łysicy, trzeba było cały czas ostrożnie się poruszać po mokrym i śliskim kamienistym szlaku (Ryc. 2). Im bliżej było do szczytu, tym pod butami pojawiało się coraz więcej kamieni piaskowca kwarcytowego o większych gabarytach (Ryc. 3). Droga usłana była opadłymi, mokrymi liśćmi buka, torebkami z bukowych orzeszków oraz mnóstwem łusek nasiennych z jodłowych szyszek. Można się było potknąć o częściowo wystające z podłoża potężne korzenie buków. Jodła pospolita (*Abies alba*) tworzy z bukami zwyczajnymi (*Fagus sylvatica*) przepiękne lasy o znacznie zacienionym dnie. To żywiczne drzewo jest wrażliwe na zanie-



Ryc. 2. Jodły na szlaku na Łysicę. Fot. M. Olszowska.

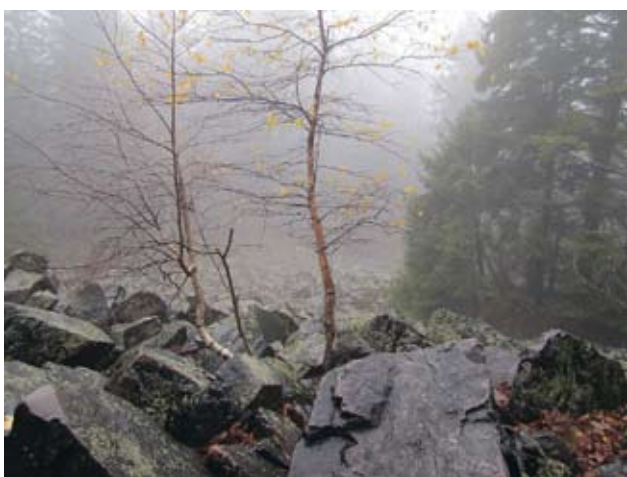
czyszczenia powietrza i preferuje, podobnie jak buk, wilgotny i łagodny klimat. Kora młodej jodły jest jasno-popielata, gładka a starej popękana na tarczowate płytki. Jej igły od spodu posiadają dwie

linie aparatów szparkowych pokryte białymi paskami woskowego nalotu, a szyszki żeńskie zawsze „stoją” pionowo na gałązkach i po dojrzeniu nasion się rozpadają. Na drzewie pozostają jedynie osie kwiatostanów. Buk zwyczajny łatwo można rozpoznać, nawet



Ryc. 3. Blisko szczytu Łysicy. Fot. M. Olszowska.

gdy nie ma liści, posiada bowiem korę cienką, lśniąco, gładką, popielato-szarą, która z wiekiem staje się bardziej szorstka, ale nigdy nie pęka. Owocami buka są brązowe orzeszki z owłosioną, zdrewniałą torebką. Rozpadają się na drzewie. Pod szczytem Łysicy znajduje się niewielkie gołoborze (Ryc. 4), które zajmuje



Ryc. 4. Fragment gołoborza pod szczytem Łysicy. Fot. M. Olszowska.

odkryty teren i jest wspinałą ozdobą tej góry. Sam szczyt Łysicy utonął w gęstej mgle (Ryc. 5). Padający deszcz dodatkowo ograniczał widoczność. Robiło się coraz ciemniej, coraz bardziej ponuro i groźnie. W tej scenerii poczułam się nieswojo...

Następnego dnia wprawdzie nie padało, ale nadal było mglisto. Wiejący dość silny wiatr potęgował odczucie zimna. Na Świętym Krzyżu zabytkowy klasztor pobenedyktynskich mnichów (dzisiaj są tu Misjonarze Oblaci M.N) był w remoncie, w znacznej

części zasłonięty rusztowaniami i tylko we fragmentach dostępny dla turystów (Ryc. 6). Opactwo Benedyktynów założył Bolesław Chrobry w 1006 roku, zaś Bolesław Krzywousty ufundował klasztor i kościół, w którym do dziś przechowywane są relikwie



Ryc. 5. Szczyt Łysicy we mgle. Fot. M. Olszowska.

świętego drzewa, na którym miał umrzeć Chrystus. Obecna świątynia Św. Trójcy powstała na przełomie XVIII i XIX w. W klasztornych zabudowaniach znajduje się Muzeum Misyjne prowadzone przez Oblatów N.M.P. W średniowieczu na Świętym Krzyżu znajdował się ośrodek pogańskiego kultu religijnego Słowian. W Krypcie Oleśnickich leżą zmumifikowane zwłoki benedyktynów, powstańca styczniowego



Ryc. 6. Fragment zabudowań Opactwa Benedyktynów. Święty Krzyż. Fot. M. Olszowska.

z 1863 roku oraz domniemane szczątki Jeremiego Korybuta Wiśniowieckiego. Najnowsze badania wykazały, że nie są to zwłoki księcia. W ubiegłym roku papież Benedykt XVI zdecydował o nadaniu kościołowi tytułu Bazyliki Mniejszej. Zwiedziłam Muzeum Przyrodniczo-Leśne Świętokrzyskiego Parku Narodowego, które mieści się w jednym z klasztornych skrzydeł. Od 2010 roku można tu zwiedzać nowoczesną multimedialną ekspozycję, prezentującą zarówno

walory świętokrzyskiej przyrody ożywionej jak i nieożywionej. Około 50 m poniżej zabudowań opactwa znajduje się największa przyrodnicza atrakcja Gór Świętokrzyskich – wielkie gołoborze (Ryc. 7). Prowadzą do niego schody, kończące się

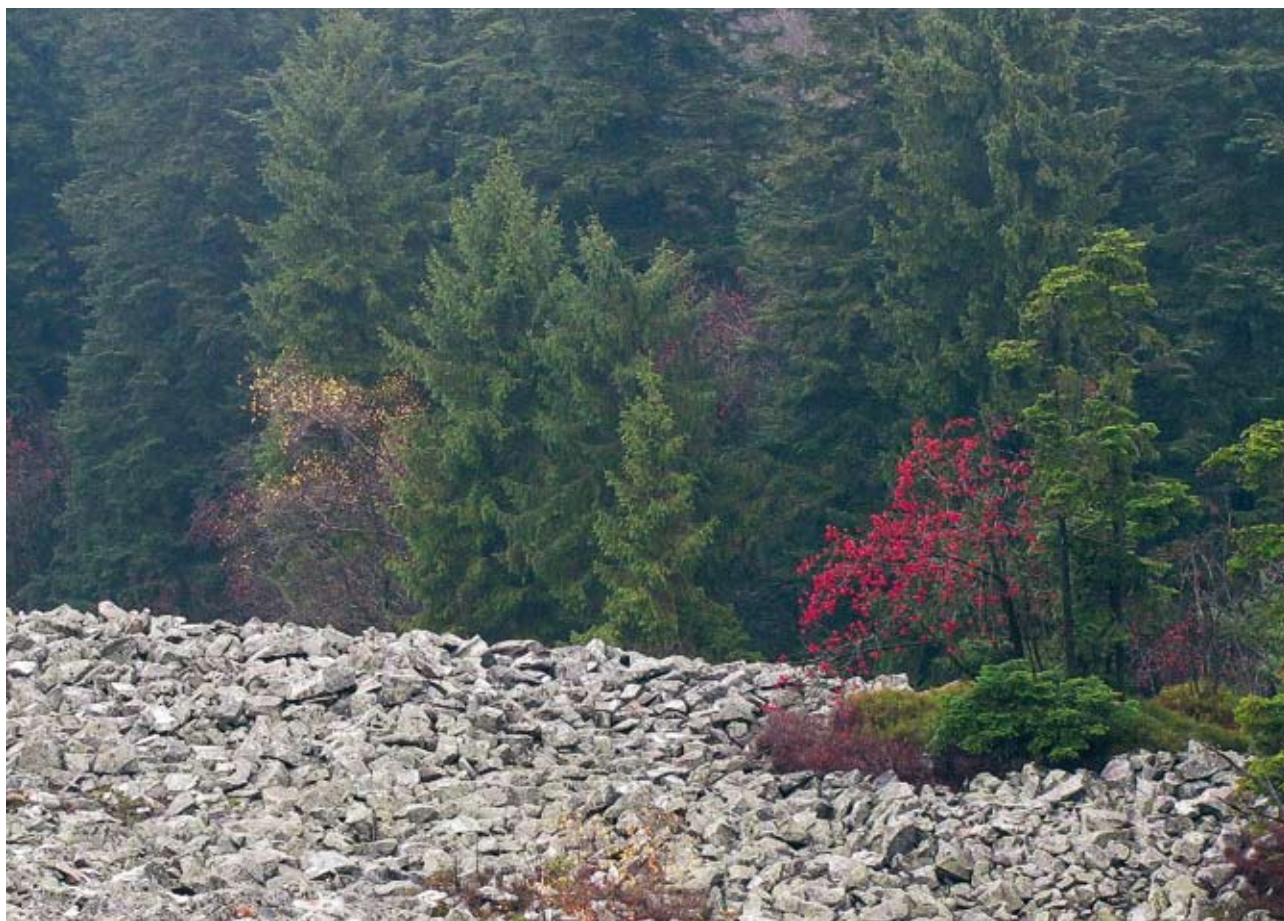


Ryc. 7. Wielkie gołoborze. Fot. M. Olszowska.

i brzoza. Korzenie jarzębiny, poszukując mineralnego podłoża, wnikają w szczeliny pomiędzy głazami zasiedlając rumowisko. Za jarzębiną w głąb gołoborza wkraczają pozostałe drzewa zespołu, zagarniając dla siebie coraz większe jego połacie. Miałam szczęście,



Ryc. 8. Obrzeże gołoborza. W tle jarzębiny i jodły. Fot. M. Olszowska.



Ryc. 9. Fragment zespołu jarzębiny świętokrzyskiej. Fot. M. Olszowska.

platformą widokową. To rumowisko skalne zrobiło na mnie ogromne wrażenie, podobnie jak mniejsze na Łysicy. Na obrzeżu gołoborza wykształcił się roślinny zespół jarzębiny świętokrzyskiej (*Sorbetum sanctae-crucianum*). Obok przewodniego gatunku tworzą go jodła, buk, świerk, jawor

bo na kilkanaście minut mgła zrzędała. Mogłam spokojnie patrzeć i podziwiać ten cud natury... W trakcie swoich rozmyślań i obserwacji drzew zauważyłam gile. Przyleciały nagle i przysiadły na szczycie jednej z bezlistnych gałęzi (Ryc. 10). Porozglądały się i odleciały. Choć czas mojego pobytu na Łysej Górze

dobiegał końca, ciągle jeszcze patrzyłam na skalne złomowisko. Zaczynałam już odczuwać dreszczyk czekających mnie emocji. Miałam za parę godzin znaleźć się w zamierzchłych czasach neolitu...



Ryc. 10. Gile nad gołoborzem. Fot. M. Olszowska.

Góry Świętokrzyskie to nie tylko piękne gołoborza Łysogór z Puszcą Jodłową, to również kraina pradawnego górnictwa. Na tym terenie wydobywano krzemienie, rudy żelaza, miedź, ołów oraz wapień. Krzemienie obrabiano, rudy żelaza przetapiano w dymarkach. Wybrałam się do Ostrowca Świętokrzyskiego na Sudół do Muzeum Archeologicznego i Rezerwatu „Krzemionki”. Ten świetnie urządzony, nowoczesny kompleks otwarto w 2011 roku. Są



Ryc. 11. Autograf górnik z neolitu. Fot. M. Olszowska.

w nim prezentowane neolityczne kopalnie krzemienia pasiastego sprzed 5000 lat, odkryte dopiero na początku XX w. To jeden z najcenniejszych światowych zabytków pradziejowego górnictwa. Na polu eksploatacyjnym mającym powierzchnię 78 ha znajdują się kopalnie (jest ich około 4 tysięcy), zachowane wyrobiska, hałdy górnicze i zagłębienia poszybowe. Wydobywany tutaj piękny krzemień pasiasty i czekoladowy używano do wyrobu gładzonych ostrzy siekier. Trasa turystyczna prezentuje wnętrza zabytkowych kopalń, rekonstrukcje górniczych

obozowisk, pracowni obróbki krzemienia oraz osady ludzi z młodszej epoki kamienia. Zwiedzając neolityczną kopalnię można wyobrazić sobie pracę ówczesnych górników, podziwiać naskalne rysunki wykonane przez nich węglem drzewnym z używanych łuczyw. Na jednej ze ścian wapiennych znajduje się „autograf” człowieka z neolitu, który stał się logo tego kompleksu (Ryc. 11). Zachwyciły mnie liczne krzemienie pasiaste wystające z wapiennych ścian kopalni (Ryc. 12). W „Krzemionkach” nadal trwają badania naukowe. Ich efekty można oglądać w muzeum. W jego czterech przestronnych wystawienniczych salach zgromadzono najpiękniejsze okazy krzemienia pasiastego i czekoladowego oraz skamieniałe organizmy.

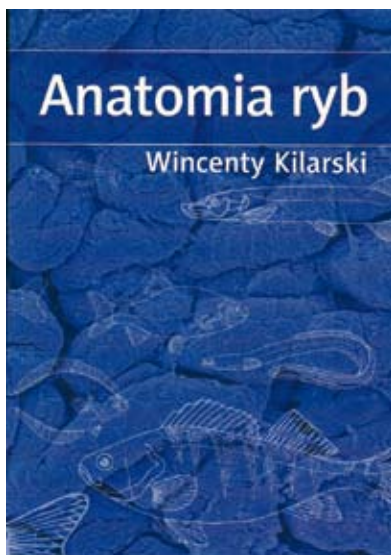
Żegnając się z Górami Świętokrzyskimi uświadomiłam sobie, że przebywałam w niewielkiej, choć naj-



Ryc. 12. Krzemienie pasiaste w ścianach neolitycznej kopalni. Fot. M. Olszowska.

piękniejszej ich części, w niedocenianym przez turystów klejnocie skarbcza natury. Do dziś czuję niedosyt. Przejsie całym grzbietem Łysogór zostawiłam sobie na bardziej sprzyjającą porę roku, umożliwiającą wielogodzinne wędrówki bez czasowej presji i obserwacje przyrody w pełnym rozkwicie. Ta legendarna kraina czarownic, pradawnych górników, benedyktyńskich mnichów oraz pogańskich kapłanów zauroczyła mnie bardziej niż kiedyś. Urzekła krajobrazem pogrążonym w deszczu i we mgle pełnym tajemniczej grozy i piękna. W tym pejzażu zabrakło mi tylko przepięknych czerwono-złotych liści na bukowych drzewach...

Kilarski Wincenty: **Anatomia ryb**. Wydanie pierwsze. Poznań: Powszechne Wydawnictwo Rolnicze i Leśne Sp. z o.o., 2012. ISBN: 9788309010807. 456 s.



W 2012 r. na rynek księgarski trafiła książka „Anatomia ryb” znakomitego cytologa i histologa, znawcy ultrastruktur komórkowych i mikroskopii elektronowej, emerytowanego profesora Uniwersytetu Jagiellońskiego prof. Wincentego Kilarskiego. Dzieło to jest nowoczesnym podręcznikiem akademickim. Nie tylko stanowi rozwinięcie i uzupełnienie napisanej pół wieku wcześniej książki prof. Zygmunta Grodzińskiego „Anatomia i embriologia ryb”, ale jest nowym spojrzeniem na zagadnienie anatomii najliczniejszej grupy kręgowców, jaką są ryby. Na światowym rynku jest stosunkowo niewiele publikacji dotyczących anatomii tej grupy zwierząt, dlatego warto zwrócić uwagę na tę książkę.

Dzieło prof. Kilarskiego liczy 456 stron. Układ książki jest bardzo przejrzysty. Podzielono ją na 15 rozdziałów zakończonych spisem cytowanej literatury, mini słownikiem i indeksem. Dodanie mini słownika nazw polsko łacińskich badanych taksonów było dobrym pomysłem biorąc pod uwagę ich dużą liczbę. Każdy rozdział został bogato zilustrowany. Książka zawiera w sumie 181, często złożonych, rycin. Są to szczegółowe schematy, rysunki i zdjęcia wykonane za pomocą mikroskopu świetlnego oraz, tam gdzie to było konieczne, mikroskopu elektronowego. Te doskonałe zdjęcia są mocną stroną książki. Podrozdziały są wyraźnie oddzielone, a wytłuszczenia wskazują czytelnikowi, na co zwrócić uwagę. Ze względu na zróżnicowanie budowy, spotykane wśród ryb, książka zawiera opisy anatomiczne gatunków występujących nie tylko w Polsce czy w Europie, ale również

egzotycznych. W książce znajdziemy opisy dotyczące anatomii przede wszystkim ryb kostnoszkieletowych, ale również przedstawicieli kręgloustych, ryb chrzęstnoszkieletowych jak i dwudysznych. Autor przedstawił współczesną systematykę ryb wraz z opisem przedstawicieli najbardziej charakterystycznych gatunków. W rozdziale „Kształty ciała ryb, sposoby pływania” czytelnik znajdzie wiele ciekawych informacji na temat poruszania się ryb w wodzie. Szkoda, że zabrakło opisu mechanizmów poruszania się ryb poza środowiskiem wodnym. Dotyczy to jednak bardzo nielicznych gatunków. Bardzo dobrze opisany i zilustrowany został rozród ryb, w tym strategię rozmnażania. Następnie Autor obszernie przedstawił budowę mięśni i szkieletu, pokrycie ciała oraz poszczególne układy i narządy często w odniesieniu do wyższych taksonów. Bardzo rozbudowaną częścią jest rozdział poświęcony narządom zmysłów, w tym oczywiście linii nabocznej, węchu czy wzroku, jak i elektroreceptorom. Szczegółowo też opisano gruczoły dokrewne. Bardzo ciekawe są informacje na temat barw i mechanizmu ich zmiany u ryb, gruczołów jadowych i narządów świetlnych (rozdział „Pokrycie ciała”), czy narządów i receptorów elektrycznych wraz z mechanizmami ich działania (rozdział „Mięśnie”). Równie ciekawe informacje znajdziemy np. w rozdziale „Układ oddechowy”, gdzie opisano nie tylko budowę skrzeli, ale również nibyskrzela, labirynt, płuca, jelito tylne czy pęcherz pławny, jako narządy oddechowe. Czytelnik dostaje więc solidną porcję aktualnej wiedzy na temat budowy ryb.

Porównanie zawartości omawianego dzieła z książką prof. Grodzińskiego pokazuje jak poszerzyła się wiedza w tej, zdawałoby się, już dobrze zbadanej, klasycznej dziedzinie biologii w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Książka „Anatomia ryb” została jasno napisana i dobrze się ją czyta, mimo, że wiele zagadnień nie należy do łatwych. Literatura została podana dla poszczególnych rozdziałów, co jest wygodne dla czytelnika, zwłaszcza naukowców i studentów chcących sięgnąć do materiałów źródłowych i jeszcze bardziej zgłębiać tajniki anatomii ryb. Książka została dobrze przygotowana i dopracowana edytorsko. Podręcznik jest cennym źródłem wiedzy dla wykładowców i studentów uczelni rolniczych oraz uniwersytetów, w tym wydziałów biologii, weterynarii i nauki o zwierzętach. Mogą skorzystać z niego wszyscy zainteresowani biologią, a w szczególności morfologią ryb. Gorąco polecam im to unikalne, świetnie napisane i wydane dzieło.

Robert Gwiazda
Instytut Ochrony Przyrody PAN, Kraków

„Listy do Redakcji”

Dnia 29 stycznia nadszedł do Redakcji list z uwagami do artykułu Profesora Ryszarda Tadeusiewicza zatytułowanego „Czy w biologii modele matematyczne odegrają podobną rolę, jak w rozwoju astronomii?”, który ukazał się w grudniowym numerze *Wszechświata*, tom 114, nr 10–12, 2013.

Poniżej przedstawiamy część listu czytelnika dotyczącą wyżej wymienionego artykułu:

„Jerzy Kuczyński, Planetarium Śląskie, Chorzów
e-mail: _kuczyn@interia.pl

Komitety Redakcyjny Pisma przyrodniczego „Wszechświat”

Szanowni Państwo,

Przeczytałem właśnie 10–12 *Wszechświata* i znalazłem kilka faktów, które chciałbym skomentować. Po pierwsze w tekście Profesora Tadeusiewicza znajduje się pewien anachronizm. Otóż planeta w rozumieniu Starożytnych to ciało przesuwające się względem gwiazd (co Profesor zaznacza). Tym samym planet w tym rozumieniu jest siedem, a nie pięć lub sześć jak pisze Profesor. Są to oczywiście Słońce, Księżyc, Merkury, Wenus, Mars, Jowisz i Saturn. Ziemia z oczywistych względów dla Starożytnych planetą nie była, ale nie wnikając w naturę planet, nie mieli oni powodów do wykluczania Słońca. Fakt, że współcześnie Księżyc wykluczamy z grona planet jest dosyć sztuczny i wynika z zaliczenia go do kategorii „księżyców”. W sumie usunięcie obu ciał z listy planet to wynik współczesnego spojrzenia. Z punktu widzenia ideologii „przedteleskopowej”, a więc panującej przed Galileuszem należałoby je uwzględnić. Nieco inaczej jest z Plejadami. Być może gdzieś tam traktowano je jako gwiazdozbiór. Jednak tym razem z tekstu wynika, że chodzi raczej o spojrzenie współczesne. A z tego punktu widzenia to nie gwiazdozbiór, a pewien obiekt astronomiczny (gromada otwarta). Ze współczesnego punktu widzenia gwiazdozbiór to obszar nieba mający zbliżony sens jak ulica w miejscowości – po prostu obszar na sferze niebieskiej mający określone granice (gwiazdozbiórów jest 88 i w każdym atlasie nieba znajdziemy ich jednoznacznie określone granice). Gdy tłumaczę przyczyny konieczności odróżniania terminów mających umocowanie prawne, takich jak właśnie gwiazdozbiór, od określeń potocznych, takich jak układ gwiazd czy obiekt typu Plejady, odwołuję się do problemu adresu. Gdyby wyobrazić sobie, że jakiś dom np. stojąc na skrzyżowaniu ulic uzyskał dwa różne adresy to można by go dwukrotnie sprzedać popełniając oczywiście przestępstwo. Stąd terminy formalne takie jak właśnie gwiazdozbiór traktujemy z pewną ostrożnością, która przy określeniach potocznych nie jest konieczna. Oczywiście powyższe uwagi mają w przypadku tekstu Profesora Tadeusiewicza niewielkie znaczenie.

Z wyrazami szacunku
Jerzy Kuczyński”

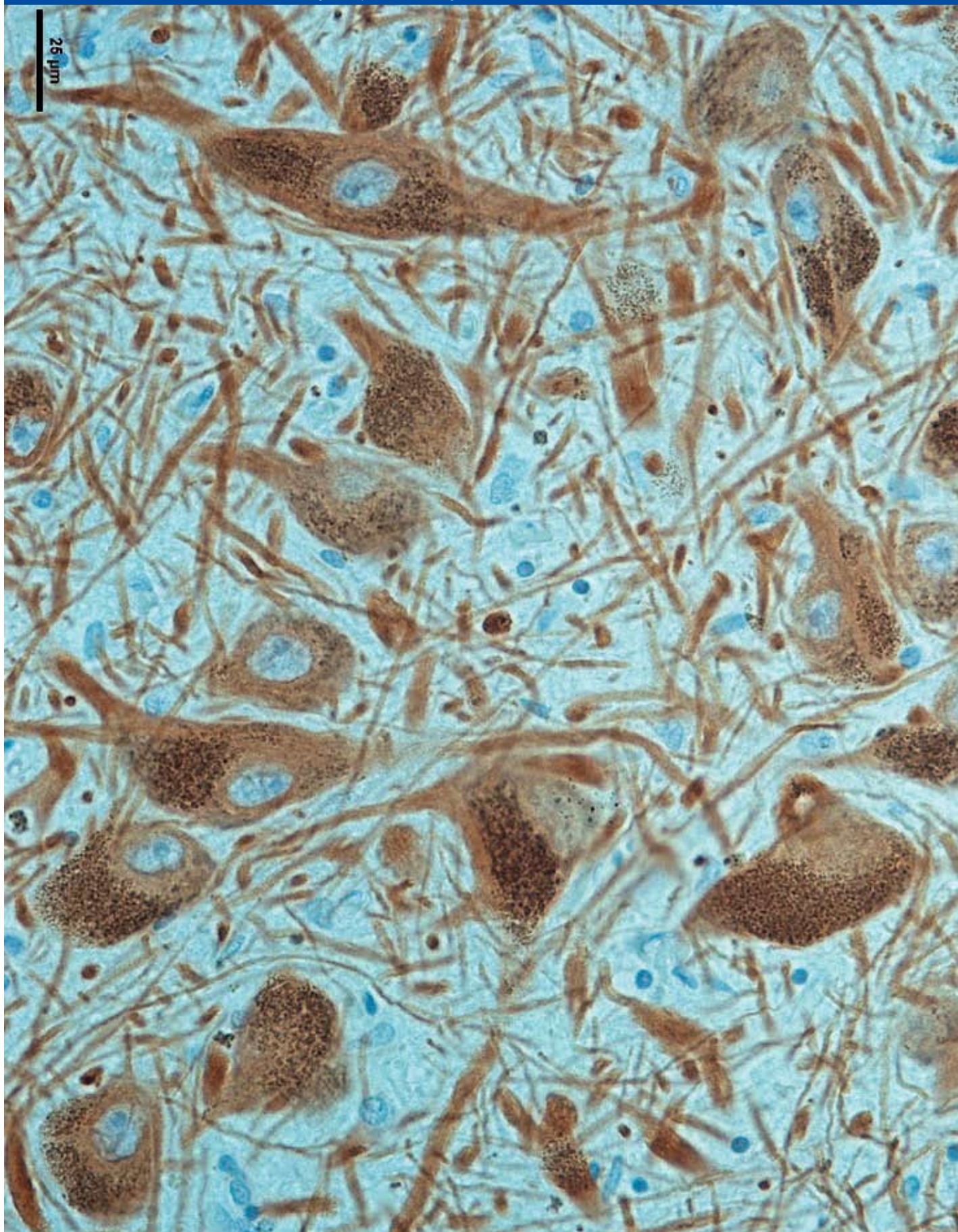
Profesor Ryszard Tadeusiewicz [rtad@agh.edu.pl] odpowiada:

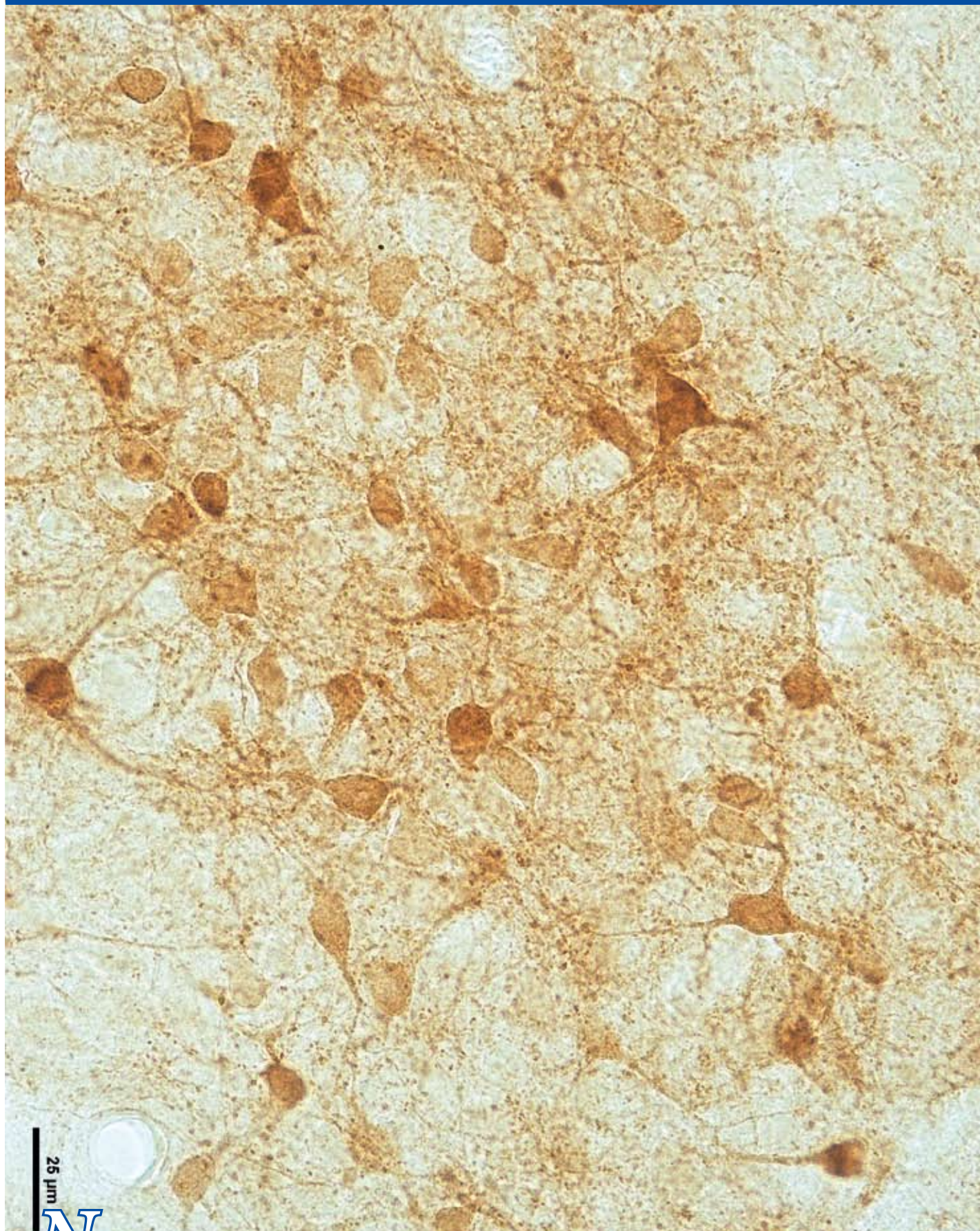
„Cieszę się, że mój artykuł zainspirował Czytelnika do pogłębionej refleksji, a także dziękuję za przedstawione uzupełniające uwagi i uściślenia, dotyczące poprawnej terminologii astronomicznej.

Ryszard Tadeusiewicz”

N

eurony istoty czarnej w śródmózgowiu mózgu ludzkiego. Barwienie immunohistochemiczne na obecność enzymu TH, syntetyzującego dopaminę (kolor brązowo-szary). W neuronach widoczne też ziarna neuromelaniny. Neurony te degenerują u chorych na chorobę Parkinsona. Skala 25 μm . Fot. Helena Domin, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie.





N

neurony jądra środkowego ciała migdałowatego mózgu szczura zawierające kortykoliberynę (CRF), peptyd zaangażowany w stresie i lęku. Barwienie immuno histochemiczne z użyciem przeciwciała do CRF. Skala 25 μm. Fot. Helena Domin, Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie.